

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Centre Universitaire de Jijel  
Institut des Sciences de la Nature

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
المركز الجامعي  
ولاية جيجل  
معهد علوم الطبيعة

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme d'études  
supérieures en biologie Moléculaire et cellulaire

Option : Biochimie

# Thème



CONTRIBUTION A L'ETUDE BIOCHIMIQUE  
D'EXTRAITS FLAVONOÏDIQUES SUR LES  
ANIMAUX DE LABORATOIRES ATTEINTS  
D'UNE PATHOLOGIE HEPATIQUE  
(HEPATO-TOXICITE PAR UN ANTI-CANCEREUX).

Président : Mr. Bouljedri M .

Encadreur : Mr. Kebaieche M

Examineur: Dr. Laghouchi .

Présenté par :

Balta Nora.

Fennouche Soumeya.

Année universitaire 2000/2001

N° d'ordre :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# REMERCIEMENT

*Nous tenons à remercier en premier lieu dieu, le tout puissant qui nous a donné la volonté d'étudier a modeste travail, et nous a remercions notre honorable encadreur «Kebaiech mouhamed »,sur sa précieuse aide et ses conseils et sa totale disponibilité.*

*Nous remercions aussi monsieur «Lahouel mesbah », qui n'a pas hésité de nous conseiller et de nous aider.*

*Sans oublier nos enseignants qui ont veillaient pour notre formation. Ainsi à monsieur «Bounar Nedjem eddine » pour son aide, les personnels du laboratoire de l'institut de biologie et de l'hôpital de Jijel.*

*A tous les membres de jurées.  
Et à «Fahim » qui a été très puissant avec nous.*

*Et en fin nous remercions tout ce qui nous ont aider de prés ou de loin pour Conclure ce travail.*

*Nora*

*Soumeya*



# Dédicace

*C'est un immense plaisir pour moi de dédier cette modeste tâche à :*

*Ma chère mère pour son amour et sa tendresse qui a l'origine de mon espoir infini dans mes études et ma vie.*

*Mon cher père pour son amour et tendresse et qui m'a toujours encouragé pour continuer mes études et réaliser mes buts sans eux je ne serais pas ou j'en suis.*

*Pour mes sœurs Ibtissam et Widad. Mes frères Hamza, Samir, Fares et Ayoub.*

*La mémoire de mon grand père que dieu le tous puissant l'accord en son vaste paradis.*

*Toute la famille surtout ma tante Khadidja et son mari Rachid et ces enfants Amel, Rida, Tarek, Hayet, Adel et les petites Sawssan, Kamilia.*

*Toutes mes amies Ilham, Samiha, Chadia, Keltoum, Ibtissam, Soumia, Nora, Naila, Nadia, Assia, Aicha, Soumia et mes copines de chambre.*

*Touts mes amis Mohamed, Khalil, Rida, Youcef.*

*Touts mes camarades de la section biochimie et microbiologie.*

*En fin, tous les gens que j'ai eu l'occasion de connaître durant ma formation.*

*Soumeya.*

# Dédicace

*Avec mon grand amour et mes profondes sentiments, je dédie ce modeste travail à :*

*Mon père « Ali » pour son aide qui m'a toujours encouragé pour continuer mes études et réaliser mes butes.*

*Ma chère mère « Fella » pour son amour et sa tendresse qui est à l'origine de mon espoir infini dans les études et dans ma vie. Sans eux je ne serai pas ou j'en suis.*

*La mémoire de mes grands pères et mes grandes mères que dieu le tout puissant l'accord en son vaste paradis.*

*Mes chères sœurs, Nadjet, Souad, Malika, Abba, Soreya et leurs petits enfants ; Romeissa, Zeineb, Aniss, Badro.*

*Chères frères ; Toufik, Abd el kader.*

*Je dédie ce travail spécialement à l'intime de mon cœur ; Aïssani Soumia et toute sa famille ; sa mère Rachida, leurs sœurs et frères ; Soufiane, Khaled, Wided, Affaf, Amina, je leurs souhaite le bonheurs du monde.*

*Mes chères amies ; Soumeya, Sonia, Ghania, Mounira, Souhila, Neila, Fouzia, Nadia, Ilham, B<sub>21</sub>, B<sub>23</sub>.*

*Mes collègues, biochimistes et microbiologistes, de la promotion 2000-2001.*

*Enfin je dédie ce travail à l'homme de ma vie.*

NORA

# SOMMAIRE :

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction.....</b>  | <b>01</b> |
| <br>  |           |
| <b>Chapitre I : Analyse bibliographique</b>                     |           |
| <b>I-1 Le foie.....</b>   | <b>03</b> |
| I-1-1 Anatomie du foie.....                                     | 03        |
| I-1-2 Physiologie du foie.....                                  | 05        |
| I-1-2-1 Fonction du foie. ....                                  | 05        |
| a- Fonction métabolique.....                                    | 05        |
| b- Fonction biliaire.....                                       | 06        |
| c- Fonction de détoxification.....                              | 07        |
| I-1-2-2- Distribution des nutriments aux organes. ....          | 07        |
| I-1-3 La pathologie hépatique. ....                             | 10        |
| I-1-3-1 Classification des maladies du foie. ....               | 10        |
| I-1-3-2 Principales <sup>lésions</sup> lésions hépatiques. .... | 12        |
| a- Stéatose. ....   | 12        |
| b- Nécrose hépatique. ....                                      | 12        |
| c- Cholestase. ....   | 12        |
| d- Cirrhose. ....   | 12        |
| e- Hépatite ressemblant d'une hépatite virale. ....             | 12        |
| f- La carcinomes. ....  | 12        |
| I-1-4- La sémiologie hépatique. ....                            | 13        |
| I-1-4-1 Sémiologie clinique du foie. ....                       | 13        |
| I-1-4-2 Sémiologie biliaire. ....                               | 13        |
| a- signes fonctionnels. ....                                    | 13        |
| b- signes physiques. ....                                       | 14        |
| c- Examens complémentaires. ....                                | 14        |
| I-1-4-3 Sémiologie des ictères. ....                            | 14        |
| a- Définition. ....   | 14        |
| b- Interrogatoire et examen clinique du foie. ....              | 14        |
| c- Classification. ....   | 15        |
| I-1-4-4 Sémiologie biologique du foie. ....                     | 16        |
| a- testes biologique. ....                                      | 16        |
| a <sub>1</sub> .Transaminases. ....                             | 16        |
| a <sub>2</sub> .phosphatases. ....                              | 18        |
| a <sub>3</sub> - Bilirubine. ....                               | 18        |

|   |    |
|---|----|
| a <sub>4</sub> - cholestérol. ....  | 19 |
| b-valeurs normales et valeurs pathologique du bilan. ....   | 20 |
| <b>I-2 l'étude toxicologique.</b> .....   | 21 |
| I-2-1- Toxicité aiguë. ....   | 21 |
| I-2-2- Toxicité chronique. ....   | 21 |
| I-2-3 Notion de l'hépto-toxicité. ....  | 22 |
| I-2-4 Hépatite toxiques au médicamenteuses. ....  | 22 |
| a- Généralités. ....  | 22 |
| b- Les principales altérations de l'anatomie hépatique des produits chimiques ou<br>médicamenteux. .... | 23 |
| c- Les caractéristiques des atteintes hépatiques toxiques et médicamenteuses.....                       | 23 |
| d- Hépto-toxicité des phytothérapie. ....   | 23 |
| e- Mécanisme d'action des toxiques sur le foie. ....  | 26 |
| e <sub>1</sub> – Hépatite aiguë cytolytiques toxiques. ....   | 26 |
| e <sub>2</sub> – Atteints hépatiques chroniques. ....   | 26 |
| <b>I-3- Les anti-cancéreux.</b> .....   | 27 |
| I-3-1 Généralités sur le cancer. ....   | 27 |
| I-3-1-1 Définition. ....  | 27 |
| I-3-1-2 Traitements. ....   | 27 |
| I-3-2 Définition des anti-cancéreux. ....   | 28 |
| I-3-3 Découverte des anti – cancéreux. ....   | 29 |
| I-3-4 Classification des anti-cancéreux. ....   | 30 |
| I-3-5 Fondements biologique de l'action des anti-cancéreux. ....  | 32 |
| I-3-6 Cible d'action des médicaments anti-cancéreux. ....   | 34 |
| I-3-6-1 Substances alkylantes, capablent de se lier à l'AND.....  | 34 |
| I-3-6-2 Inhibiteurs de la synthèses des bases puriques et pyrimidiques.....                             | 34 |
| I-3-6-3 Substances intercalantes. ....  | 34 |
| I-3-6-4 Substances inhibant les enzymes modifiant la topologie.....                                     | 34 |
| I-3-6-5 Substances inhibant la synthèse protéique on niveau du ribosome.....                            | 35 |
| I-3-6-6 Substances inhibant la construction du fuseau mitotique.....                                    | 35 |
| I-3-6-7 Le cycle cellulaire et ses inhibiteurs.....   | 39 |
| I-3-7 Principes de l'association de médicaments anti-cancéreux.....                                     | 40 |
| I-3-8 Effets secondaires des anti-cancéreux.....  | 40 |
| I-3-9 Exemple d'un anti-cancéreux : ETOPSIDE.....   | 41 |
| I-3-9-1 Définition. ....  | 41 |



|  |    |
|--|----|
| I-3-9-2 Mécanisme d'action. ....   | 41 |
| I-3-9-3 Voie d'administration et posologie. ....   | 43 |
| I-3-9-4 Métabolisme de l'étoposide. ....   | 43 |
| I-3-9-5 Effets secondaires. ....   | 44 |
| <b>I-4 Les hépatoprotecteurs .</b> .....   | 46 |
| <b>I-5 Les flavonoïdes.</b> .....  | 48 |
| I-5-1 Définition et découverte. ....   | 48 |
| I-5-1-1 Définition . ....  | 48 |
| I-5-1-2 Découverte. ....   | 48 |
| I-5-2 Les propriétés des flavonoïdes. ....   | 49 |
| I-5-3 Origine des flavonoïdes. ....  | 50 |
| I-5-3-1 Origine végétale. ....   | 50 |
| a- Généralité. ....  | 50 |
| b-Exemple d 'une plante médicinale à principe actif flavonoïdique : <i>Ranunculus repens</i> .L..... | 50 |
| b <sub>1</sub> . Généralités. ....   | 50 |
| b <sub>2</sub> . Propriétés de la plante <i>Ranunculus repens</i> . ....                             | 50 |
| I-5-3-2 Origine animale. ....  | 54 |
| I-5-3-3 Etude chimique des flavonoïdes . ....  | 54 |
| a- Structure générale et classification. ....  | 54 |
| a <sub>1</sub> - Structure générale. ....  | 54 |
| a <sub>2</sub> - Classification. ....  | 54 |
| I-5-3-4 Biosynthèse des flavonoïdes. ....  | 57 |
| I-5-3-5 Mode d'action des flavonoïdes ....   | 60 |
| a- Au niveau biochimique. ....   | 60 |
| b- Au niveau vasculaire. ....  | 60 |
| c- Autres actions. ....  | 60 |
| I-5-3-6 Pharmacocinétique des flavonoïdes. ....  | 60 |

## Chapitre II : Matériels et méthodes.

|  |    |
|--|----|
| <b>II-1 Matériels.</b> .....                       | 62 |
| II-1-1 l'accueille de la plante. ....              | 62 |
| II-1-2 Entretien des animaux. ....                 | 62 |
| II-1-3 Traitement des animaux. ....                | 62 |
| II-1-4 Voie d'administration des médicaments. .... | 63 |



|  |   |    |
|--|---|----|
| II-1-5   | Solvant de l'extraction. ....   | 64 |
| II-1-6   | Réactifs utilisés. ....   | 64 |
| II-1-7   | Instruments utilisés. ....  | 64 |
| II-1-8   | Les médicaments utilisés. ....  | 64 |
| II-1-9   | Prélèvement des échantillons. ....  | 64 |
| II-1-10  | Lieu de dosage. ....  | 64 |
| <b>II-2</b>  | <b>Méthodes.</b> .....  | 65 |
| II-2-1   | Extraction des flavonoïdes à partir de la plante <i>Ranunculus repens</i> L... .. | 65 |
| II-2-2   | Etude pharmaco-toxicologique. ....  | 67 |
| II-2-2-1   | Préparation des médicaments. ....   | 67 |
| a-   | Solution d'étoposide. ....  | 67 |
| b-   | Solution des flavonoïdes. ....  | 68 |
| II-2-2-2   | Posologie. ....   | 68 |
| II-2-2-3   | Etude de la toxicité. ....  | 70 |
| a-   | Toxicité aiguë. ....  | 70 |
| b-   | Toxicité chronique. ....  | 70 |
| c-   | Bilan hépatique. ....   | 70 |
| c <sub>1</sub> -                                       | Dosage de Transaminases. ....   | 70 |
| c <sub>2</sub> -                                       | Dosage de Phosphatases alcalines. ....  | 72 |
| c <sub>3</sub> -                                       | Dosage de Bilirubine totale. ....   | 73 |
| c <sub>4</sub> -                                       | Dosage de Cholestérol. ....   | 74 |
| c <sub>5</sub> -                                       | Dosage de Glucose. ....   | 75 |
| II-2-2-4   | Etude statistique. ....   | 77 |
| <br><b>Chapitre III: Résultats et interprétations.</b> |   |    |
| III- 1   | Evaluation des transaminases. ....  | 80 |
| III-2  | Evaluation des phosphatase alcaline. ....   | 84 |
| III-3  | Evaluation de la biliruline total. ....   | 86 |
| III-4  | Evaluation du cholestérol. ....   | 88 |
| III-5  | Evaluation du glucose. ....   | 90 |
| <br><b>Chapitre IV :Discussion.</b>                    |   |    |
|  | Discussion.....   | 92 |
|  | <b>Conclusion.</b> .....  | 94 |
|  | <b>Bibliographie.</b> .....   | 95 |



INTRODUCTION



## Introduction :

De tout temps, la pharmacie a exploité les propriétés des substances actives naturelles, qu'elles seraient minérales, animales ou encore végétales. L'origine de la pharmacopée commence avec l'homme sur la terre. Des plantes bien connues comme le pavot, le séné, jusquiame, la beladone, ... etc. plantes des pays tempérés ; le quinquina, la coca...etc. Plantes tropicales ont fourni des molécules de base de grandes classes thérapeutiques.

Le développement de la chimie organique à la fin du siècle dernier a, petit à petit, conduit à délaisser les sources naturelles pour créer de nouvelles molécules, parfois, sans rapport structural avec la substance d'origine naturelle qui les avaient inspirés et possédant des propriétés inattendues, ce qui fait que la phytothérapie a été abandonnée au profit de cette synthèse chimique de ces médicaments [31].

Or, on enregistre une multiplication d'effets toxiques au cours de l'emploi des produits chimiques de synthèse. Des effets ayant entraîné à plusieurs occasions des retraits du marché des substances médicamenteuses, additionnés à leur interactions nocives avec le métabolisme cellulaire [2].

C'est alors que partout dans le monde des grands laboratoires pharmaceutiques orientent à nouveau leurs efforts vers l'emploi des plantes, car le milieu naturel constitue encore, aujourd'hui, la source principale pour la recherche et l'exploitation des molécules biologiquement actives et livre en même temps aux scientifiques des molécules des structures chimiques nouvelles susceptible de donner lieu à des applications thérapeutiques en médecine humaine.

C'est pour quoi ce genre de recherche doit être encouragé et dynamisé dans notre pays. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail sur une plante (*Ranunculus repens L.*) de la région de la petite Kabylie, qui fait partie de la famille des Ranunculacées connues pour leurs effets thérapeutiques ; dans ce travail nous nous sommes axés sur ces essais thérapeutiques de l'extrait flavonoïdique de cette plante sur une hépato-toxicité médicamenteuse des animaux de laboratoire induite en l'occurrence par un anticancéreux (l'étoposide).



Notre travail a été conduit selon la méthodologie suivante :

-Etude bibliographique : concernant l'aspect anatomo-physio pathologique du foie et son exploration fonctionnelle dans le cas normal et pathologique notamment dans le cas d'une hépato-toxicité médicamenteuse, exemple pris des anticancéreux.

En suite la chimie et le mode d'action des flavonoïdes qui seront traités à la fin de cette partie .

-Etude pratique :dans cette partie nous allons exposer la méthode d'extraction des flavonoïdes en premier lieu, en suite l'induction de l'hépatotoxicité par l'Etoposide (anticancéreux), et on termine notre travail expérimentale par des essais thérapeutique par l'extrait flavonoïdique.



CHAPITRE I

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

## **I – 1. Le foie :**

Le maintien des fonctionnements permanents, et à des rythmes divers, des cellules du corps humain est assuré par la mise en réserve des nutriments apportés par le sang. Le foie est l'organe principal impliqué dans ce système de stockage et de redistribution, régulé par le système hormonal, les informations relatives au besoins de l'organisme sont émises en permanence[39].

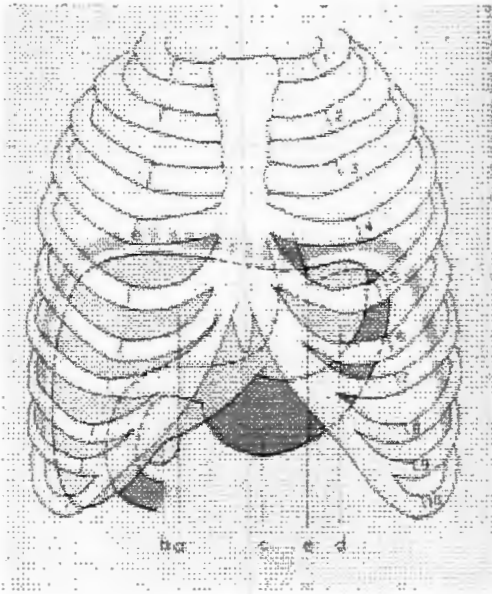
### **I – 1 – 1. Anatomie du foie :**

Le foie est situé dans l'abdomen, sous la coupole diaphragmatique droite, sa forme générale est triangulaire, sa face supérieure, convexe, suit les contours du diaphragme, sa face inférieure est parcourue par trois sillons, l'un d'eux est la hile du foie, où convergent les organes qui arrivent au foie au en partant (le foie d'un homme adulte pèse environ 1,800 kg) (figure 1) .

Le foie est alimenté en sang artériel oxygène par l'artère hépatique, il reçoit en outre par la veine porte le sang provenant de l'ensemble du tube digestif, au côté de ces deux vaisseaux circulent le canal hépatique qui draine hors du foie la bile que celui-ci a sécrété le sang qui est passé à travers le filtre hépatique (figure 2)[38].

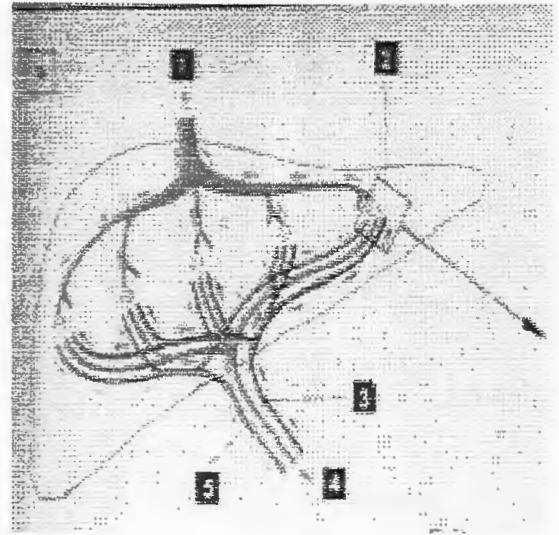
La structure élémentaire du tissu hépatique et le lobule hépatique(figure 3), qui est fait d'un groupement de cellules hépatique (hépatocytes) centré sur une veinule qui est branche initiale de la veine sus-hépatique, le lobule hépatique est entouré d'espaces portes où sont groupés les branches de l'artère hépatique, de la veine porte et des canaux biliaires, le sang circule à travers les hépatocytes des espaces portes vers les veines centro-lobulaires. A l'inverse, les canalicules biliaires convergent vers le canal biliaire de chaque espace porte en y drainant la bile[36].





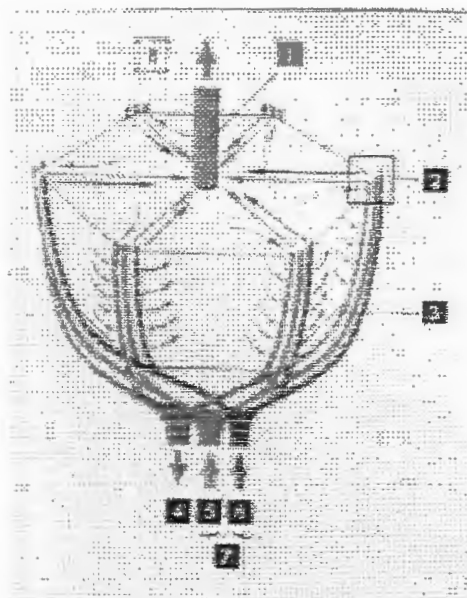
**Fig.1 Projection du foie sur le grill costal.**

a: Foie ; b. Vésicule biliaire ; c. Estomac  
 d : lobe gauche du foie ;  
 e. Projection du dôme diaphragmatique



**Fig.2 Structure interne du foie**

1. Veine sus-hépatique (Vers le cœur )  
 2. lobule hépatique ; 3. Artère hépatique ;  
 4. Veine porte ; 5. canal hépatique.



**Fig.3 Lobule hépatique.**

1. Axe du lobule (veine sus-hépatique ;  
 2. Espace porte ; 3. Canalicule billiaire ;  
 3. vers le canal hépatique ; 5. Veine porte ;  
 6. Artère hépatique ; 7. Ramifications.

## I – 1 – 2. La physiologie du foie :

### I-1-2-1- Fonctions du foie :

Les fonctions du foie sont diverses, multiples et vitales, elles peuvent se résumer-en :

Fonctions endocrines ou métaboliques .

Fonctions exocrines ou biliaires .

Fonctions de détoxification. [45].

#### a -Fonctions métaboliques :

Le foie est le premier organe que rencontre les aliments après leur digestion et l'absorption intestinale. Les molécules arrivent par la veine porte, les glycérides transitent par le système lymphatique.

Le foie a schématiquement un quadruple rôle (fig.4) :

- Rôle régulateur pour l'ensemble de l'organisme, sa constitution varie donc en fonction de l'alimentation.
  - Organe de synthèse de différents constituants destinés aux autres organes.
  - Organe au métabolisme endogène très riche.
  - Formation de l'urée qui permet l'élimination de l'azote [19].
- Le glucose transite par le foie. La majeure partie sera transformée en glycogène. Au fur et à mesure des besoins le glucose sera libéré et passera dans la circulation générale, une petite partie est dégradée partiellement par la voie de la glycolyse anaérobie, partiellement par la voie des pentoses phosphate, ce qui permet la formation de NADPH<sub>2</sub> nécessaire à la synthèse des acides gras et du cholestérol. Le galactose et le fructose sont également métabolisés dans le foie, leur métabolisme rejoint celui du glucose et du glycogène. L'acide lactique du muscle est apporté par la circulation, il est transformé en glycogène par la voie de la glycogénonéogenèse, ainsi d'ailleurs que les acides aminés glyco-formateurs [19].
  - Les acides aminés peuvent suivre deux voies :
    - a) Une voie dégradative avec libération de l'azote qui sera repris sous forme d'urée et transformation du reste de la molécule en métabolite qui rejoindra soit le métabolisme glucidique soit le métabolisme lipidique : formation d'acétyl COA ou l'acide acétylacétique.

b) Une voie biosynthétique qui permettra la synthèse des protéines du foie ainsi que celle des protéines plasmatiques (à l'exception des immunoglobulines) [19].

- Des lipides sont remaniés dans le foie en formant un lipide spécifique du foie et les lipides plasmatiques qui passeront dans la circulation après combinaison avec des protéines pour former des lipoprotéines.

Une partie est hydrolysée et les acides gras sont entièrement dégradés en acétyles COA, ce qui fournit l'essentiel de l'énergie du foie, l'acétyle COA peut servir à la synthèse d'acide gras, de cholestérol grâce au NADPH<sub>2</sub>, il peut former l'acide acétylénique (cétogénèse) qui passera dans la circulation. Le cholestérol passera en partie dans la circulation, en partie dans les voies biliaires. Une partie du cholestérol se transforme en acide biliaire qui, après conjugaison, seront éliminés par voie biliaire [19].

• L'hémoglobine libérée des globules rouges est transformée en bilirubine qui, après conjugaison, est éliminée par voie biliaire. Une partie importante des constituants de la bile après passage dans l'intestin revient dans le foie par le cycle entéro-hépatique. Le foie est également très actif dans la biosynthèse des acides nucléiques. Il est également le siège de métabolismes particuliers de différents acides aminés. Les médicaments, les hormones stéroïdes subissent des transformations dans le foie en particulier des déshydroxylation par la cétochrome p450 [19].

Le foie est le siège général des phénomènes de conjugaison.

Le foie est l'organe cible de plusieurs hormones :

glucagon, adrénaline, insuline, cortisol, hormones thyroïdiennes.

Le foie transforme donc les aliments en molécules spécifiques de l'espèce qu'il envoie dans la circulation générale à l'usage des autres organes, il possède le glycogène une petite réserve d'énergie immédiatement utilisable [19].

### **b-Fonctions biliaires :**

La bile est un liquide légèrement alcalin, composé essentiellement d'eau 82 %, d'acide biliaire 12 %, (figure 4-A) pigment biliaire et de cholestérol non estérifié 0,7 %, elle est drainée par les voies biliaires intra-hépatiques (canalicules biliaires => passage de Héring => canaux péri lobulaires => canaux des espaces portes), qui se réunissent à la sortie du foie en deux canaux biliaires confluent dans le canal hépatique, les voies biliaires extra-hépatiques sont formées de la voie biliaire principale hépato-cholédoque et de la voie biliaire accessoire (canal cystique et vésicule biliaire). La bile arrive



dans le duodénum par le canal cholédoque au niveau de l'ampoule de Vater cerné par un sphincter lisse, le sphincter d'oddi [38].

La sécrétion hépatique de la bile est un phénomène continu, la bile est ensuite emmagasinée et concentrée dans la vésicule biliaire, la contraction de la vésicule est le relâchement des sphincters libère le flux biliaire dans le duodénum, ces phénomènes (discontinus) sont sous le contrôle du système nerveux autonome et d'une hormone duodénale, la cholécystokinine dont l'exception est provoquée par l'apport alimentaire de lipide dans le duodénum, les acides biliaires émulsionnent les graisses et les vitamines liposolubles, émulsion qui va permettre leur digestion par les lipases pancréatiques, une grande quantité d'acide biliaire est réabsorbée, déconjugée par les entérocytes et ramenée au foie par la veine porte = cyclo-entéro-hépatique, les pigments biliaires sont déconjugés dans le gros intestin (en urobiline) et seront éliminés avec les fèces [38].

### **c-Fonction de détoxification :**

Outre la formation de l'urée précédemment citée, l'hépatocyte permet la détoxification de nombreuses substances grâce à des mécanismes produits toxiques se font soit avec l'acide glucuronique (glycuro-conjugaison), soit avec des ions sulfate (sulfoconjugaison) ; ainsi sont neutralisés divers médicaments (EX. Les barbituriques), les stéroïdes (hormones génitales. L'hépatocyte) assure ainsi la glycuro-conjugaison des pigments biliaires (essentiellement la bilirubine) produit par les cellules de Kûpffer et les macrophages bordant de la rate, déchets de l'hémoglobine évacués par la bile [38].

### **I-1-2-2-Distribution des nutriments aux organes :**

La mise à disposition des nutriments entre les repas dépend des besoins des différents organes.

Le cerveau qui ne consomme que du glucose, à des cellules spécialisées, localisées à sa base, capable de déclencher la synthèse d'hormones qui indirectement, permettent la libération du glucose du foie [38].

Dernier exemple, plus complexe : au moment d'un stress ou d'une émotion, l'excitation du cerveau est transmise au bulbe, à la moelle épinière, puis des nerfs à la médullosurrénale, ce qui entraîne l'émission d'adrénaline et du glucagon, hormones

hyper-glycémiantes, il existe d'autres systèmes secondaires de régulation hormonale [38].

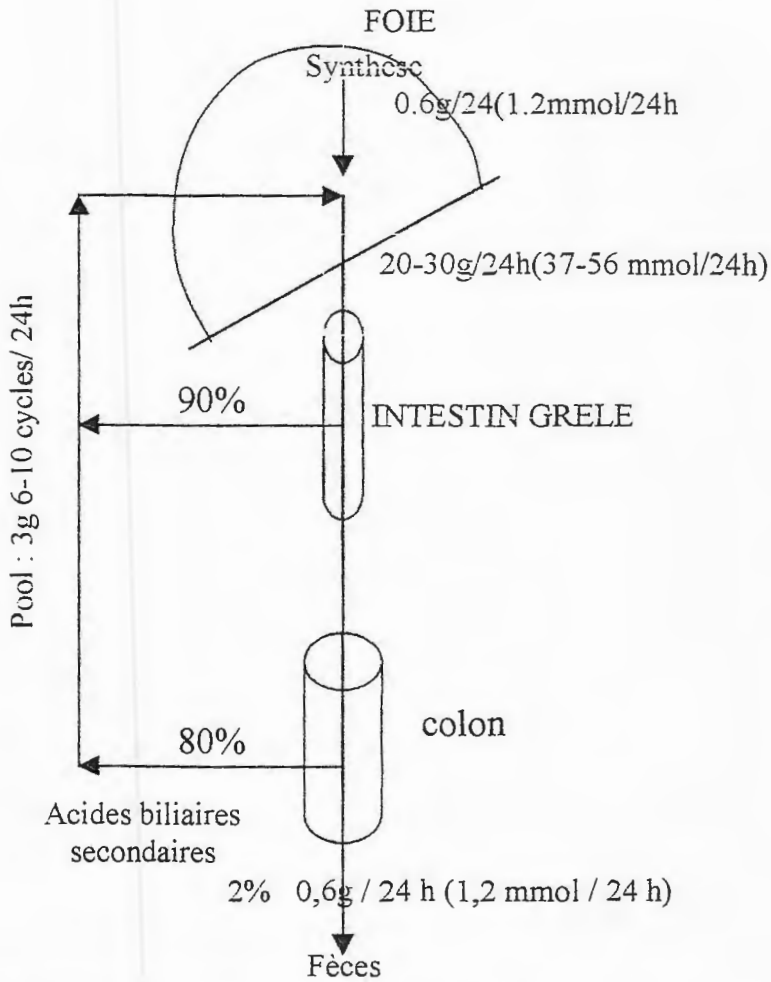


Fig. 4.A – SYNTHÈSE ET CYCLE ENTEROHEPATIQUE DES ACIDES BILIAIRES.

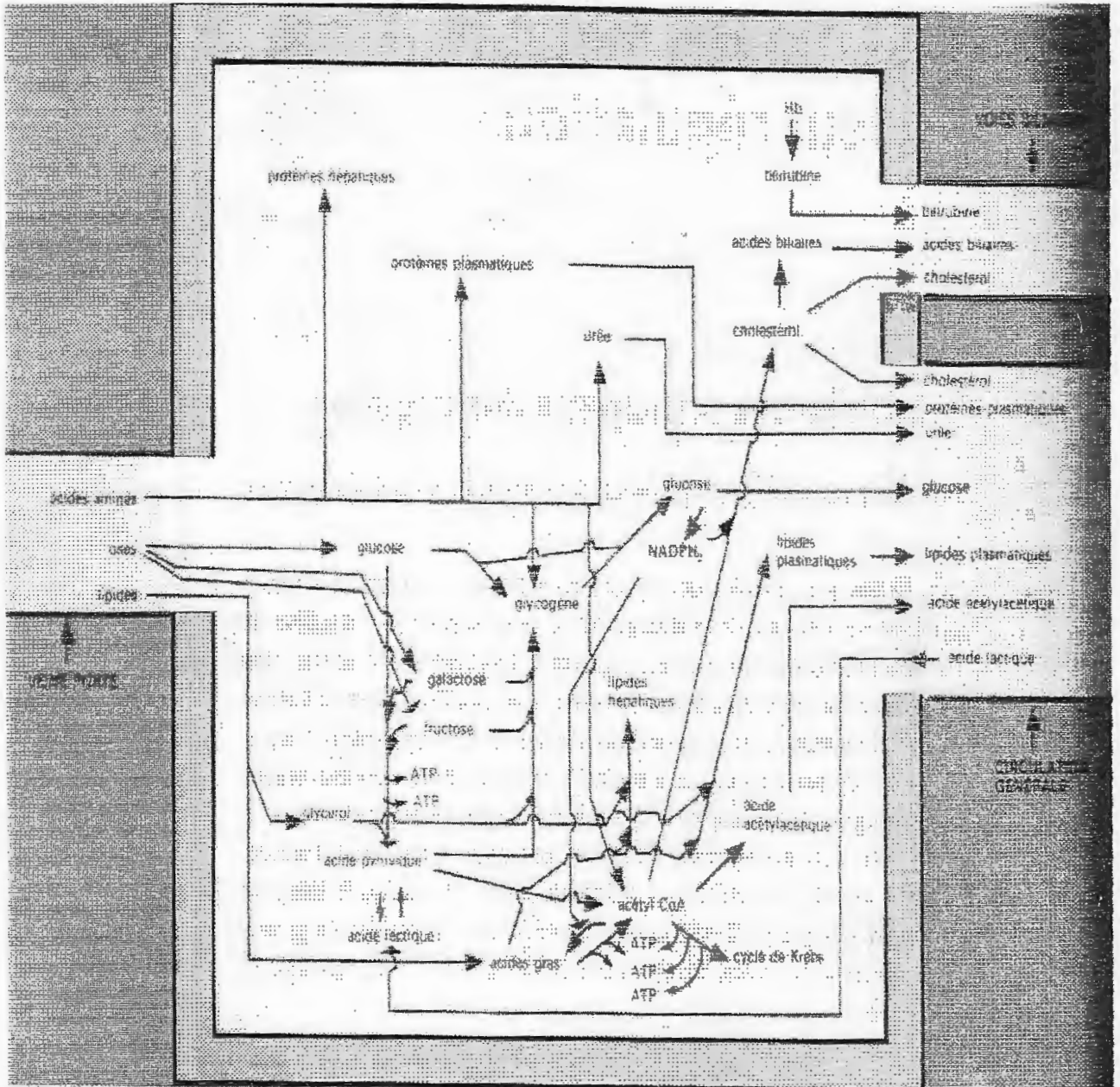


Fig4: métabolisme général du foie:



### **I-1-3-La pathologie du foie :**

L'hépatite est généralement causée par une infection virale, mais elle peut également être due à des agents ou à des poisons chimiques, à des médicaments, à des bactéries ou toxines bactériennes. L'hépatite peut devenir chronique entraînant une cirrhose et une destruction progressive de l'organe [5].

#### **I-1-3-1-Classification des maladies du foie :**

Aucune classification des différents types d'hépatopathie n'est entièrement satisfaisante, car dans beaucoup de cas les mécanismes étiologiques et pathogéniques restent obscurs, par conséquent, on trouve une abondance d'étiquettes et de noms appliqués aux anomalies hépatiques. Certaines personnes utilisent le terme d'hépatite pour désigner une infection virale, d'autres simplement pour indiquer une inflammation hépatique, le même ambiguïté se trouve en ce qui concerne les termes d'aigu, subaigu et chronique[32].

La chronicité concerne une infection persistante ou récidivante. (c'est-à-dire continue). L'activité concerne la persistance des lésions hépatocytaires ; elles sont plus volontaires appréciées par l'élévation sérique des transaminases et par le degré de nécrose hépatocytaire sur la biopsie [32].

Devant les difficultés pour définir l'étiologie de beaucoup de formes de maladies hépatiques dans la plus part des cas, le processus pathologique est mieux défini et décrit par l'étude des caractères morphologiques de la lésion. Ainsi une classification morphologique des maladies du foie est présentée dans le ( tableau I).

**Tableau I - Classification des maladies du foie [32].****Parenchymateuse :**

Hépatite aiguë (virale, médicamenteuse, toxique)  
Hépatite chronique (persistance ou active)

**Cirrhose :**

Alcoolique (portable, nutritionnelle, cirrhose de laennex)  
Post-hépatique  
Biliaire  
Hémochromatose  
Formes rares (maladies de Wilson, galactosémie, fibrose kystique du pancréas, défiât en alpha-antitrypsine)

**Infiltrations :**

Glycogène  
Graisses (acides gras neutres, cholestérol, gongliosides, cérébrosides)  
Amylose  
Lymphome, leucémie  
Granulome (sarcoïdose, tuberculose, idiopathique)

**envahissement :**

Hépatome, métastase  
Abscess (pyogène, amibien)  
Kyste (maladie poly kystique, échinococcose)  
Gommes

**Atteintes fonctionnelles avec ictères :**

Maladie de Gilbert  
Syndromes de Gigler-Najjar.  
Syndrome du Dubin-Johnson et Rotor  
Cholestase gravidique et cholestase vécutent bénigne.

**Hépathobiliaire :**

Obstruction biliaire extra hépatique (calcul, stérose, tumeur)  
Cholangite  
Vasculaire  
Foie cardiaque et cirrhose cardiaque  
Thrombosome et veines sus-hépatiques (syndrome de Buldchiari)  
Thrombose veineuse portale  
Pyléphlébite  
Malformations artérioveineuses.

**I – 1-3 –2 - Principales lésions hépatiques :**

Le foie est une cible fréquente des toxiques pour plusieurs raisons, d'abord la plus part des toxiques pénètrent dans l'organisme par le tube digestif, et après absorption sont transportés par la veine porte vers le foie. Cependant la toxicité peut s'exercer sur différents organites des cellules hépatiques, conduisant vers divers effets toxiques décrits ci-dessous :

**a) - Stéatose :**

Un foie stéatose contient plus de 5 % de lipides [15].

**b) - Nécrose hépatique :**

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, la nécrose peut être focale (centro-lobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plus part du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) [15].

**c) - Cholestase :**

La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la cholestase [15].

**d) - Cirrhose :**

La cirrhose est caractérisée par la présence d'infiltration de collagène dans la masse hépatique, séparée par ces couches fibreuses, les amas d'hépatocytes apparaissent sous forme de nodules [15].

**e) - Hépatite ressemblant à une hépatite virale :**

De nombreux produits provoquent un syndrome clinique qui n'est pas distinct de celui de l'hépatite virale, les caractéristiques générales sont les suivantes :

- On ne peut le mettre en évidence chez l'animal .
- Les effets chez l'homme ne semblent pas reliés à la dose .
- La toxicité s'exprime chez quelque individus sensibles .
- Les caractéristiques histopathologiques sont plus variables .
- Le malade montre d'autres symptômes d'hypersensibilité et répond quelque fois à une dose d'épreuve .
- Présence fréquente de fièvre : de rash cutanés et d'éosinophilie [15].

**f) - Les carcinomes :**

Le carcinome hépato-cellulaire et le cholangio-carcinome sont les formes les plus courantes de tumeurs primaires malignes du foie [15].



### I – 1 - 4. La sémiologie hépatique :

#### I – 1 – 4 – 1. Sémiologie clinique du foie :

Le malade est examiné en décubitus dorsal, étendu sur un plan dur [27].

- ☐ Inspection : Lorsque le foie est très volumineux, il existe une voussure de l'hypochondre droit de l'épigastre [27].
- ☐ Auscultation : l'auscultation recherche un souffle vasculaire ou des frottements péritonéaux. Un souffle systolique peut être dû à une compression tumorale, où la présence anévrisme de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure[27].
- ☐ Palpation : la palpation du foie est facilitée par un bon relâchement des muscles de la paroi abdominale, elle s'effectue avec la main droite de bas en haut.  
La palpation précise le siège du bord inférieur du foie dans l'hypochondre droit et dans l'épigastre, en suite précise l'état de la face antérieure du foie, en fin la palpation du foie recherche une douleur provoquée [27].
- ☐ Percussion : La percussion permet de localiser la limite supérieure du foie. Le foie se traduit par une matité surmontée de la sonorité pulmonaire [27].
- ☐ Projection cutanée du foie : La limite supérieure du foie est repérée par la percussion et la limite inférieure du foie est repérée par la palpation, en mesure la hauteur du foie, flèche hépatique[27].
- ☐ Recherche d'un reflux hépato-jugulaire : l'existence d'un reflet hépato-jugulaire est un signe de foie cardiaque (insuffisance ventriculaire droite). L'examineur exerce une forte compression du foie, continu pendant 20 secondes, cette compression du foie entraîne une turgescence ou une augmentation de la turgescence de veine jugulaire [27].
- ☐ Limites de l'examen clinique du foie : L'examen clinique du foie peut être gêné par la paroi abdominale ou du fait de l'existence d'une ascite [27].

#### I – 1 – 4 – 2. Sémiologie biliaire :

##### a ) - Signes fonctionnelles :

- ☐ Douleurs : elles sont représentées par la crise de colique hépatique qui complique 30 à 40 % des lithiases vésiculaires.
- ☐ Les signes digestifs : tel que dyspepsie et diarrhée sont moins évocateurs d'une origine biliaire.

☐ Ictère : signe capital, il est par fois fugace et retrouvée seulement à l'interrogatoire. La recherche de signe associée est de leur chronologie est fondamentale, la survenue de douleur type colique hépatique puis de frisson et d'un ictère fugace, le tous évoluant au moins de 48 heures évoque la migration cholédocienne d'un calcul [26].

### **b) - Signes physiques :**

Il faut préciser l'état du foie : taille, consistance et sensibilité [26].

### **c) - Examen complémentaire :**

- La radio de l'abdomen sans préparation recherchée .
- L'échographie de l'abdomen précise .
- Les opacifications classiques .
- Les opacification directe [26].

## **I – 1 – 4 – 3. Sémiologie des ictères :**

### **a ) - Définition :**

L'ictère est défini par l'augmentation du taux de bilirubine dans le plasma, normalement elle est présentée à un taux inférieur à 10 mg/l (17 μmol/l) et presque entièrement libre, au delà de 30 mg/l, l'ictère est franc cliniquement entre 10 et 30, il existe habituellement un sub-ictère, il existe deux types d'ictères :

- Les uns dus à une augmentation de la bilirubine non conjugué .
- Les autres à une augmentation de la bilirubine conjuguée.

Les anomalies dans la production, la captation, la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine conduisent aux ictères qui sont libres ou à bilirubine conjugaison [26].

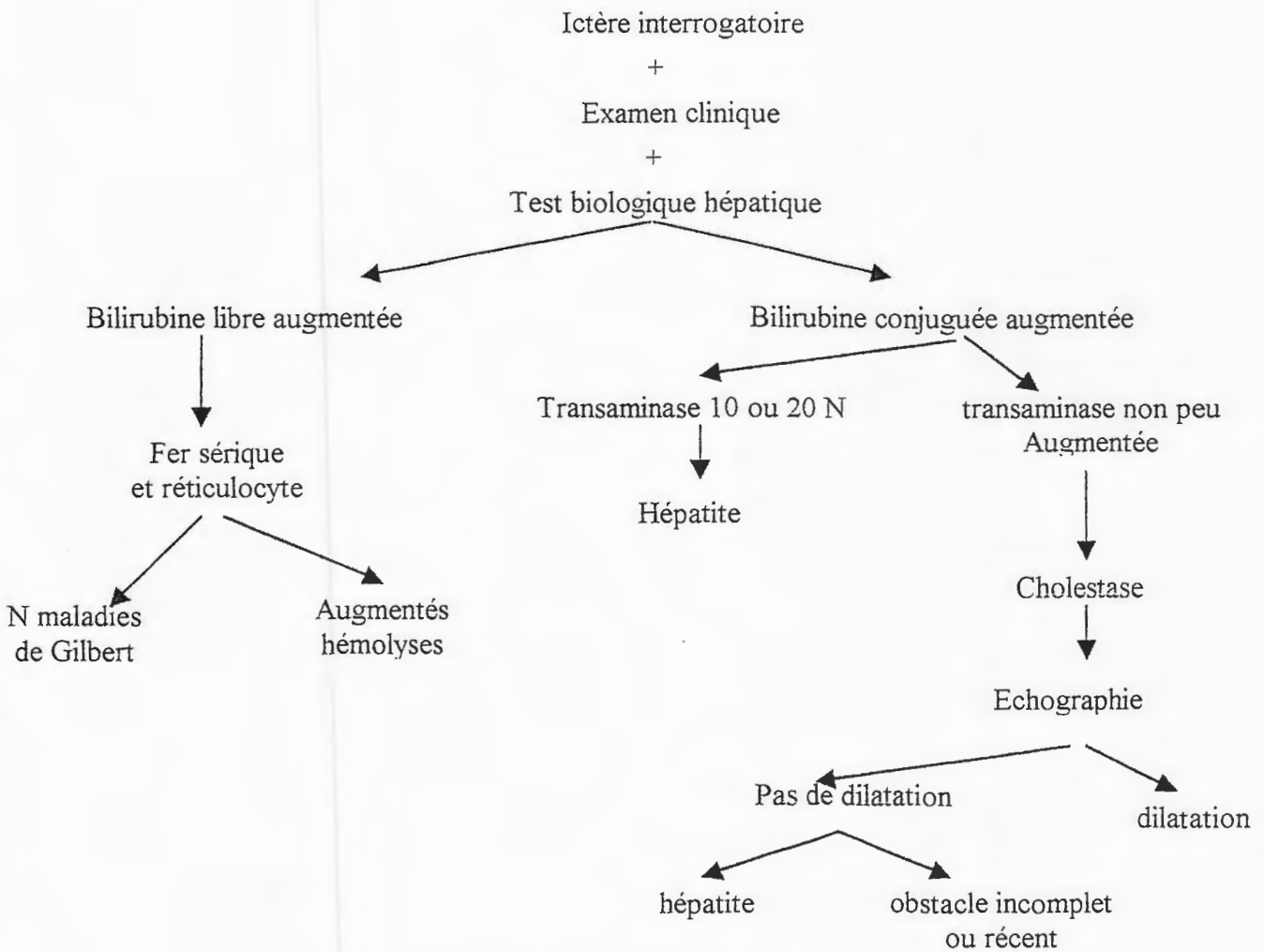
### **b ) - Interrogation et l'examen du patient :**

- L'interrogation est primordiale : Il recherche les antécédents pré-ictériques .
- L'examen clinique note :
  - ☐ L'intensité de l'ictère .
  - ☐ L'aspect des selles et des urines .
  - ☐ L'état abdominal .
    - Examen complémentaire chez le malade ictérique :
  - ☐ Les explorations fonctionnelles hépatiques .

- Les marqueurs viraux et tumoraux .
- L'échographie : Elle recherche dans les ictères à bilirubine conjugués .
- Les autres méthodes : L'opacification biliaire, transcutanée par cholangie graphie transparietale ou par endoscopique [26].

**c) - Classification des ictères :**

La figure-5 présente un algorithme générale des ictères.



**Fig. 5 . Algorithme des ictères [26].**



## I - 1 - 4 - 4. Sémiologie biologique du foie :

## a) Test biologique du foie :

On utilise plusieurs bilans (tableau II ), le plus important est celui du test hépatique tel que : les transaminases (ALAT ou SGPT, ASAT OU SGOT ), Phosphatases alcalines ,Bilirubine (totale et conjuguée ) Cholestérol ...[18].

## A - 1. Les transaminases :

les transaminases sont des enzymes catalysant le transfert du radical NH<sub>2</sub> D'une fonction amine sur un récepteur cétonique ,Elle ont pour co-enzyme pyrédoxal, phosphatate. L'hyper-transaminasémie est observée en cas de lésions hépatocytaires (syndrome de cytolysse dont la cause la plus fréquente est la stéatose hépatique, il est hépatique virale ) [13].

## - TGO :

Glutamate oxaloacétate (ou alanine transaminase). Elle existe sous deux formes moléculaires localisées différemment à l'intérieure de la cellules. Elle catalyse la synthèse et la dégradation de l'acide aspartique et de l'acide glutamique par l'intermédiaire de deux oxacides correspondants, l'acide oxalo-acétique et l'acide oxaglutarique présentent dans le foie mais très abondantes dans les muscles lisses (myocarde) [13].

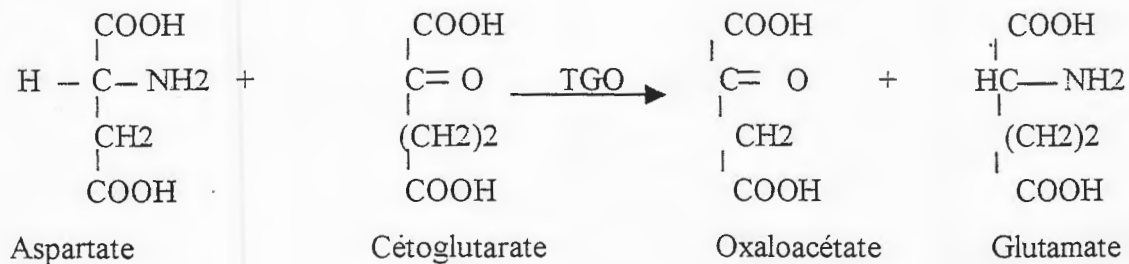


Fig 6. réaction chimique du TGO

**TAB II -** Bilan biologique utile dans le diagnostic étiologique d'une ou plusieurs

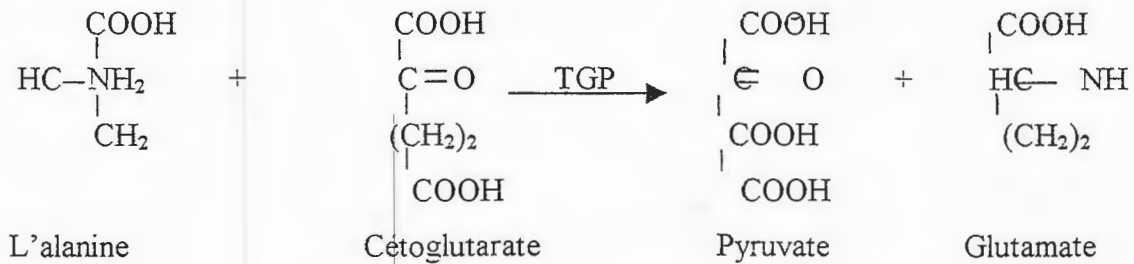
Lésion (s) nodulaire (s) hépatique (s) [18].

| Bilan              | Tests   |
|--------------------|---|
| Hépatique          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphatase alcaline .</li> <li>- Gammaglutamyltransférase .</li> <li>- Transaminase .</li> <li>- Electrophorèse des protéines .</li> <li>- Taux de prothrombine.</li> </ul> |
| Inflammatoire      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitesse de sédimentation .</li> <li>- Protéine C réactive .</li> <li>- Fibrinogène .</li> </ul>  |
| Auto-immunité      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorps antinucléaire .</li> <li>- Anticorps anti-mitochondries .</li> <li>- Anticorps anti-muscles lisses .</li> <li>- Anticorps anti- LKM1.</li> </ul>                   |
| Marqueurs tumoraux | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACE .</li> <li>- Alpha-foetoprotéines.</li> </ul>  |
| Lipidique          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoculture .</li> <li>- Copro-parasitologie des selles .</li> </ul>   |
| Sérologie          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parasitaire .</li> <li>- Virales : B, C, HIVE.</li> </ul>  |
| Martial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fer sérique .</li> <li>- Capacité totale de fixation à la transferrine .</li> <li>- Pourcentage de saturation de la sidérophiline .</li> <li>- Ferritinémie .</li> </ul>     |
| Hormonale          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5HIAA .</li> <li>- sérotonine .</li> <li>- VIP.</li> </ul>   |

**TGP :**

Glutamate pyruvate transaminase (ou aspartate transaminase) plus localisé dans le foie mais aussi dans le rein et d'autres organes. Elle catalyse le transfert réversible du groupement aminé de la L alanine sur le 2-oxalo-glutarate avec formation du pyruvate et du glutamate. [13]

Sa forte concentration dans le foie et sa localisation exclusivement cytoplasmique expliquent sa relative spécificité des troubles hépatiques. [13]



**Fig. 7. Réaction chimique du TGP**

**a – 2. Les phosphatases alcalines :**

Il s'agit d'un groupe d'enzymes qui hydrolyse les esters de l'acide phosphorique en milieu alcalin.

On peut observer une élévation modérée du phosphatase alcaline en cours des hépatiques et des cirrhoses et à une cholestase [22].

**a – 3. La bilirubine totale :**

La bilirubine est le pigment jaune rougeâtre produit par la réduction de la biliverdine, il est transporté dans le sang sous forme insoluble dans l'eau, lié à l'alumine jusqu'au foie qui la conjugue à l'acide glucuronique, la bilirubine glucuro-conjuguée hydrosoluble peut alors être excrétée par la bile (Figure 8).

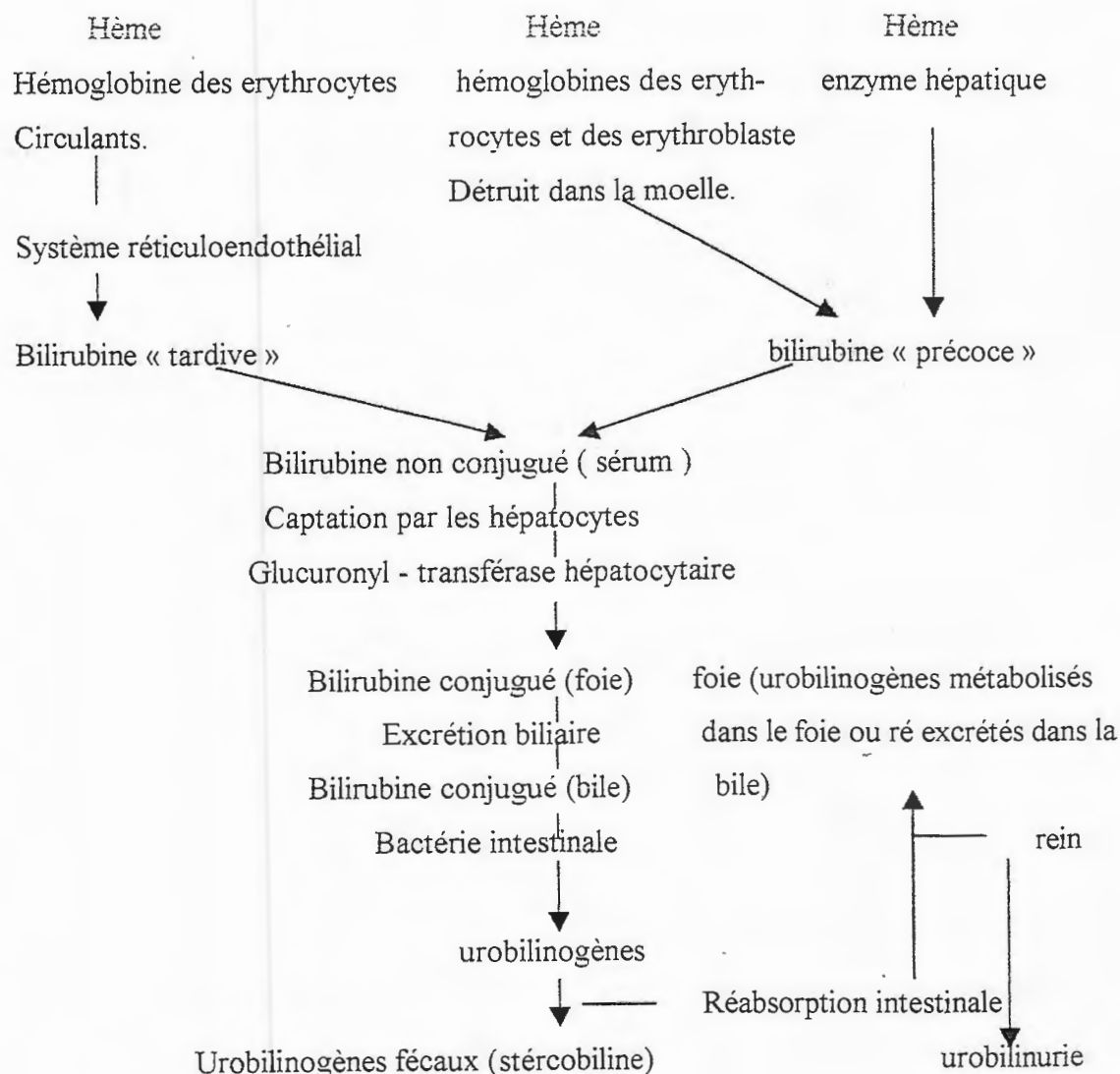
Des taux élevés de la bilirubine non conjugué (totale) peuvent résulter d'une augmentation du catabolisme de l'hémoglobine et d'un déficit du métabolisme hépatique de l'hémoglobine (maladie de Gilbert ou hémolyse) [23].



**a - 4. Le cholestérol :**

Ce sont des lipides complexes élaborés par foie variété de stérol (alcool secondaire), présent dans les tissus. Il est estérifié dans le foie principalement dans plasma, à partir d'acétate. Une partie en estérifié par les acides gras. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans le solvant organique, son origine est mixte, le cholestérol sanguin se trouve dans les molécules complexes des lipoprotéines.

Il intervient dans la formation des hormones sexuelles, les corticoïdes et des acides biliaires, le cholestérol formé dans le foie passe en partie dans le plasma sanguin, une autre partie étant éliminée dans la bile (1 à 2 g/l) sous la forme de sels biliaires.



**Fig. 8 Métabolisme de la bilirubine [1]**

**b. Valeurs normales et valeurs pathologiques :**

Les valeurs normales et les valeurs pathologiques sont résumées dans le tableau III.

**Tab III-Variation des paramètres hépatiques en cas normale et en cas pathologique.**

|                      | Cas normal |              |             |       |              |            | Cas pathologique     |              |            |           |              |            |           |
|----------------------|------------|--------------|-------------|-------|--------------|------------|----------------------|--------------|------------|-----------|--------------|------------|-----------|
|                      | Unité      | Valeur à 30° |             | Unité | Valeur à 37° |            | Unité                | Valeur à 30° |            | Unité     | Valeur à 37° |            |           |
|                      |            | Moyenne      | Intervalle  |       | Moyenne      | Intervalle |                      | moyenne      | Intervalle |           | Moyenne      | Intervalle |           |
| ALT(TGP)             | Iu/l       | 24           | 21-27       |       | 31           | 27-35      | ALT(TGP)             | IU/l         | 89         | 78-111    |              | 130        | 113-147   |
| AST(TGO)             | Iu/l       | 23           | 20-26       |       | 32           | 28-36      | AST(TGO)             | IU/l         | 95         | 82-107    |              | 141        | 122-160   |
| Phosphatase alcaline | Iu/l       | 144          | 127-161     |       | 207          | 180-234    | Phosphatase alcaline | IU/l         | 337        | 314-360   |              | 466        | 421-511   |
| Bilirubine           | u.mol/l    | 7,18         | 5,64 – 8,72 | mg/l  | 4,2          | 3,3-5,1    | Bilirubine           | U.mol/l      | 77         | 70,1-83,8 | mg/l         | 45         | 41-49     |
| Glucose              | m.mol/l    | 4,44         | 4,11-4,77   | g/l   | 0,8          | 0,74-0,86  | Glucose              | m.mol/l      | 16,5       | 15,7-17,3 | g/l          | 2,97       | 2,82-3,12 |
| Cholestérol          | m.mol/l    | 4,19         | 3,93-4,45   | g/l   | 1,62         | 1,52-1,72  | Cholestérol          | m.mol/l      | 5,82       | 5,51-6,13 | g/l          | 2,25       | 2,13-2,37 |

## **I – 2 / L'étude toxicologique :**

La toxicologie s'intéresse aux lésions morphologiques et fonctionnelles produites par des substances chimiques dans les organes vivants. Elle vise à identifier la nature et les mécanismes de ses altérations, ainsi à reconnaître les sites et organes cibles de la toxicité, à prévenir, reconnaître et traiter les manifestations de toxicité aiguë et chronique [33].

### **I – 2 – 1 / Toxicité aiguë :**

On exprime en général la toxicité aiguë d'un corps par la dose létale 50 – DL 50 – qui correspond à la dose d'un toxique entraînant la mort de la moitié des animaux d'un groupe d'expérience.

Les intoxications aiguës, accidentelles ou volontaires, sont fréquentes. Les médicaments sont responsables d'une large proportion d'entrées ainsi que les produits chimiques.

Les intoxications volontaires, chez l'adulte sont généralement les plus sévères (doses élevées, association de divers toxiques), ajoutés à cela, la manipulation des produits toxiques domestiqués par les enfants qui leur provoquent une toxicité fréquente [25].

### **I – 2 – 2 / Toxicité chronique :**

En réalité, les effets toxiques ne résultent pas seulement de l'absorption, en un court espace de temps, de doses relativement fortes, mais aussi souvent de l'absorption de doses même très minimes donc beaucoup trop faibles pour entraîner des effets de toxicité aiguë, alors la répétition finit par provoquer des intoxications beaucoup plus insidieuses.

Tel est le cas de poison dit cumulatif parmi lesquels nous mentionnerons : l'Alcool éthylique, les glycosides de la digitale, l'arsenic, les métaux lourds..... etc.

L'absorption de ces petites doses serait sans fréquence détectable provoque au bout d'un certain temps des troubles dont la symptomatologie est très variée [25].



### I – 2 – 3 / Notion de toxicité hépatique :

Les principales voies d'élimination des toxiques sont les voies hépato-biliaires et les voies rénales. Le foie transforme les toxiques en métabolites eux-mêmes parfois très agressifs pour l'organisme.

Les substances responsables d'action toxique sur le foie peuvent exercer leur effets directement sur la cellule hépatique entraînant alors des lésions dans les régions péri portales des lobules hépatique ou le plus souvent elles seront toxiques après leurs oxydations par le système microsomial, et les lésions débuteront alors dans les zones centra. Lobulaires. Ces deux types d'hépatotoxicité direct sont dose dépendante, Il existe un autre type d'action toxique de mécanisme immunoallergique réalisant une hépatotoxicité indirecte comme l'Halothane qui est indépendant de la dose mais très liée à la répétition des expositions [11].

### I – 2 – 4 / Hépatite toxiques ou médicamenteuses :

#### a) Généralités :

Une atteinte hépatique peut suivre l'inhalation, l'ingestion ou l'administration parentérale d'un certain nombre d'agents pharmacologiques et chimiques, ceux-ci comprennent les produits toxiques industriels (par exemple : tétra-chlorures de carbone, tri-chloréthylène, phosphore jaune), les octa -peptides bicycliques toxiques thermostables de certaines espèces d'Amanites et de Galérines (champignons hépato-toxique vénéneux) et plus habituellement les agents pharmacologiques utilisés en thérapeutique [32].

Il est essentiel chez tout patient ayant un ictère ou des anomalies hépatiques de l'interroger soigneusement à la recherche d'une exposition à des agents chimiques au achetés sans ordonnance [32].

En générale, deux grands types d'hépatotoxicité chimique ont été reconnus :

- ☐ Le type toxique direct, qui apparaît avec une régularité prédictible chez des sujets exposés à un agent toxique et est dose-dépendante [32].
- ☐ Le type toxique idiosyncratique où, l'apparition d'une hépatite est rare et nonprédictible, la réponse n'est pas dose-dépendante [32].

**b) Les principales altérations de l'anatomie hépatique par des produits chimiques ou médicamenteux :**

Le tableau IV, montre plusieurs classes d'agents chimiques avec des exemples du type de lésions hépatique produite par ceux-ci.

**c) les caractéristiques des atteintes hépatiques toxiques et médicamenteuses :**

Le tableau V, montre une hépatite toxique directe apparaît avec une régularité prédictible chez des sujets exposés à un agent toxique et est dose-dépendante.

**d) Hépatotoxicité et la phytothérapie :**

- De nouvelles plantes chinoises s'avèrent hépatotoxique avec leur diffusion sur les marchés occidentaux. Le diagnostic est particulièrement difficile du fait de la complexité botanique des préparations et de la présence potentielle de médicaments traditionnels qui peuvent contaminer les préparations végétales.

- On voit apparaître également pour la première fois des cas d'atteintes hépatique avec la chéloïde, une plante de la même famille que le pavot considéré jusqu'à présent comme totalement dénué d'effets secondaires utilisés récemment dans les dyspepsies et la lithiase vésiculaire.

- On peut noter que l'Hémobiol\* qui contient des dérivés de la pyrrolizidine (provenant du séneçon) peut être également responsable de la maladie veino-occlusive à petite dose, ce fait est nouveau car on considérait jusque là que seule l'exposition à de fortes doses ou tout au moins une exposition prolongée pouvait être responsable de cet effet secondaire [40].

**Tableau IV** - les principales altérations de l'anatomie hépatique par des produits Chimiques ou médicamenteux [32].

| Modifications morphologiques principales | Type de l'agent  | Exemples  |
|--|--|---|
| Cholestase                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anabolisant</li> <li>- Antithyroïdien</li> <li>- Chimiothérapeutique</li> <li>- Contraceptiforal</li> <li>- Hypoglycémiantoral</li> <li>- Tranquillisant</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthyle testérone *</li> <li>- Thiamazol</li> <li>- Erythromycine</li> <li>-Norétynodrel + mestranol</li> <li>- chlorpanide</li> <li>- chorpromazine *</li> </ul>                      |
| Stéatose                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- chimiothérapeutique</li> <li>- Anticomitial</li> <li>- Antiarythmique</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tétracyclines</li> <li>-Acide valproïque (valporoate de sodium).</li> <li>- Amiodarone</li> </ul>  |
| Hépatite (cytolyse)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anesthésique</li> <li>- Anticonvulsivant</li> <li>- Antihypertensif</li> <li>- Chimiothérapeutique</li> <li>- Lascatif</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Halothane **</li> <li>- Diphénylhydantoïne</li> <li>- <math>\alpha</math> - methyl dopa **</li> <li>- isoniazide **</li> <li>- chlorothiazide</li> <li>- oscyphénisatine **</li> </ul> |
| Toxique (nécrose)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrocarbure</li> <li>- Métal</li> <li>- Champignon</li> <li>- Solvant</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tétrachlorure de carbone</li> <li>- Phosphore</li> <li>- Avanita phalloïde</li> <li>- Paracétamol</li> <li>- Diméthyl-fornamide</li> </ul>   |
| Glanulomes                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-inflammatoires</li> <li>- Chimiothérapeutique</li> <li>-Inhibiteur scanthine oxydase</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénylbutazone</li> <li>- Sulfamide</li> <li>- allopurinol</li> </ul>  |

\* Rarement associée à des lésions proches d'une cirrhose biliaire primitive,

\*\* parfois associée à une hépatite chronique active ou à une nécrose en pont et à cirrhose.

**Tableau V :** Les caractéristiques des atteintes hépatiques toxiques et Médicamenteuses [32].

| Caractéristiques                                  | Effets toxique direct           |                  | Idiosyncrasie                         |                                       |   | Autres   |
|---|---------------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
|   | Tétra<br>chlorure de<br>carbone | Paracé-<br>tamol | Halothane                             | Isoniazide                            | Chlorproma<br>-zine                             | Contra-cepctifs<br>oraux... etc.                                   |
| Toxicité<br>Prévisible<br>dépendant de la<br>dose | +                               | +                | 0                                     | 0                                     | 0   | +  |
| Période de<br>latence                             | Courte                          | Courte           | Variable                              | Variable                              | Variable  | Variable   |
| Anthralgie<br>fièvre osinophi-<br>lié éruption    | 0                               | 0                | +                                     | 0                                     | +   | 0  |
| Histologie<br>hépatique                           | Nécrose                         | Nécrose          | Comme<br>dans<br>l'hépatite<br>virale | Comme<br>dans<br>l'hépatite<br>virale | Cholestase<br>Avec<br>enflamma-<br>tion portale | Cholestse<br>simple sans<br>inflammation<br>lésions<br>vasculaires |



**e) Mécanisme d'action des toxiques au niveau de foie :**

Le foie est le carrefour du métabolisme de l'organisme. En effet, il reçoit la veine porte à côté des produits résultants du métabolisme alimentaire. Les toxiques arrivant du contact de la cellule hépatique. Les toxiques sont nombreux restant dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse ; l'hépatotoxicité des introsourées (Belustine, carmustine et sénustine) commence à être comme il a été récemment démontré qu'après administration d'une seule dose de belustine chez le rat femelle vistar, il apparaît une hépatite cholestatique [21].

D'autre part, nos constatations histologiques hépatiques faites à plus long terme ont démontré le caractère évolutif des lésions hépatiques. Outre les modifications biochimiques observées augmentation de la bilirubine, des phosphates alcalines, des transaminases, des différenciations particulière des régions péri-canaliculaires avec présence d'un réseau de micro-filaments contractiles encerclant les canalicules et parvenant jusqu'au centre des microvillosités a été montré (Lahonel 1985). Le réseau non seulement maintient la structure des canalicules mais grâce à l'action des faiblirais joue un rôle actif dans la contraction du canaliculaire et dans l'écoulement biliaire [11].

**e-1) Hépatite aiguë cytolytique toxiques :**

L'oxydation de certains xénobiotiques par les différents isoenzymes constituant le système des mono-oxygénases à cytochrome P450 produit des métabolites insolubles, réactifs de nature chimique variée (radicaux libres pour le tetrachloromethane) qui vont attaquer les constituants cellulaires. Les lésions ainsi initiées vont prédominer dans la région centro-lobulaire. Des systèmes de protection existent au sein même de la cellule pour limiter l'action des métabolites réactifs : autolimitation de la formation de métabolites par destruction du cytochrome P450, inactivation par conjugaison au glutathion. Ce n'est que quand les capacités d'inactivation du glutathion sont dépassées que le métabolite réactif exerce son effet toxique [11].

**e-2) Atteints hépatiques chroniques :**

Il s'agit de fibrose en règle portale ou de cirrhose compliquée ou non d'hypertension portale (HTP), de splénomégalie avec leucopénie et thrombopénie, de variétés sophagiennes avec hémorragies digestives, soit de cancer primitif du foie [11].

### I – 3 / les Anticancéreux :

#### I-3-1-/Généralités sur le cancer :

##### I – 3 – 1 – 1 / Définition :

Le cancer naît de la transformation d'une cellule, puis d'un clone de cellules en cellules à reproduction indéfinie, non contrôlés. A'état normal, la division cellulaire est contrôlée par un certain nombre de facteurs. Au moment où, après s'être divisée en cellules filles celles-ci arrivent à confluence, c'est-à-dire au moment où les cellules se touchent, la division s'arrête grâce à l'intervention de facteurs spécifiques qui sont des inhibiteurs permanents (inhibition de contact). Si ces facteurs sont absents, les divisions se poursuivent [31].

On estime que le corps humain est composé de  $10^{13}$  cellules, certaines, comme les cellules nerveuses semblent ne plus se diviser après avoir atteint un certain stade de développement ; d'autres, comme celles de l'épiderme ou du sang, se divisent sans arrêt, d'après enfin, comme les cellules hépatiques, ne divisent que lors d'une réparation consécutive à un dommage subi par l'organe. Entre la fécondation de l'œuf et la mort, il se produit  $10^{16}$  divisions cellulaires. Des facteurs de contrôle, encore mal connus à ce jour, gouvernent ces divisions [31].

##### I – 3 – 1 – 2 / Traitement :

Il est possibles de traiter certaines tumeurs bénignes. Sinon, l'ablation-chirurgicale est le traitement de référence, si la tumeur est maligne, on peut avoir également recours à la radiothérapie et à la chimiothérapie cancéreuse.

- **La chirurgie :** Elle peut servir à la fois de méthode diagnostique et la méthode thérapeutique comme elle est, soit curative, soit palliative [7].

- **la radiothérapie :** Elle <sup>est</sup> basée sur l'utilisation diagnostique <sup>ou</sup> thérapeutique des rayonnements x. Elle est plus souvent combinée à la chirurgie et la chimiothérapie.

Les radiations ionisantes exercent sur les molécules de l'ADN, des lésions irréversibles qui stoppe la cellule à se diviser et donc sa mort [7].

- **La Chimiothérapie :** Traitement médical ayant recours à des substances chimiques spécifiques (qu'on appelle anti-cancéreux) qui réduisent le rythme multiplication des celles tumorales.

La plupart des substances utilisées en chimiothérapie sont toxiques pour toutes les cellules, et tuent aussi les cellules cancéreuses que les cellules saines. Ce manque de spécificité provoque un grand nombre d'effets indésirables souvent graves, qui nuisent à l'efficacité de l'action thérapeutique [43].

### **I - 3 - 2 / Définition des anti-cancéreux :**

Se sont des substances utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse, actuellement sont tous des anti-mitotiques [33].

Pour être active, une substance devra tuer la totalité des cellules composant la tumeur, puisque une seule est capable de régénérer la tumeur. Or, cela nécessite un très haut degré de spécificité de la substance et l'emploi de doses massives ce qui entraîne obligatoirement un effet toxique pour les cellules saines. Toutes les substances anti-cancéreuses connues à ce jour agissent de façon non sélective, mais la sensibilité des cellules cancéreuses étant beaucoup plus élevée, le tissu tumoral sera détruit en priorité [31].

### **I - 3 - 3 / Découverte des anti-cancéreux :**

Les moutardes azotées sont des dérivées lointaines des gaz de combat de 1914 en 1942, on observa pour la première fois une courte rémission chez un malade porteur de lymphome.

Chaque année, depuis des milliers de nouvelles molécules sont élaborées et testées INVITRO et INVIVO chez l'animal seulement, quelques-unes seront utilisées en clinique [Tab VI]. Après les Alkylants, dérivés des moutardes azotées, on a mis en place des médicaments proches des molécules furent introduites à partir d'extraits de plantes, ayant souvent des mécanismes d'action très variés. Le cisplatine fut découvert par hasard parce que les bactéries ne poussaient pas autour d'électrode en platine [41].



**Tab VI – Reflète les grandes étapes des découvertes en chimiothérapie[41] .**

| L'année     | Médicaments   |
|-------------|---|
| 1945 – 1955 | Moutardes azotées<br>Methotrexane<br>6- mercapto-purine<br>Busuflan   |
| 1955 – 1965 | Ehlorambucil<br>Cyclophosphamide<br>Vinblastine<br>Vincristine<br>5. Fluoro-uracil<br>Actinomycine D<br>Melphahan |
| 1965 – 1975 | 6- Thio-Guanine<br>cytosine arabinoside<br>bléomycine<br>mitomycine<br>adriamycine                                |
| 1975 – 1985 | CCNU<br>BCNU<br>Cisplatine<br>VM – 26<br><b>Etoposide</b>   |
| 1985 – 1995 | Mitoscantrone<br>Carboplatine<br>Ifosfamide<br>Taxol<br>Taxotère<br>CPT – 11<br>Topotecan<br>Idarubicine          |



**I – 3 – 4 / Classification des Anti-cancéreux :**

Depuis la découverte du premier agent anti-cancéreux, l'arsenal thérapeutique s'est développé et compte maintenant plus d'une cinquantaine de principes actifs qui peuvent être classés en 5 grandes familles en fonction de leur mode d'action (Tableau VII).

- Alkylants qui sont capable de se lier à l'ADN induisant une modification chimique des molécules qui entrent dans la composition de l'ADN et entravent sa réplication, ce qui aboutit à la mort de la cellule touchée [31].
- Intercalants qui possèdent une structure moléculaire qui leur permet de s'insérer entre les composants de l'ADN et comme précédemment ils entravent la phase de synthèse d'ADN [31].
- Les Anti-métabolites qui se substituent aux composants naturels de l'ADN et leur incorporation dans l'ADN bloque la multiplication cellulaire[31].
- Les poisons du fuseau qui agissent au niveau de la mitose en se fixent sur les composés qui assurent la division cellulaire empêchant ainsi la division de la cellule en deux nouvelles cellules [31].
- Agents divers :
  - \* agent inhibant les topo-isomérases ;
  - \* agent inhibant la synthèse protéique au niveau des ribosomes [31].

**Tab VII- Classification des substances anti-cancéreuses [20].**

| Famille          | Mécanisme d'action   | Médicament  |
|------------------|--|---|
| Alkylants        | Fixation sur l'ADN en empêchant une impossibilité de réplication.  | Cyclophosphamide<br>Busulfan<br>CCNU – BCNC                   |
| Intercalants     | Fixation sur l'ADN en empêchant le fonctionnement de l'ADN polymérase et l'ARN polymérase                        | Actinomycine<br>Doxorubicine<br>Daunomycine                   |
| Anti-métabolites | Substitution aux composants Naturels de l'ADN<br>Incorporation dans l'ADN<br>Bloque la multiplication cellulaire | Mercaptopurine<br>Methothotrescate<br>Cytosine<br>arabinoside |
| Poison du fuseau | Inhibent la transcription à la dernière phase de cycle cellulaire.   | Vincristine<br>VM 26  |
| Agents Divers    | Agents inhibant les topo-isomérases  | Comptothécines<br><b>Etoposide</b><br>Téniposide              |
|                  | Agents inhibant la synthèse protéique au niveau du ribosome  | Puromycine<br>Homoharringtonine<br>Girolline.                 |

### I – 3 – 5 / Fondements biologiques de l'action des anti-cancéreux :

Les médicaments anti-cancéreux visent à lutter contre la prolifération anarchique de cellules qui se différencient des cellules normales par la présence d'anomalies génétiques et fonctionnelles, cependant, ils ne sont pas suffisamment sélectifs pour épargner les cellules saines.

Afin de mieux comprendre comment agissent ces substances, il est important de définir le cycle d'évolution d'une cellule ou « cycle cellulaire » [42].

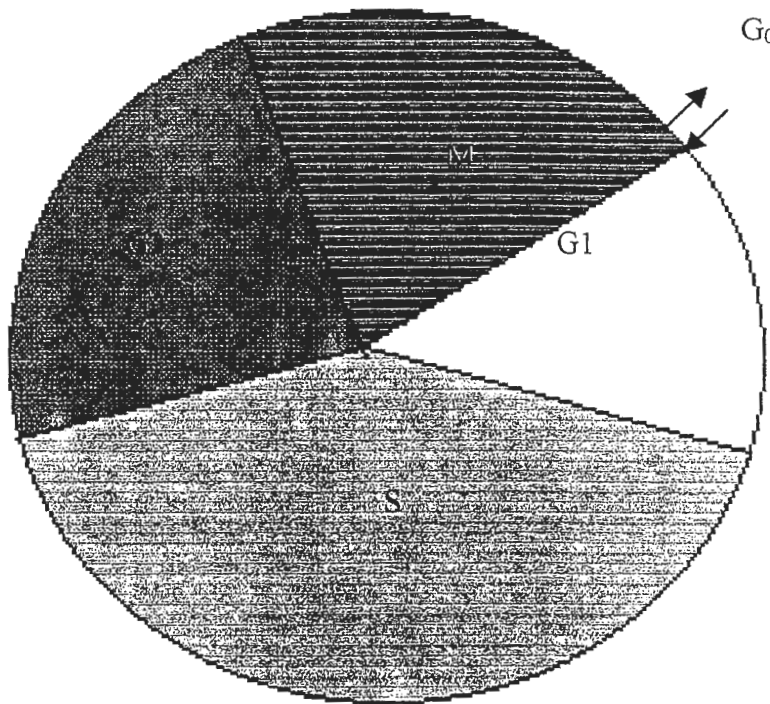
Chaque cellule de l'organisme suit une évolution cyclique de périodes de division cellulaire ou mitose de production des composants indispensables à sa survie, et de fabrication de matériel génétique ou synthèse d'ADN, chaque cellule peut aussi sortir de ce cycle et entrer en période de repos dite phase de quiescence.

L'effet des médicaments anti-cancéreux s'exprime essentiellement sur des cellules en prolifération, c'est-à-dire dans le cycle cellulaire, et ils sont sans effet sur les cellules en période de repos parmi ces anti-cancéreux, on peut distinguer :

- Les « cycles dépendants » : car ils attaquent les cellules présentes dans le cycle.
- Les « phases dépendants » : car ils attaquent les cellules pendant une certaine phase du cycle.
- Les « non – cycles dépendants » : qui peuvent agir sur toutes les populations cellulaires en division, ceci explique pourquoi avant l'administration d'un agent anti-cancéreux, phase ou cycle dépendant, il est indispensable que le maximum de cellules se trouvent en évolution dans le cycle et non pas en période de repos [42].

Certains médicaments anti-cancéreux permettent de recruter les cellules en période de repos et de les faire entrer dans le cycle, d'autres permettent de bloquer les cellules dans une phase déterminée du cycle, c'est pourquoi la chimiothérapie est basée sur l'association de plusieurs médicaments anti-cancéreux afin de potentialiser leur action.

La séquence de la chimiothérapie consiste généralement en l'administration d'agents qui les synchronisent dans une phase de mitose par exemple, et d'un ou plusieurs produits qui agissent sur les cellules bloquées dans cette phase [31].



**Fig 9 – Schéma du cycle cellulaire[31].**

M : période de mitose ; S : période de synthèse de l'ADN ; G<sub>0</sub> phase de reposprolagé ;  
G<sub>1</sub> : phase de repos pot-mitotique ; G<sub>2</sub> phase de repos pré-mitotique.



**I – 3 – 6 / Cible d'action des médicaments anti-cancéreux :****I – 3 – 6 – 1 / Substances alkylantes, capable de se lier à l'ADN :**

Les moutardes à l'azote comme le chorambucil, le cyclophosphamides (endoscan®) et le thiotepa (Figure 10) se fixent de façon covalente de l'ADN au niveau d'une base, notamment la guanine.

Elle créent un pont entre opposée et empêchent ainsi la division de l'acide nucléique (Figure 11).

Les nitro-urées tels que carmustine (BCNU), (le cisplatine) (Figure 12), sont d'autres agents alkylants, agissent également par fixation sur l'ADN.

**I – 3 – 6 – 2 / Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques :**

Le cytosine arabinoside ou Ara-c (Aracytine ®) (Figure 13-A) nucléotide isolé d'une éponge marine des caraïbes. *Cryptotethya cryptas*, agit en inhibant l'incorporation de cytidine dans la chaîne d'ADN. Le Methotrescane (Figure 13-B) agit de même en inhibant la dihydrofolate réductase, enzyme qui participe au métabolisme de l'acide folique, nécessaire à la transformation par méthylation de l'uridine en thymidine [31].

**I – 3 – 6 – 3 / Substances intercalantes :**

Certaines substances, de structure plane, peuvent se glisser entre les spires d'ADN et provoquer une inhibition de la réplication, c'est le cas de l'éllipticine des *Ochrosia* (Figure 14), des anthracyclines et de l'actinomycine D, antibiotiques produits par divers streptomyces [31].

**I – 3 – 6 – 4 / Substances inhibant les enzymes modifiant la topologie des ADN.**

Les brins d'ADN en chevêtres comme une pelote de laine, peuvent s'ouvrir et se former pour mieux assurer leur topologie, grâce à des enzymes, les topo isomérase I et II, suivant qu'elles se fixent sur un ou deux brin d'ADN.

Ces enzymes, qui forme un « complexe clivage » avec l'ADN, peuvent être inhibées par diverses substances tel que : la camptothécine (Figure 15) alcaloïde d'une *Nyssaceae chinoise* : *Camptotheca acuminata*, est un bon inhibiteur de la topo-isomérase I

**I – 3 – 6 – 5 / Substances inhibant la synthèse protéique au niveau du ribosome :**

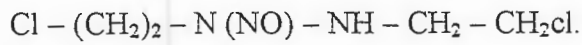
Dans cette catégorie entrent l'homo-harringtonine (Figure 16 – A) alcaloïde extrait d'une *Cephalototaxacece chinoise* : *Cephalotaxus harringtonia*, est une substance d'origine marine retirée d'une éponge du *Lagonnéo calédonien*, *Pseudoxynyssa canthavella*, la girolline, un amino-imidazol chloré (Figure 16- B). L'homo-harringtonine est employé avec succès dans le traitement de certaines leucémies myéblastique.

**I – 3 – 6 – 6 / Substances inhibant la construction du fuseau mitotique :**

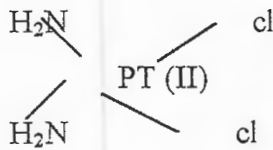
Parmi les inhibiteurs de la construction d'un fuseau mitotique, on note : la colchicine, la combretastatine, la Rhazinilame (Figure 17).

Le fuseau mitotique, le long duquel glisseront les chromosomes pendant la mitose, est composé de filaments, les microtubules, provenant de l'assemblage de la tubuline, protéine hétéro dimérique composée des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de poids moléculaire 50 KDA, C'est l'assemblage de ces sous-unités, en présence de GTP et d'ions  $Mg^{++}$ , qui forme la microtubule, l'une des extrémités de ce dernier se désassemblant pendant que l'autre s'agrège (Figure 18).

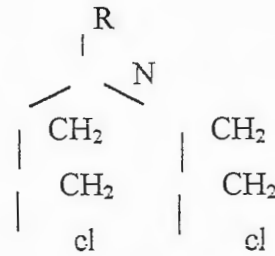
Comme la tubuline s'assemble en microtubules, ces derniers se désassemblent à la fin de la mitose, toute substance s'opposant à la formation des microtubules, [cas de la colchicine de colchicine automnale, de la combretastatine de certaines combretaceae, des lignanes des Magnoliaceae, des catharanthus : Vinblastine et Vincristine] ou à leur désassemblage en tubuline (cas du taxol de divers *Taxus* et du rhazinilame des *Kopia* asiatiques), sera antimitotique. Ces effets, observables in vitro sur préparations de tubuline purifiée, peuvent entraîner un effet antitumoral in vivo si la substance peut traverser les membranes cellulaires et parvenir aussi à son site d'action [31].



Carmustine (BCNU).



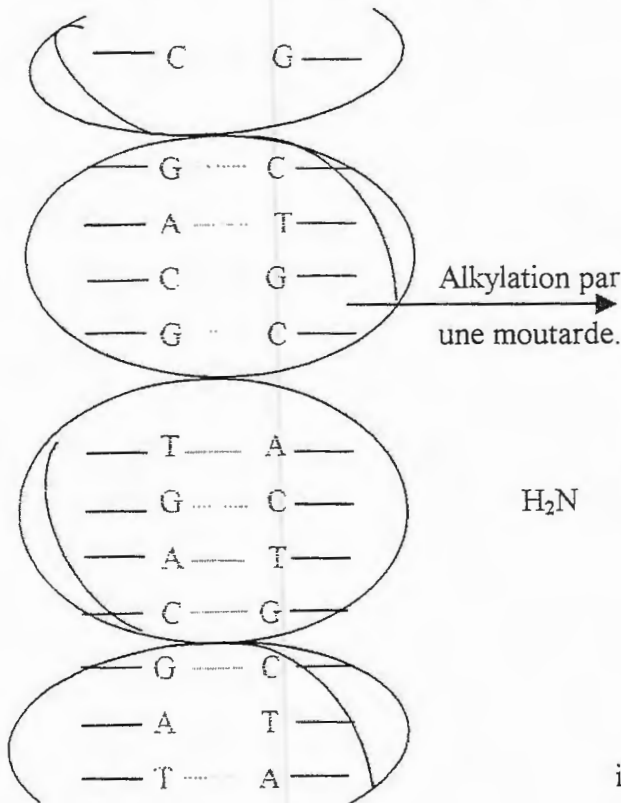
Cis-platine



Agent alkylant bifonctionnel  
(Cyclophosphamide). Thiotepa

Chlorambucil.

**Fig 12 : Les Nitro-urées**



Chaîne d'ADN

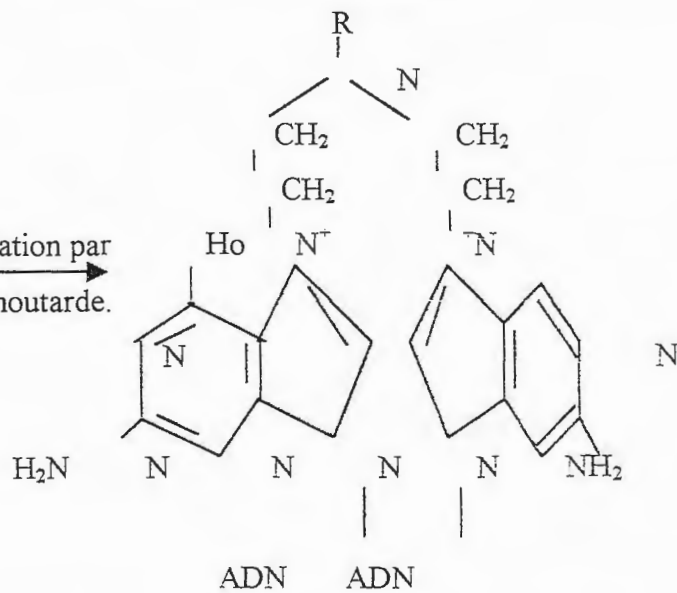
A : Adénine

T : Thymine

G : Guanine

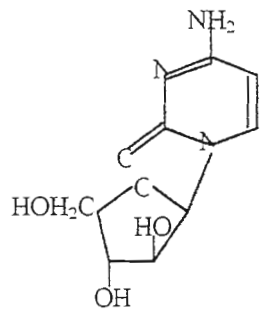
C : Cytosine

**Fig 10 : Les moutardes azotées**

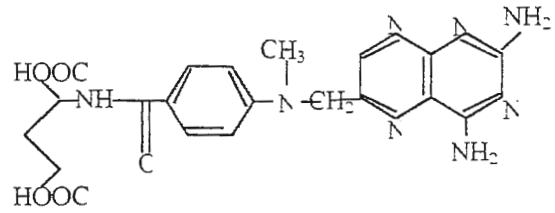


Adduit ponté entre un alkylant de type  
chlorambucil et deux guanines G-intra ou  
inter brins dans la molécule d'ADN.

**Fig 11 : mécanisme d'alkylation d'ADN.**



A: Cytosine-araboside



B : Méthotrexate

Fig 13 : inhibiteurs de la synthèse des bases de l'ADN

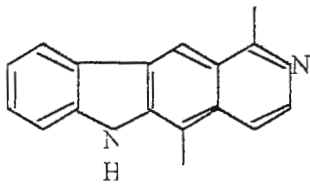
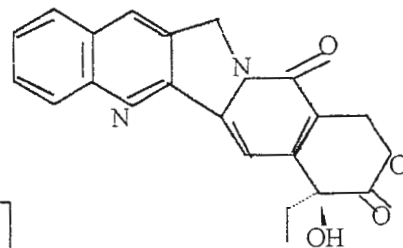
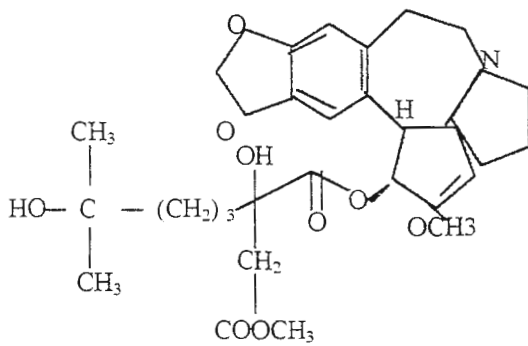


Fig 14 : Planète de l'ellipticine

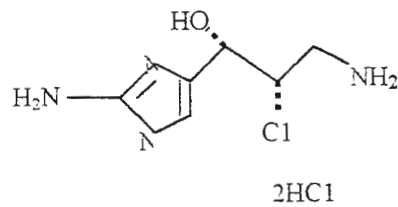


Camptothécine

Fig 15 : Inhibiteur de la topo-

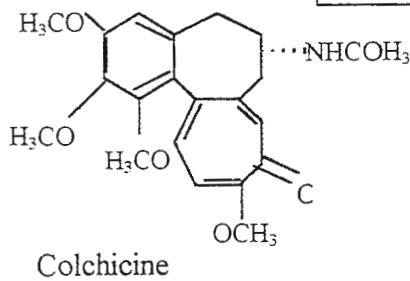


A : Homoharringtonine

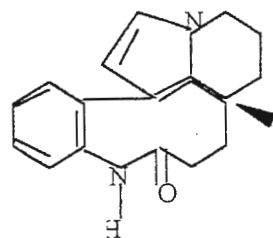


B : Girolline

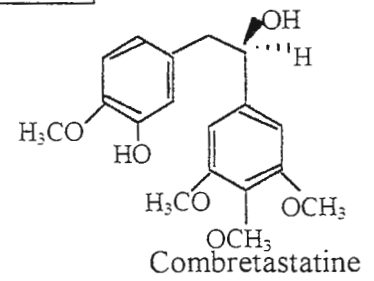
Fig 16 : Substances inhibant la synthèse protéique au niveau du ribosome.



Colchicine



Rhazinilame



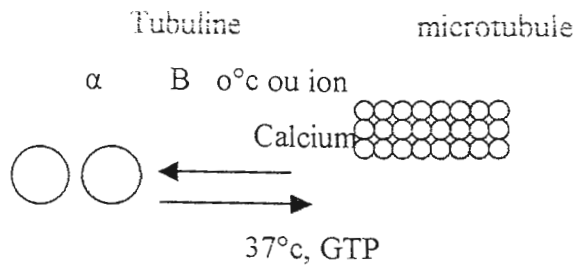
Combretastatine

Fig 17 : Molécules anti-mitotiques agissent sur l'équilibre tubuline- microtubule

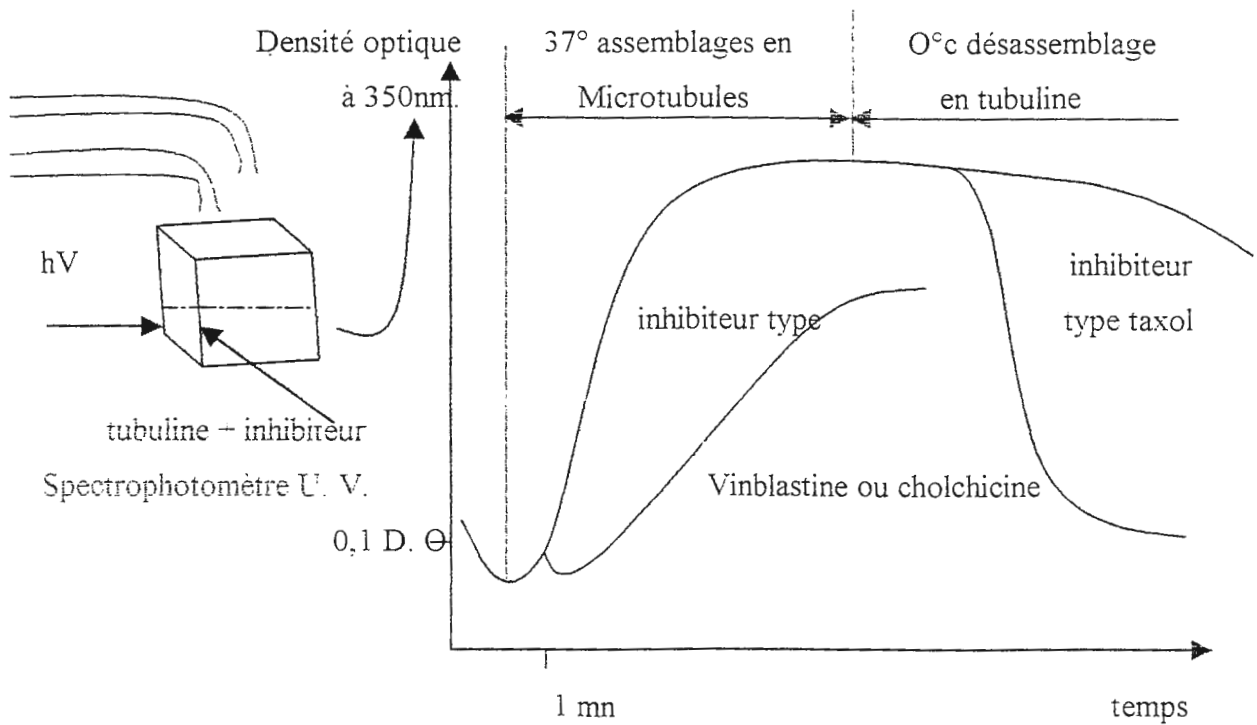


Le système tubuline – microtubules impliqué in vivo dans :

- Le transport asconal.
- Le fuseau mitotique.
- Le cytosquelette.
- Les cils et flagelles.



Le test «tubuline »



**Fig 18 : inhibiteurs de l'équilibre tubuline microtubules ; test tubuline [31].**

## I - 3 - 6 - 7 / Le cycle cellulaire et ses inhibiteurs :

On connaît dans de nombreux cas les phases du cycle cellulaire pendant-les quelles agissent les diverses substances anti-cancéreuses. La figure 19, indique les cibles d'action des anti-cancéreux connus[31].

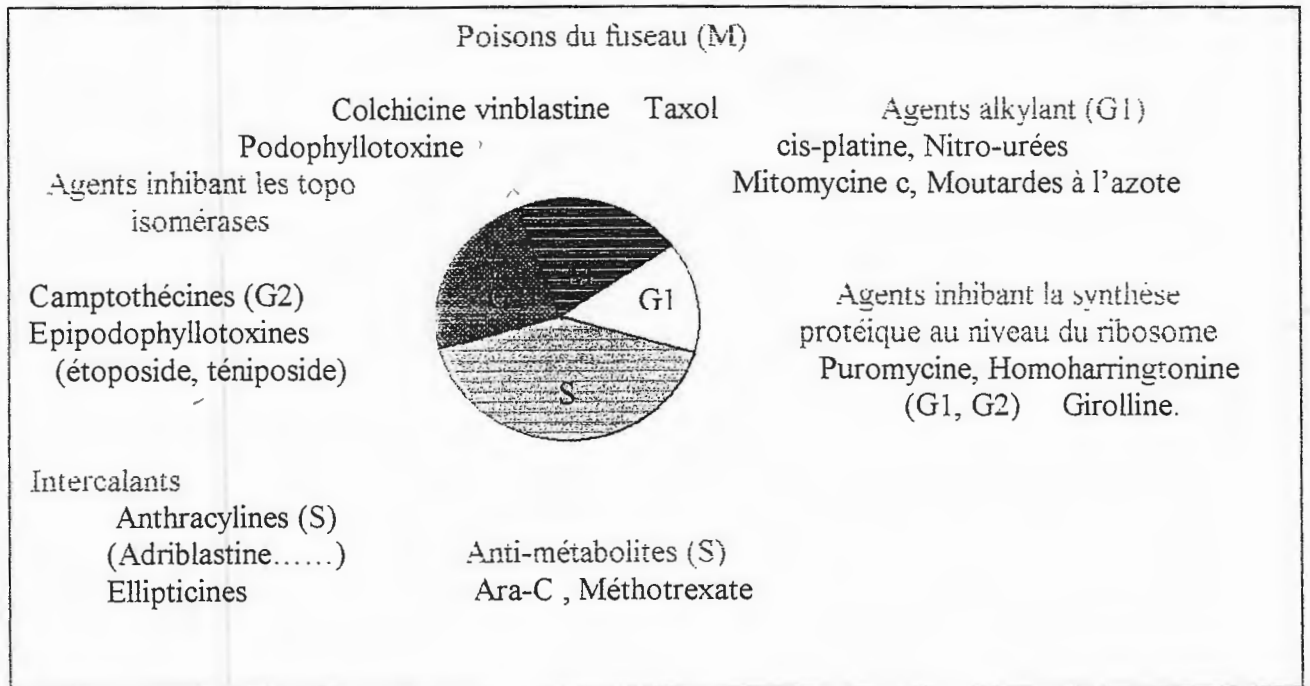


Fig 19 : le cycle cellulaire et ses inhibiteurs .

M : mitose ; G1 : phase de repos post mitotique ; S : phase de synthèse de l'ADN ;  
G2 : phase de repos prémitotique.

**I – 3 – 7 / Principes de l'association de médicaments anti-cancéreux :**

Du fait de la nécessité d'associer plusieurs médicaments anti-cancéreux pour augmenter l'efficacité du médicament la fréquence, l'importance, et la durée des périodes de rémission pour le patient, sont apparus différents principes régulant le choix d'une poly chimiothérapie. Ces principes reposent sur un bénéfice thérapeutique sans majoration des effets indésirables des anti-cancéreux, Ainsi dans une chimiothérapie, doivent être associés, des médicaments qui sont actifs, individuellement, qui présentent des mécanismes d'action différents et qui n'entrent pas en compétition. Les médicaments associés ne doivent pas être sujets au même mécanisme de résistance, et leurs propres effets secondaires ou toxicités ne doivent pas s'additionner[3].

**I – 3 – 8 / Effets secondaires anti-cancéreux :**

Parmi les effets secondaires que l'on peut enregistrer suite à une chimiothérapie anti-cancéreuse on constate :

Les nausées, vomissements, oligo ou aménorrhée, azoospermie, hépatite mixte hyponatremie, rétention hydrosodée, leucopénie thrombopénie, Anémie, Alopecie, fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale...etc [46].

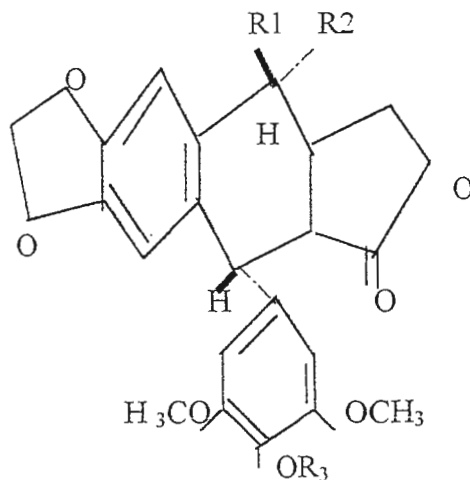
### I – 3 – 9 / Exemple d'un anti-cancéreux : ETOPOSIDE

#### I – 3 – 9 – 1 / Définition :

L'étoposide ou le VP. 16, dérivés d'hémisynthèse de l'épimère, en 4 de la podophyllotoxine (Figure 20) inhibe le topo-isomérase II, il est utilisé dans le traitement de lymphomes, cancer du poumon... etc [31].

Cette étoposide appartient à plusieurs classes parmi les quelles :

- L'épidodophyllotoxine.
- Glucoside.
- Podaphylline dérivée [44].



R1 = Substituant glycosylé, R2 = R3 = H.

**Fig 20 : Etoposide [O – éthylène – 4, 6 béta, D Glucopyrannoside] – 9 dimethyl - 4 - épipodophyllotoxine.**

#### I – 3 – 9 – 2 / Mécanisme d'action :

Les topoisomérases II catalysent la coupure puis le recollage des deux bras du DNA pour permettre à un segment de DNA de passer à travers au autre, et ainsi à la molécule de s'enrouler de plus en plus, ce mécanisme consomment de l'énergie (ATP). L'étoposide empêchent la séparation de l'enzyme et du DNA et créent des complexes de clivage caractéristiques (Figure 21) ont note un arrêt du cycle cellulaire en G2, puis des aberrations chromosomiques et la mort cellulaire.

Les cellules en G<sup>0</sup> possédant que peu de topoisomérases II sont peu sensibles à ces agents.



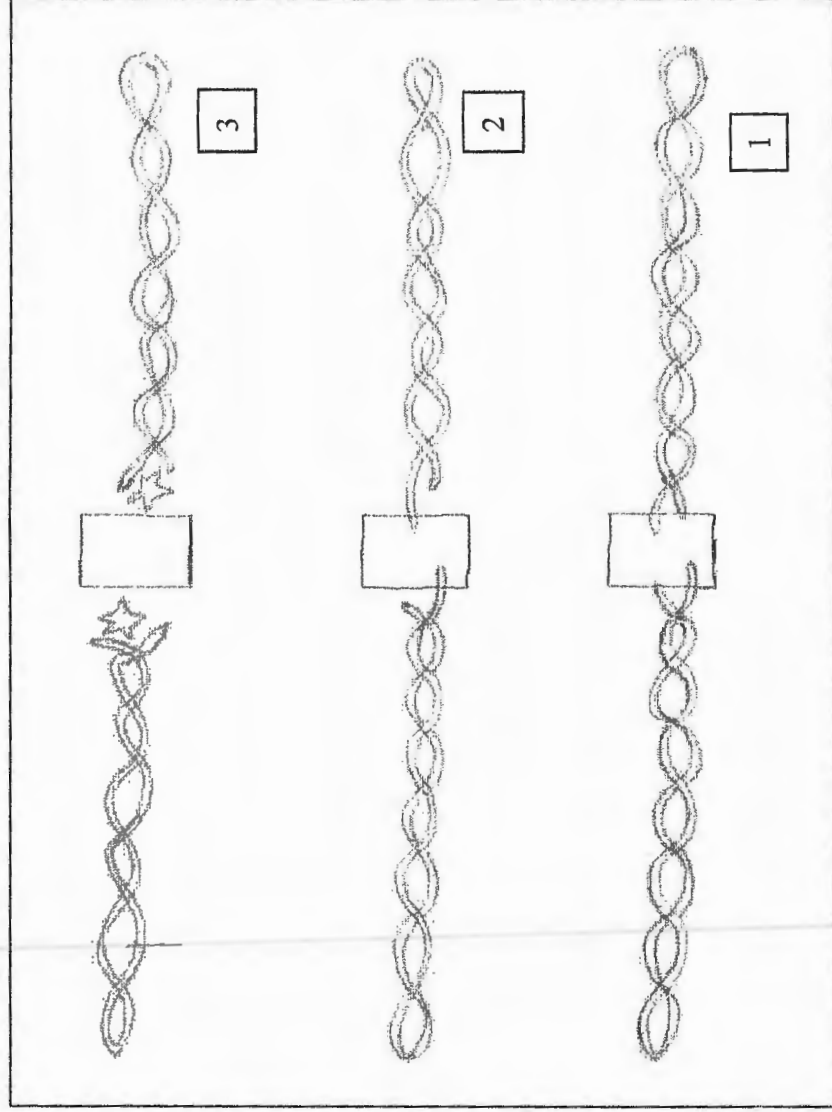


Fig21. Schématisation de l'action d'étoposide [41]

**I-3-9-3 / Voie d'administration et posologie :**

-**Voie intra-veineuse** :Cinquante à cent cinquante milligrammes par mètre carré et par jour (50 à 150mg / m<sup>2</sup> / j) pendant 3 jours.

Le produit doit être administré en perfusion d'au moins 30 minutes jusqu'à trois heures en fonction de la dose, dans du sérum isotonique ou du glucose à 5% injection intra-veineuse direct et proscrite [44].

- **Voie orale** :Une augmentation de deux fois la dose administrée par voie intra-veineuse et nécessaire, cent à trois cents milligrammes par mètre carrée et par jour (100 à 300 mg /m<sup>2</sup> / j) pendant 3 à 5 jour.

Réduire la dose en cas d'insuffisance rénale en proportion de la clairance de la créatinine.

Pas de modification posologique nécessaire en cas de cirrhose [44].

**I-3-9-4/ Métabolisme d'Etoposide :****- Absorption :**

La biodisponibilité par voie orale n'est pas modifiée, ni par la présence d'un cancer de l'estomac, ni par une gastrectomie [37].

**- Répartition :**

L'étoposide ne pénètre pas dans le liquide céphalo-rachidien à dose conventionnelle. A forte dose de VP 16 intra-veineuse est mesurable dans le liquide céphalo-rachidien, et dans le tissu tumoral cérébral [37].

**- La demi-vie de l'étoposide :**

La demi vie de l'étoposide est de heures [44].

Le métabolisme de l'étoposide passe par plusieurs étapes (Figure 22) comme tous les médicaments, il est caractérisé par la conjugaison d'un tiers de la dose administrée dans le foie, et excrété comme Glucuronide [41].

**Elimination :**

Elle se fait par voie rénale. 85 % de la dose administrée est éliminée en 24 heures [44].

**I-3-9-5/ Les effets secondaires :**

Parmi les effets secondaires que l'on peut enregistrer suite à une thérapie avec L'étoposide on constate :

Les nausées, vomissement, ulcère gastro duodéal, Anorexie Leucopénie, thrombopénie, Aplasie médullaire, céphalée, Fièvre, Hépatite mixte, parotidite, Dystonie aiguë, Hoquet, Dermatose, Apnée, choc anaphylactique, effet sur la descendance....etc [47].

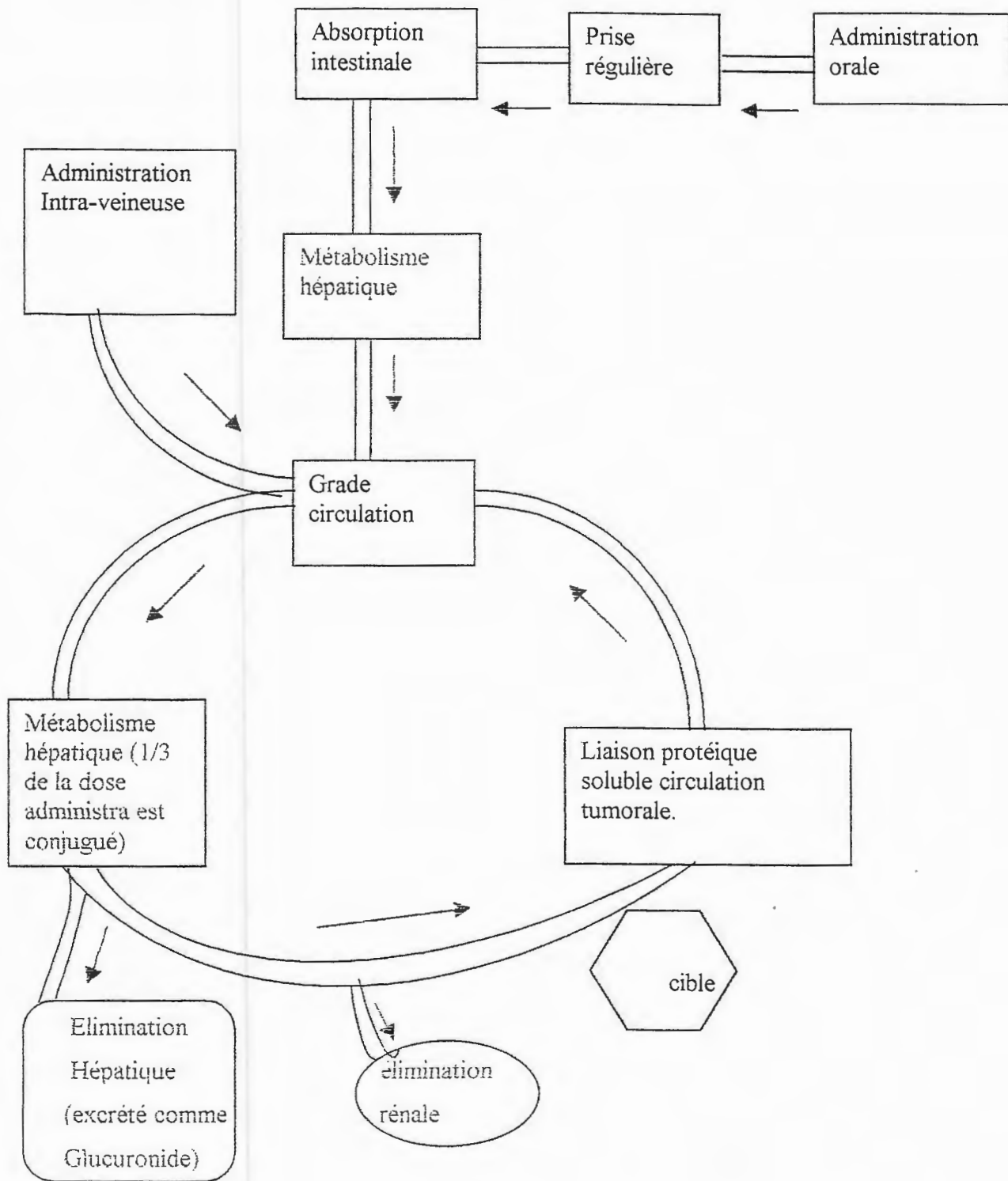


Fig 22 : Schéma du métabolisme de l'étoposide [41].



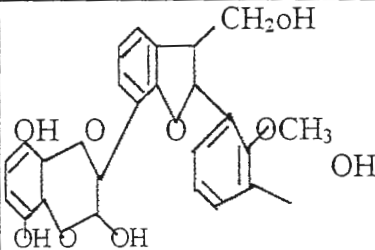
### I-4/ Les Hépatoprotecteurs :

Il est un fait qu'avec des régimes pauvres en glucides et en protéines, les triglycérides s'accumulent dans le foie qui ne peut plus les transformer en phosphatides mobilisables d'où stéatose. Si on soumet de jeunes (beaucoup plus sensibles que les rats adultes) à un régime carencé en protéines et riche en lipides on voit se développer une stéatose hépatique cède parappoint de lécithine ou de choline ou de molécules suscepibles de fournir des radicaux méthyles nécessaire à la synthèse de la choline comme méthionine ou bêtaïne [10].

Toute fois ces données sont encore insuffisantes pour expliquer l'exact mécanisme du métabolisme lipidique au niveau de l'hépatocyte et d'autre part dans nos pays. L'alimentation est en général assai équilibrée pour ne pas créer une stéatose d'origine nutritionnelle ou alors il s'agirait d'un effet toscique ou infectieux et nan d'une «insuffisance hépatique » comme on se l'imagine [10].

Les médicaments hépato protecteurs utilisés en thérapeutique sont résumé dans le Tableau VIII .

Tab VIII- Médicaments hépato protecteurs [10]

| Médicament                                  | Structure chimique  | Posologie                                 | Indication thérapeutique   | Propriétés  |
|---|---|---|--|---|
| Choline                                     | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \diagdown \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_3 \diagup \end{array}$   | 2,5 à 5g/jour                             | Hépatites toxiques   | Activité hépato protectrice   |
| Betaine                                     | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \diagdown \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \text{CH}_3 \diagup \end{array}$  | 2 à 6g/jour                               | Hépatites toxiques   | Activité Hépato protectrice   |
| Méthionine ou son dérivé acétylé            | $\text{CH}_3 - \text{C}(\text{CH}_2)_2 \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH}$   | 2 à 7g/jour                               | Hépatites toxiques   | Activité Hépato protectrice   |
| Orazamide ou aïcamine aminoimidusol orotate | —   | —   | -Affections hépatiques aiguës ou chroniques.<br>- hépato protecteur s'opposant à l'intoxication expérimentale par CCl <sub>4</sub> et l'éthanol. | - activités pouvoirs de dégénérescence.<br>- hépato protecteur.   |
| Dipropylacétate de choline                  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2) \text{---} \text{CH}_2\text{OH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Coo} \text{---} \text{N} \\ \text{(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$ | 1 à 2g par voie orale                     | - Suite d'hépatites virales.<br>-Hépatites toxiques  | - antiépileptiques.<br>- immunostimulante<br>-activité hépato protectrice.                                      |
| Silymarine Ou Legalon                       |    | 70 à 140 mg 3 fois par jour (voie orale). | - Hépatites chroniques et Hépatites de surcharge (d'origine éthylique).<br>-Phase de rétablissement des hépatites virales.<br>- cirrhose du foie | - hépato protecteur<br>-Il atténue l'hépatomégalie, fait disparaître les œdèmes et les tendances hémorragiques. |

## **I – 5/ Les flavonoïdes :**

### **I – 5 – 1/ Définition et découverte :**

#### **I – 5 – 1 – 1/ Définition :**

Le terme « flavonoïde » rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille de « polyphénols » « anti-oxydant ». Ils sont largement ré pondus dans l'alimentation, en particulier dans les végétaux[8].

Les flavonoïdes sont des pigments de couleur jaune ou ivoire présents dans les fruits et légumes. Leur fonction principale semble être la coloration des plantes (au- delà de la chlorophylle des caroténoïdes, même si leur présence est par fois masquée par leur présence sous forme «leuco », ce qui explique leur intérêt commercial dans l'industrie alimentaire. Ce n'est que depuis quelques années que certaines propriétés pharmacologiques. Ont pu être mise en évidence et que leur étude a pris un nouvel essor [34].

#### **I - 5 – 1 – 2 / Découverte des flavonoïdes :**

Les plus connus sont les citro flavonoïdes. Ils se trouvent dans les écorces d'agrumes : oranges, citrons ou pamplemousses.

La peau de l'orange contient de minuscules vésicules baignant dans le tissu de soutien, appelé «flavédo » qui doit sa couleur jaune orange au flavonones. En dessous de cette fine couche colorée se trouve une seconde couche blanche appelée «albédo » qui ne contient aucun flavonone soluble, c'est la couche externe des écorces d'orange, le flavedo, qui a prêté son non aux flavonoïdes.

Pendant que les botanistes proposaient avec une classification par le groupe des flavonoïdes, la vitamine C était découvert en 1936 par A. Szent – Gyorgi. Il a pu démontrer que les agrumes renferment, outre l'acide ascorbique (vitamine c), un autre facteur fut isolé de l'écorce de citron sous le nom de citrine en 1937 et dénommé vitamine P ou vitamine de perméabilité.

D'autres auteurs parleront de facteur C1 (acide ascorbique) et de facteurs C2 ( noyau carboné de flavone commun à tous les flavonoïdes) [34].

Enfin quelques années plus tard, les progrès de la biochimie permettant de décrire leur structure moléculaire.

C'est ainsi que l'on a découvert que les flavonoïdes appartenaient biochimiquement à la famille des benzopyrones, celle-ci étant scindée deux sous-classes.

- Les alpha benzopyrones .
- Les gamma benzopyrones : On distingue deux grandes familles (les flavones et les flavanes) [34].

### **I – 5 – 2 / Les propriétés des flavonoïdes :**

Une des fonctions majeures des flavonoïdes est de contribuer à la couleur des plantes, et notamment à celle des fleurs, c'est par la couleur de ses fleurs que la plante exerce un effet attracteur sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs. Certaines plantes, en modifiant leurs compositions en flavonoïdes, changent de couleur pour éviter une seconde rencontre, qui leur serait néfaste, avec leurs pollinisateurs. Autres propriétés intéressantes dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant de manière complexe avec diverses hormones végétales de croissance[17].

Certains flavonoïdes jouent un rôle de phyto-alexines, c'est-à-dire de métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causée par des champignons ou par des bactéries [17].

D'autres flavonoïdes sont de bons anti-oxydants, capables de protéger contre les effets néfastes des entités radicalaires oxygénées.

Plusieurs famille de flavonoïdes sont toxiques pour les insectes et les poissons, mais sans toxicité particulière pour est mammifères qui en ingèrent quotidiennement avec la ration alimentaire. Certains d'entre eux sont utilisés comme anti-oxydant pour la conservation des huiles comestibles et du lard, en cosmétologie dans les shampooings colorants, et dans certaines préparations de plantes médicinales réputées pour avoir des propriétés anti-ulcéralants.

De nos jours, les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médicale ou leur reconnaît des activités anti-virales, anti-tumorales, anti-inflammatoire, anti-allergiques et anti-cancéreuse [17].



**I – 5 – 3 / Origine des flavonoïdes :****I – 5 – 3 – 1 / Origine végétale :****a) Généralités :**

Les flavonoïdes sont présent dans toutes les parties des végétaux supérieurs, racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines, bois, ... certains flavonoïdes sont plus précisément de certains tissus [17].

*Phyllanthis amarus*, *Garcinia kola*, *Enantia*, *Chlorantha*, *Ranunculus repens L* (figure 23) sont tous des plantes à flavonoïdes [29] .

**b) Exemple d'une plante médicale à principe actif flavonoïdique*****Ranunculus repens L* :****b<sub>1</sub> – Généralité :**

Une plante médicale est une plante dont l'usage pour beaucoup, l'expérimentation pour quelque uns ont rapporté une activité dans la prévention ou le retour à d'intégrum des organes lésés par la maladie [9].

On attribut, généralement, à l'activité de la plante un ou plusieurs principes actifs. (tableau IX) Il est intéressant de noter que des plantes bien connues tel l'artichaut possède des activités non liées totalement au principes actifs découvert [14].

**b<sub>2</sub> - Propriétés de la plante *Ranunculus repens* :**

Les renoncules des fleuristes occupent une place de choix dans les bouquets où elles durent assez longtemps.

Ce vaste genre comprend des plantes herbacées et de nombreuses mauvaises herbes, dont *Ranunculus repens*, seule l'espèce décrite est largement ré pondue dans les jardins [4].

Cette plante est pérenne, se multipliant par stolons floraison de mai à juillet[49].

En ce qui concerne la médecine de cette plante, elle est caustique pouvant provoquer des brûlures buccales, si elle est mâchée [48].

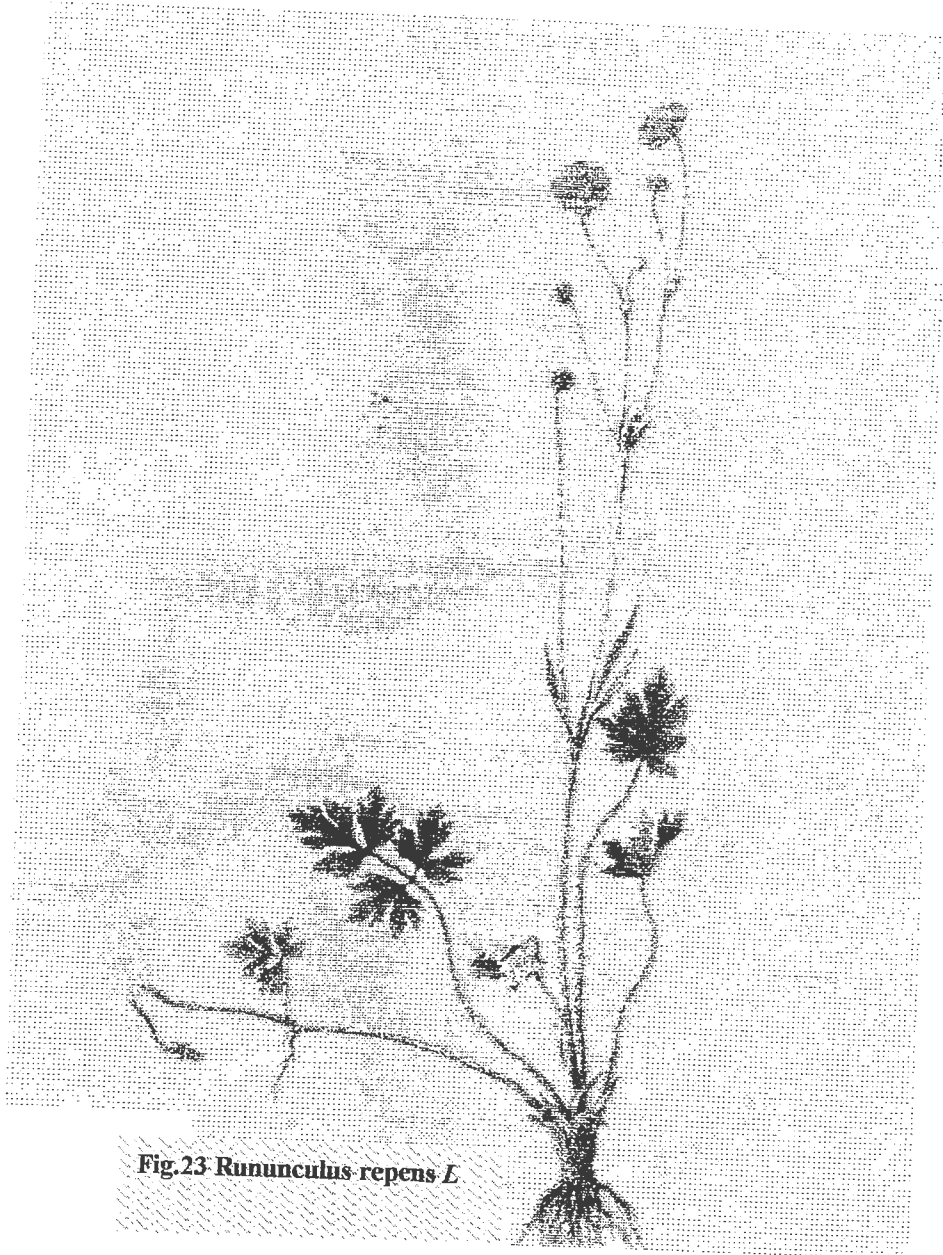


Fig.23 *Rununculus repens* L

**Tab IX-** Exemple de plantes à différent principes actifs.

| Principes actifs   |   | Exemple de plantes.   |
|--------------------|---|---|
| Alcaloïdes         |   | Alkékenge .<br>Genêt .<br>Passiflore.                         |
| Hétérosides        | - Phénoliques simples .<br>- Sulfures.<br>- Coumarinique. | Busserole .<br>Ail .<br>Melilot.                              |
| Vitamines          |   | Cassis.<br>Cresson des fontaines .<br>Mauve.                  |
| Anthracénosides    |   | Bourdaïne .<br>Sénés.   |
| Mucilage           |   | Agar-Agar .<br>Guimauve .<br>Plantain.                        |
| Substance minérale |   | Fucus .<br>Grémil .<br>Haricot .                              |
| Essences           |   | Angétique .<br>Armoise .<br>Gattilier.                        |
| Acides             |   | Aristoloché.<br>Vigne rouge.                                  |
| Tatin              |   | Aigremoine .<br>Chêne .<br>Myrte.                             |
| Amer               |   | Absinthe .<br>Artichaut .                                     |
| Flavonoïdes        |   | <b>Ranunculus repens</b> .<br>Aubépine.<br>Bourse à pasteur . |

- Quelques caractéristiques de la plante *Ranunculus repens* L. sont représentés dans le tableau X .

**Tab X - Quelques caractéristiques de la plante *Ranunculus repens*. [47]**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Nom scientifique                | <i>Ranunculus repens</i>  |
| Nom commun                      | Renoncule rampante  |
| Synonyme (s) du nom commun      | Renonculacées, Dicotylédones (classe)<br>(F)  |
| Origine du nom                  | Le nom de genre signifie petite grenouille car certains espèces vivant dans des endroits marécageux.  |
| Habitat                         | Très commune, se rencontre dans les lieux ombragés et suffisamment humides (prairies, jardins, chemins) jusqu'à 2300 m.<br>Présent en Allemagne, Suisse, Italie, ... etc.<br>Rare : France, Angleterre, ... etc.  |
| Description de la semence       | Dimension : 2,0 – 3,5 mm.<br>Couleur : Jaune, Brun.<br>Forme : lenticulaire (un coté plus bombé que l'autre) marginée à bec grêle en crochet de 0,5 à 1 mm.<br>Ornementation : paroi verruqueux.<br>Fruit contenant les graines.  |
| Description de la plante adulte | Hauteur : 30 à 40 cm.<br>Tige florifère, ascendante plusieurs fois divisée, sillonnée.<br>Feuilles velus, radicale largement pétiolées, tripartites lobes eux mêmes profondément divisés, lobe médian à long pétiolule, feuilles caulinaires supérieurs petites, presque sessile.<br>Fleurs Jaune, isolées terminales, sépales dressés.<br>Fruits nombreux. |



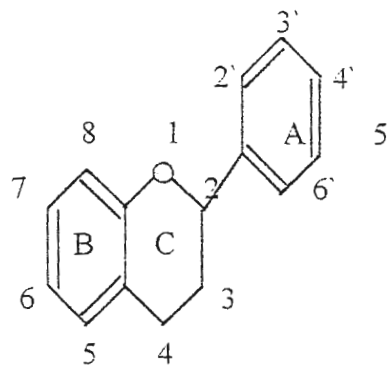
**I – 5 – 3 – 2 / Origine animale :**

Le monde animal est très concerné par les flavonoïdes. On trouve par exemple de la Chryisine, de la Quercétiné, de la Galangine dans la propolis osseilles.

Ces insectes la fabriquent à partir des sécrétions des bourgeons de nombreux arbres comme le bouleau, l'aune, l'épicéa, le sapin, le Saule, l'orme et la modifient par leurs enzymes salivaires [17].

**I – 5 – 3 – 3 / Etude chimique des Flavonoïdes :****a) Structure générale et classification :****a<sub>1</sub> – Structure générale :**

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en C<sub>6</sub> (A et B) reliés par une chaîne C<sub>3</sub> (Fig. 24) [28].



**Fig 24 : Squelette de base des flavonoïdes.**

**a<sub>2</sub> – Classification des flavonoïdes :**

Les flavonoïdes sont des substances très répandues à l'état naturel. Structuellement, les flavonoïdes se répartissent en quinze familles décomposées, dont les plus importantes sont les suivantes :

flavones, Flavonols, Flavonones, Flavononols, Isoflavones, Isoflavonones, Chalcones, Aurons, Anthocyanes.

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous la forme libre ou sous la forme de glycosides.

Parmi les flavonoïdes présentant le plus intérêt, nous citerons :

**- Flavonones :**

Les composés de ce groupe ont une double liaison de moins que les flavones dans leur hétérocycle [30].

Incolores, absorbent fortement dans l'U.V. et donnent aux pétales de nombreuses fleurs un aspect nacré dont les reflets sont ivoire ou crème [16].

**Flavones :**

Une flavone, sous forme de composé libre entre dans la composition de substance farineuse produite par la prime verte farineuse (primula, farinosa), le chrysoériol et la lutéoline ont une structure de base de type flavone [30].

**- Flavonols :**

Formellement, les flavonols sont dérivés de flavones par l'addition d'un nouveau groupe hydroxyle en position 3, mais leur biosynthèse emprunte une autre voie. On peut pratiquement rencontrer des glucosides de flavonols dans tous les tissus des plantes supérieures, certains, sous forme d'anthoxantines confèrent leur couleur jaune pâle aux fleurs, il n'y a pas d'explication possible pour l'instant à cette répartition si curieusement étendue des glucosides de Flavonols dans le règne végétal [30].

**- Flavonols (catéchnés) et flavonediols :**

Les flavanes – 3ol catéchnés (ex : la catéchine et l'epicatéchine) composent avec les flavones 3,4 diols, les groupes des tanins condensés, peu ou pas du tout hydrolysables ; la dénomination plus ancienne de leuco-anthocyanes pour les flavones 3,4-diols, souligne leurs relations avec d'autres dérivés, les anthocyanes, pigments importants des fleurs et des tissus, les flavanes – 3ols se forment à partir des flavonediols par une simple réaction non enzymatique en une étape [30].

**- Chalcones et aurones :**

Colorent certains fleurs en jaune, bien que la couleur jaune de la plupart des fleurs soit due à des caroténoïdes [16].

**- Leuco-andhocyanes :**

Incolores, se rencontrent fréquemment dans les tiges et dans les feuilles, elle portent deux (2) hydroxyles sur la chaine réunissant les deux moyeux benzéniques (flavone – 3,4 diol) [16].

**- Anthocyanes :**

Qui pas suite de leur ionisation, présentent des couleurs différentes pour les divers :

PH : du Rouge – orange en milieu acide.

Du bleu – Mauve en milieu alcalin.

La couleur dépend aussi du nombre d'OH non-méthyles (la pelargonidine qui ne porte qu'un seul OH est Rouge-orange, par contre la delphinidine à 3 OH est bleu – Mauve).

En outre, la relation éventuelle de ces anthocyanes avec les métaux ou leur combinaison avec les peptides peut modifier la couleur.

De même, la présence de flavones, par un phénomène de co-pigmentation peut changer de façon importante la coloration.

La formation des anthocyanes est favorisée par la lumière et par les bases température et parait être sous la dépendance du phytochrome (pigment photosensible intervenant dans les processus de développement, est un véritable chromo-protéine).

Les anthocyanes jouent chez les plantes à fleurs (au giospermes) un rôle évident d'attraction dans le mécanisme de pollinisation par les insectes [16].

**- Roténone et Rotenoïdes :**

Se sont des substances complexes pencycliques que l'on considère comme dérivant d'un noyau isoflavone [16].

**- Anthocyanidines :**

Les anthocyanidines sont les aglycones des anthocyanes (glucosides), ces derniers sont pigments vacuolaires rouges ou bleus de tous les végétaux ( à l'exception de ceux qui contiennent des bétalaines).

Les aglycones se distinguent les uns des autres principalement par l'arrangement de substitution sur le cycle B, lors de l'établissement de la structure de la flavone

(Flavonoïde), les dérivés de l'acide cinnamique servant d'unités de base à ce cycle seraient déjà substitués spécifiquement (acide 4 – coumarine, l'acide coféique), lorsque le nombre de substitution augmente dans ces aglycones la coloration bleue devient plus intense (delphinidine), la méthylation des groupes hydroxyle conduit au contraire au rouge (parotidien, malvidine) la liaison avec les unités glucidiques a lieu préférentiellement au niveau du groupe hydroxyle de la position 3 .

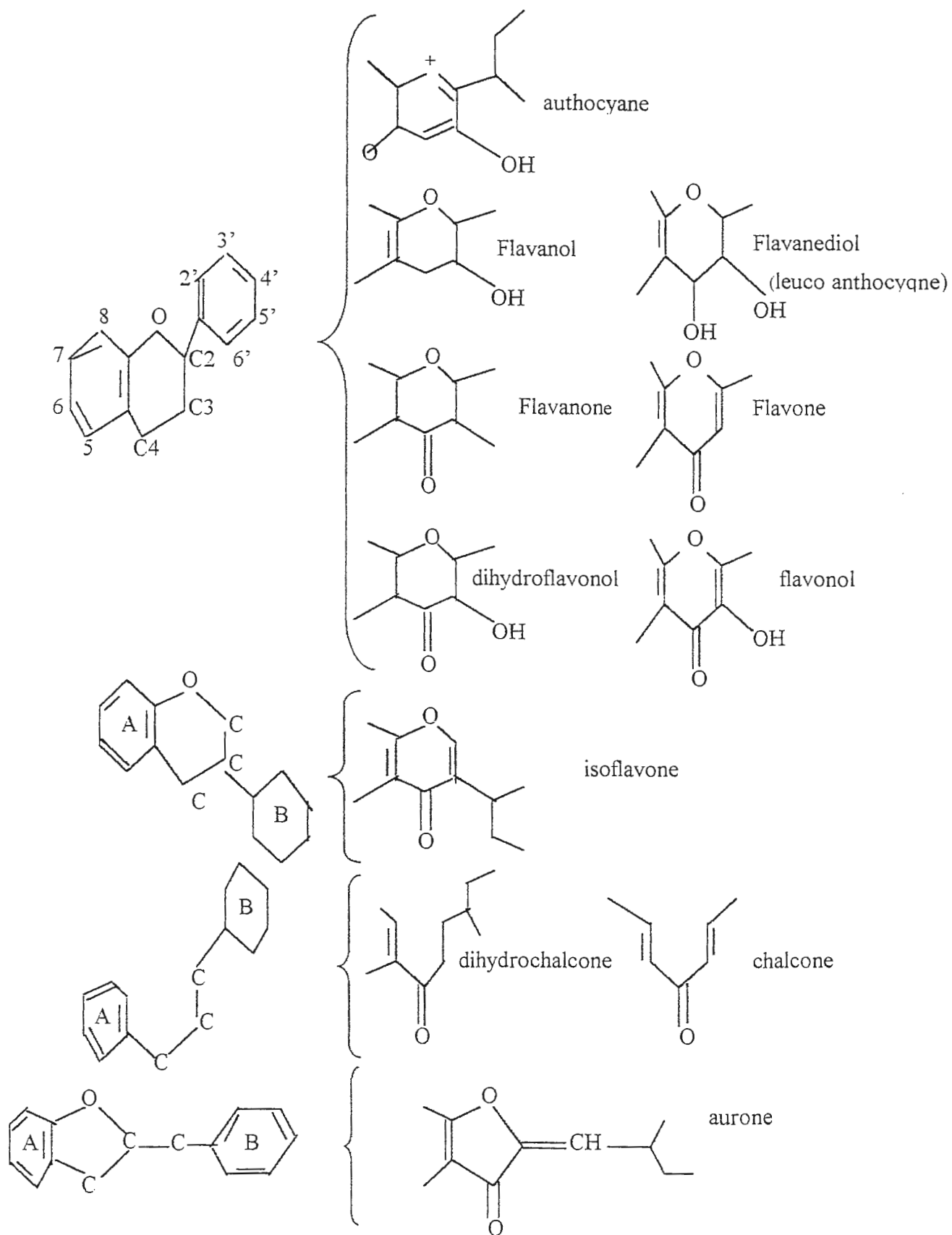
Les principaux types de flavonoïdes sont représentés dans la figure 25 [ 30 ].

#### **I – 5 – 3 – 4 / Biosynthèse des flavonoïdes :**

La biosynthèse des flavonoïdes se fait à partir d'un précurseur commun 4, 2', 4', 6', - tétras hydroxy chalcone. Par l'action d'enzymes, cette chalcone de 00, 3 – dihydroflavonol ou flavanonol, flavone, anthocyanidine, flavonol, catéchine ... etc.

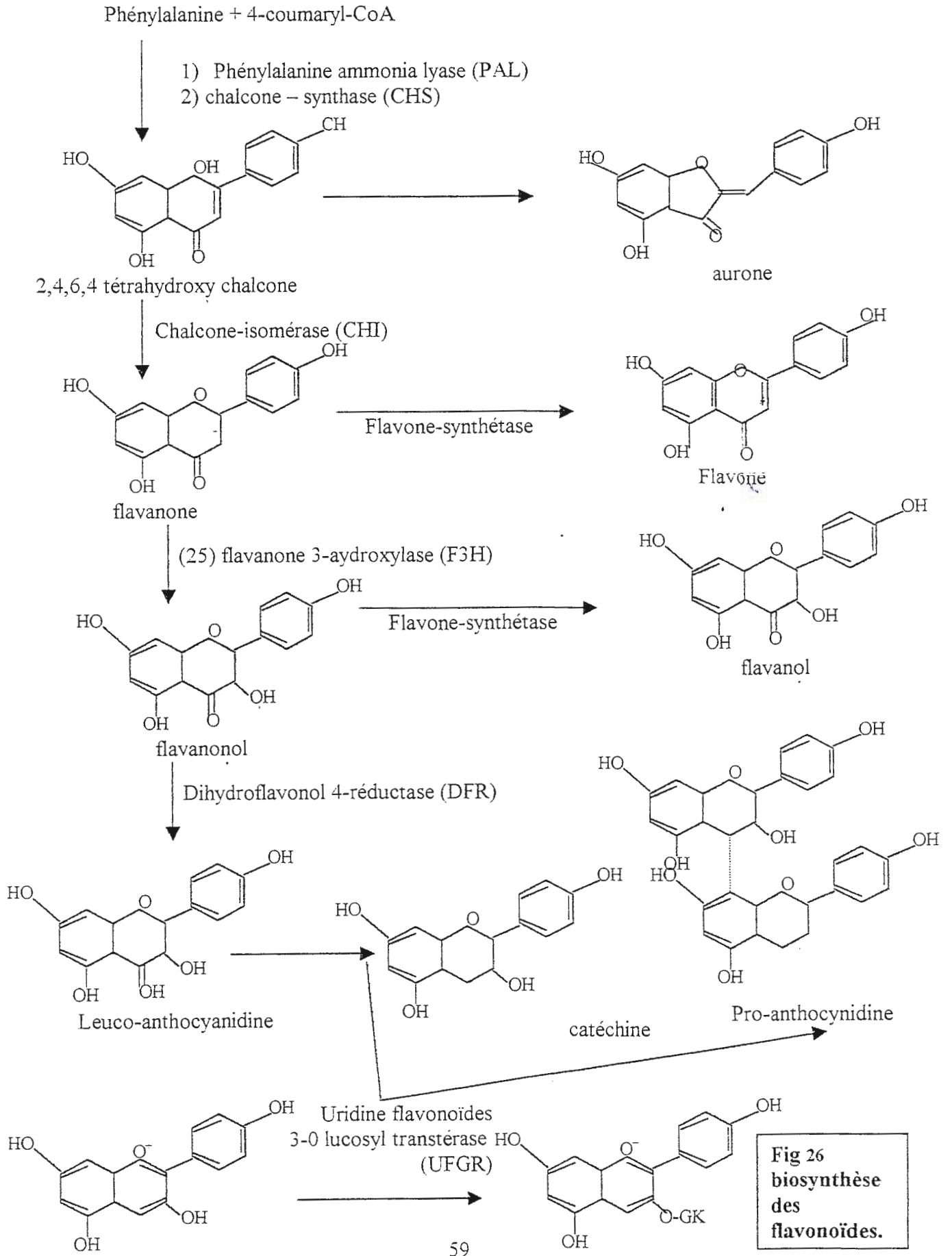
Des étapes ultérieures, surtout de glycosylation et d'acylation, amènent les flavonoïdes à la forme définitive dans la quelle il se trouve in vivo (Figure26) [34].





**Fig 25 : Principaux types de flavonoïdes.**

Deshydroxyles (éventuellement méthyles) peuvent se trouver en 3', 4', 5', et également en 2' (noyau B) ainsi qu'en 5 et 7' (noyau A). La numérotation est différente pour les chalcones et les aurones.



**I – 5 – 3 – 5 / mode d'action des flavonoïdes :****a) Au niveau biochimique :**

La principale propriété des flavonoïdes est leur capacité anti-oxydante. Cette faculté leur permet de capter les radicaux libres, notamment l'ion superoxyde [50].

Ceci leur confère in vitro la capacité de diminuer l'activité d'enzymes comme la cyclo-oxygénase, les hydrolases, les hyaluronidases, les bêta galactosidases, les oxydo-réductases ... etc. Ils possèdent également une affinité pour les ions divalents ( $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ , ...) [50].

**b) Au niveau vasculaire :**

- Action sur la perméabilité capillaire, les flavonoïdes diminuent la perméabilité des capillaires.
- Sur la coagulation et le système fibrinolytique. La troxerutine augmenterait la synthèse du facteur XIII (facteur stabilisateur de la fibrine) [50].
- Sur les plaquettes in vitro l'inhibition de la cyclo-oxygénase entraînerait une diminution de l'activation plaquettaire, ceci n'a été que partiellement vérifié à ce jour in vivo [50].

**c) Autres Actions :**

Sur l'inflammation : l'activité anti-cyclo-oxygénase entraînerait ce fait une diminution de la libération des médiateurs de l'inflammation. L'inhibition de la lipo-oxygénase et par conséquent de la libération de leucotriènes expliquerait l'action analgésique sur les (crampes, lourdeurs...) des flavonoïdes.

Notons qu'à l'inverse des autres inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, il n'a pas été noté d'effets ulcéreux sur la muqueuse digestive [50].

Sur les cellules tumorales, il a été observé une restauration de la fonction des pompes  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  déficientes des cellules tumorales, in vitro. Ceci leur conférerait une propriété anti-tumorale ; notons que ceci à jour ne s'est jamais vérifié in vivo et doit être considéré avec la plus grande prudence [50].

**I – 5 – 3 – 6 / Pharmacocinétique des flavonoïdes :**

La reconnaissance inégale des flavonoïdes dans le monde vient en grande partie du manque d'informations dont on dispose quant à leur métabolisme.

La plupart des études publiées le furent sur des modèles animaux à doses supra-thérapeutiques.

Après ingestion oral, les flavonoïdes sont dégradés par la flore intestinale :

- Flavonones et flavones en acide phénylpropionique puis hydroxylés et méthyles.
- Pavanons en acide phénylvalérique et acide benzoïque.

Les dérivés flavonoïdes OH en 5, 7, 3', 4', sont plus facilement dégradés par l'intestin. Le OH des flavonols et flavanols induirait une plus grande dégradation intestinale, la méthylation des groupes OH, soit naturelle, ou obtenue artificiellement, inhibe la dégradation intestinale [50].

Concernant la fraction absorbée, elle est excrétée en grande partie inchangée par le rein ; une très faible partie est métabolisée par le foie avec excrétion biliaire de dérivés glycuco conjugués [50].



CHAPITRE II

MATERIELS

ET

METHODES



## II – Matériels et méthodes :

### II – 1 / Matériels :

#### II – 1 – 1 / L'accueille de la plante :

Elle a été faite dans son milieu systématique la haute plaine de la région de Jijel, pour préparer l'extrait flavonoïdique.

#### II – 1 – 2 / Entretien des animaux :

Les expériences sont réalisées sur des rats femelles wistar de souches albinos provenant de l'institut pasteur d'Alger. Avant et après le traitement, les animaux sont élevés dans des cages en plastique :

Leur alimentation est constituée de croquettes et d'eau, quant à l'animalerie elle est soumise à une photo période de 12/24 heures à peu près, et maintenue à une température ambiante (20 – 25 °C).

#### II – 1 – 3 / Traitement des animaux :

8 rats sont utilisés pour notre étude et repartis en 4 lots, chacun contient 2 rats :

**Lot n°1 :** c'est le lot témoin dans le quel, les 2 rats reçoivent de l'eau distillée.

**Lot n°2 :**

- Le 1<sup>er</sup> rat : reçoit uniquement l'étoposide avec dose thérapeutique.
- Le 2<sup>ème</sup> rat : reçoit l'étoposide avec une 1<sup>ère</sup> dose thérapeutique, suivi de l'extrait flavonoïdique après 3 jours par une 1<sup>ère</sup> dose quotidienne durant 7 jours,

**Lot 3 :**

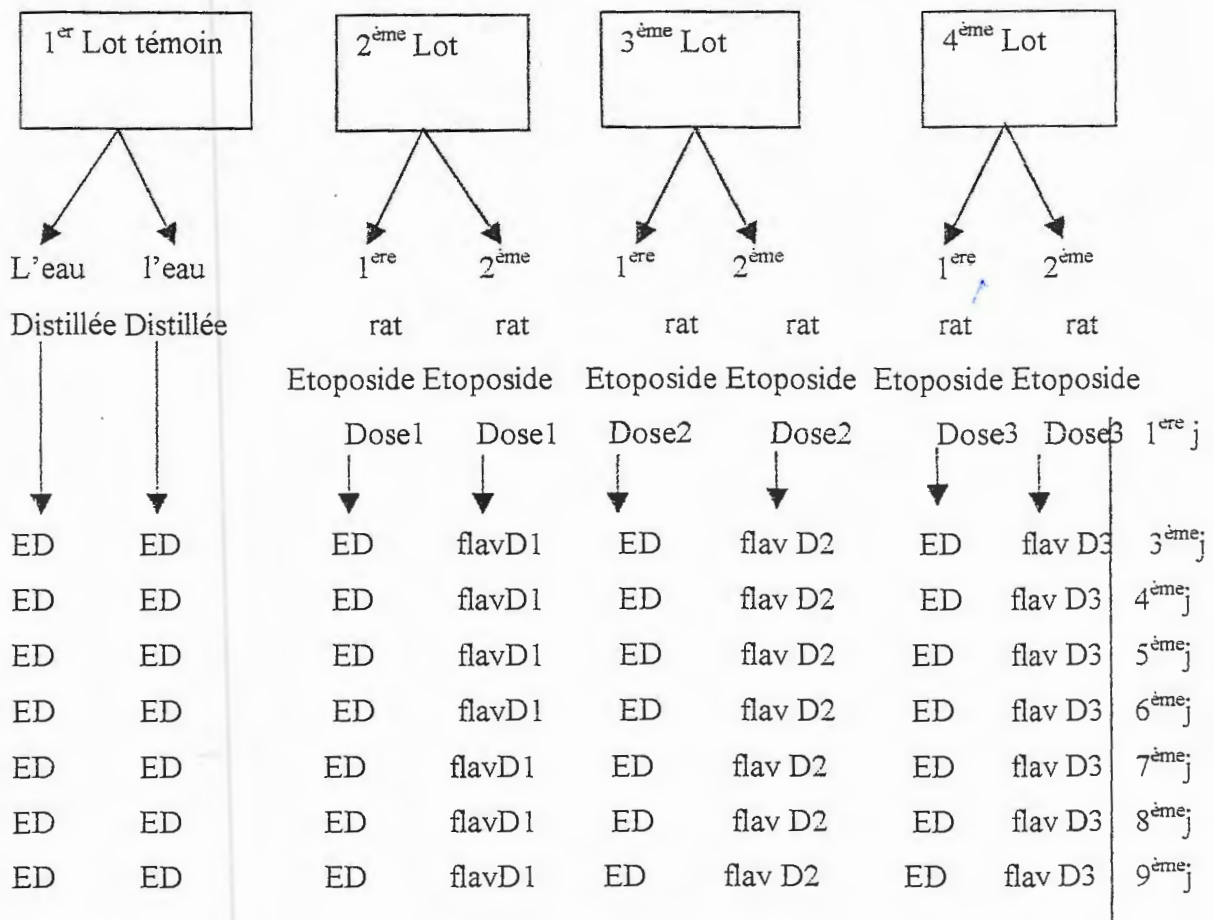
- Le 1<sup>er</sup> rat : reçoit uniquement l'étoposide avec une double dose thérapeutique.
- Le 2<sup>ème</sup> rat : reçoit en premier lieu l'étoposide avec une double dose thérapeutique, suivi après 3 jours de l'extrait flavonoïdique par une deuxième dose quotidienne durant 7 jours.

**Lot 4 :**

- Le 1<sup>er</sup> rat : reçoit seulement l'étoposide avec un triple dose thérapeutique.

- Le 2<sup>ème</sup> rat : reçoit en premier lieu l'étoposide avec un triple dose thérapeutique, suivi après 3 jours par une troisième dose quotidienne de l'extrait flavonoïdique pendant 7 jours.

Le protocole de ce traitement est résumé dans la figure 27 :



ED : Eau distillée .

Flav : flavonoïde .

j=jour

Fig27 – Protocole présente les étapes du traitement des animaux.

II – 1 – 4 / Voie d'administration des médicaments :

L'étoposide et l'extrait flavonoïdique sont dissous dans l'eau distillée et administrés par gavage gastrique en utilisant des seringues menues d'un cathéter en plastique (cathéter intraveinule).

**II – 1 – 5 / Solvants de l'extraction :**

Pour l'extraction nous avons utilisé l'éthanol et l'eau distillée.

**II – 1 – 6 / Réactifs utilisés :**

Les dosages biochimique et enzymatique : TGP, TGO, Phosphatase alcaline, cholestérol ont été effectués en utilisant le KIT. Randox, et la bilirubine a été effectuée en utilisant le KIT, Biomaghreb.

**II – 1 – 7 / Instruments utilisés :**

- Broyeur : pour broyer la plante.
- Rota vapeur : en évaporant l'éthanol et l'eau.
- Papiers filtres : pour la filtration de l'extrait flavonoïdique.
- Seringues : pour l'administration des médicaments.
- Tube hématocrites : pour le prélèvement du sang.
- Tubes à essais : pour réaliser les dosages.
- Centrifugeuse : pour centrifuger le sang, et obtenir le sérum.
- Spectrophotomètre : Automatique qui donne directement les résultats des dosages biochimiques et enzymatiques.

**II – 1 – 8 / Les médicaments utilisés :**

- L'Etoposide.
- L'extrait flavonoïdique de la plante *Ranunculus repens L.*

**II – 1 – 9 / Prélèvement des échantillons :****- Prélèvement sanguin :**

Le sang est prélevé sur tube sec à l'aide d'un cathéter hématube (tube hématocrites). Le bout est induit délicatement au niveau rétro-orbitaire dans le sinus carvéneux riche en sang : le sang monte alors par capillarité. Le sang est centrifugé à 3500 tours / minute pendant 10 minutes, les sérums obtenus sont utilisés immédiatement ou conservés à froids (4,6°C).

**II – 1 – 10 / Lieu de dosage :**

Les dosages enzymatiques et biochimiques, ont été réalisés sur sérum par méthodes enzymatique, calorimétriques ou cinétiques, au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de Jijel.

**II – 2 / Méthodes :****II – 2 – 1 / Extraction des flavonoïdes à partir de la plante *Ranunculus repens.L***

Pour l'extraction des flavonoïdes, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Séchage : Toutes les parties de la plante *Ranunculus repens.L* ont été séché à l'air libre.
- Broyage : nous avons procédé le broyage de la plante à l'aide d'un mortier pour obtenir une poudre.
- La mise d'une quantité de 100 g de poudre, obtenue dans un bêcher.
- Préparation d'un mélange d'eau distillée + éthanol bouillante d'un pourcentage consécutif de 30 %, et 70 %.
- La mise de ce mélange dans le bêcher contenant la poudre jusqu'à saturation, puis passer au mélange le mélange, en fermant le bêcher, et le laisser reposé.
- Nous avons recommence l'opération 2 fois pour extraire une grande quantité de flavonoïdes. Chaque opération dure 24 heures.
- Filtration, Elle fait par papiers filtres.
- La mise de l'extrait dans le ROTAVAPOR pour avoir un concentrât en poudre .
- Après nous avons mis l'eau distillée bouillante dans la fiole d'évaporation pour éliminer le concentrât qui est attaché dans sa paroi.
- Après refroidissent de la solution flavonoïdique nous avons prélevé 30 ml, de Son volume pour l'utiliser comme traitement.



### La liste des fautes de frappes :

| N° de page . | Il faut dire                   | Au lieu de dire.                |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Remerciement | ce modeste<br>jury<br>passiant | a modeste<br>jurées<br>puissant |
| 01           | des pays tempérés              | des payés tempérées             |
| 05           | Le métabolisme                 | La métabolisme                  |
| 06           | Elle est drainée               | Elle drainée                    |
| 16           | a-1 les transaminases.         | A-1.les transaminases           |
| 18           | hépatites                      | hépatique                       |
| 27           | Cellule                        | Celle.                          |
| 33           | Post-mitotique                 | Pot-mitotique                   |
| 41           | Topo-isomérases II.            | Topoisomérases II.              |
| 43           | de 8 heures                    | de heures                       |



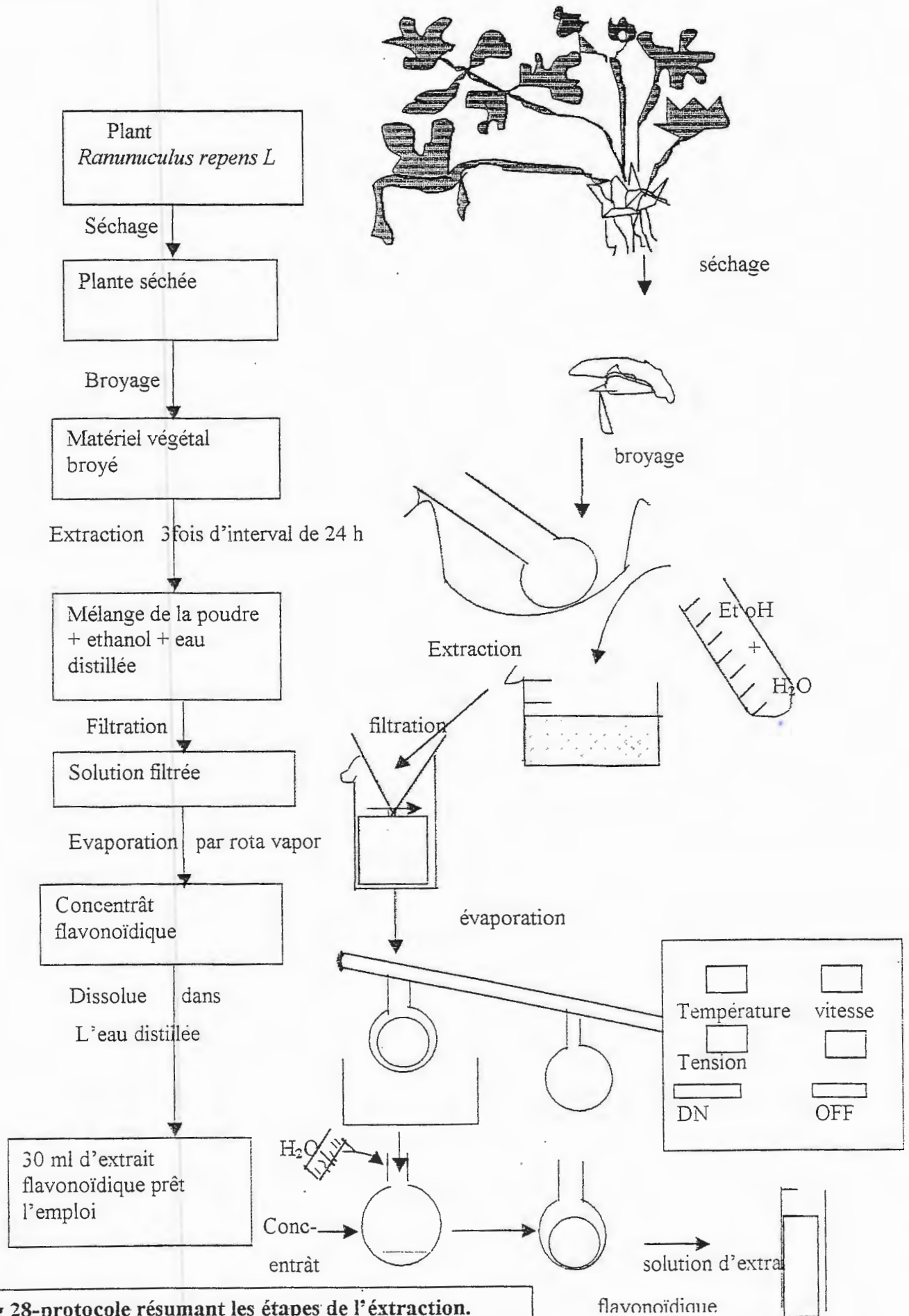


Fig 28-protocole résumant les étapes de l'extraction.

**II - 2 - 2 / Etude pharmaco-toxicologique :**

Pour cela nous avons utilisé l'Etoposide, pour induire une hépato-toxicité, suivie par un essai thérapeutique en employant l'extrait flavonoïdique.

**II - 2 - 2 - 1 / Préparation des médicaments :****a) Solution d'Etoposide :**

D'abord il faut calculer la dose thérapeutique selon le prospectus du médicament et l'adapter au poids des rats, en choisissant un volume convenable à la biologie de rats.

La dilution d'Etoposide est faite par l'eau distillée, sachant que le concentré de ce médicament est très nocif pour le tube digestif (ulcères, brûlures...).

**- Calcule de la dose thérapeutique :**

□ Posologie dans la notice est 10 mg / m<sup>2</sup>.

□ Poids du rat 0,2 Kg .

**- Calcule de surface :**

Avec p<sup>1</sup> = 50 Kg

$$S = 0,1 P^{0,683}$$

$$S = 0,1 \times 50^{0,683}$$

$$S = 1,44 \text{ m}^2$$

**- Le poids correspondant à 1 m<sup>2</sup> :**

$$50 \text{ Kg} \longrightarrow 1,44 \text{ m}^2$$

$$X1 \longrightarrow 1 \text{ m}^2$$

$$X1 = 34,72 \text{ Kg}$$

**- La posologie en mg/Kg :**

$$100 \text{ mg} \longrightarrow 34,72 \text{ Kg}$$

$$X2 \longrightarrow 1 \text{ Kg}$$

$$X2 = 2,8 \text{ mg/Kg}$$

**-La posologie en ml/Kg :**100 mg  $\longrightarrow$  5ml2,8 mg  $\longrightarrow$  X3

$$X3 = 0,140 \text{ ml/Kg}$$

**- Dilution de la dose thérapeutique (ml/Kg) :**1 ml E  $\longrightarrow$  25 ml0,140 E  $\longrightarrow$  X4

$$X4 = 3,5 \text{ ml/Kg}$$

**- La posologie en ml : 0,2 Kg (poids rats) .**3,5 ml  $\longrightarrow$  1KgDT  $\longrightarrow$  0,2 Kg

$$DT = 0,7 \text{ ml}$$

- 0,1 ml : C'est la dose thérapeutique pour 200 g ou 0,86 mg / 0,2 g.
- 1 ml de médicament (Etoposide) dilué dans 25 ml d'eau distillée.

**b) Solution flavonoïdique :**

La dose thérapeutique que nous avons choisie est aléatoire et qui : soit 0,7 ml de la solution flavonoïdique obtenue après reconstitution .

**II – 2 – 2 – 2 / Posologie :**

Les doses administrées de concentrât à la fin de l'évaporation ; deux médicaments étoposide + flavonoïde sont donnés aux rats selon le protocole qui représenté dans le tableau XI .

**Tab XI – Les doses administrées des deux médicaments pour chaque rat.**

| N=°<br>de lot | Jours<br>Rat            | 1 <sup>er</sup> jours | 3 <sup>eme</sup><br>jours | 4 <sup>eme</sup><br>jours | 5 <sup>eme</sup><br>jours | 6 <sup>eme</sup><br>jours | 7 <sup>eme</sup><br>jours | 8 <sup>eme</sup><br>jours | 9 <sup>eme</sup><br>jours |
|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| lot : 1       | 1 <sup>er</sup> rat     | Eau<br>distillée      | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          |
|               | 2 <sup>eme</sup><br>rat | Eau<br>distillée      | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          | Eau<br>distillée          |
| lot : 2       | 1 <sup>er</sup> rat     | 0,7 ml<br>étoposide   | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         |
|               | 2 <sup>eme</sup><br>rat | 0,7 ml<br>étoposide   | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           | 0,7 ml<br>flavo           |
| lot : 3       | 1 <sup>er</sup> rat     | 1,4 ml<br>étoposide   | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         |
|               | 2 <sup>eme</sup><br>rat | 1,4 ml<br>étoposide   | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           | 1,4 ml<br>flavo           |
| lot : 4       | 1 <sup>er</sup> rat     | 2,1 ml<br>étoposide   | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         | —                         |
|               | 2 <sup>eme</sup><br>rat | 2,1 ml<br>étoposide   | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           | 2,1 ml<br>flavo           |

Flavo : flavonoïde.

**II – 2 – 2 – 3 / Etude de la toxicité :****a) Toxicité aiguë :**

Pour étudier la toxicité aiguë, nous avons prélevé le sang une seule fois après 3 jours de l'administration de l'étoposide sur les 3 lots de rat à différentes doses, et nous avons effectué un bilan hépatique, en déterminant plusieurs paramètres enzymatiques et biochimiques.

**b) Toxicité chronique :**

Pour étudier cette toxicité, nous avons prélevé le sang après 7 jour , 14j, 21j, de l'administration de l'étoposide sur tous les lots de rats, et nous avons effectué un bilan hépatique.

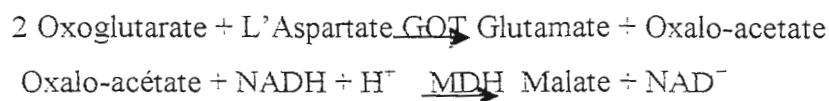
**c) Bilan hépatique :**

Les résultats sont effectués automatiquement par un analyseur-Automate.

**c<sub>1</sub> -Dosage des transaminases :****\* TGO :****- Principe :**

Détermination cinétique de l'activité Aspartate-amino-transférase.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif dont le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité Aspartate amine transférase dans l'échantillon.

GOT : Transaminase glutamique oxalo-acétique.

MDH : Malate déhydrogénase.

**- Réactifs :**

Réactif 1 : Tampon tris PH 8 à 30°C 801m mol/l.

Solution Tampon Aspartate 200m mol/l.

Réactif 2 : NADH 0,18m mol/l.

LDH 800 µ/l.



|              |               |
|--------------|---------------|
| MDH          | 600 $\mu$ /l. |
| Oxoglutarate | 12m mol/l.    |

**- Préparation et stabilité :**

Reprendre le substrat R2 par 3ml ou 10ml de tampon R1.

Reconstituer chaque R2 par un flacon R1.

Cette solution de travail est stable 7 jours à 2 – 8  $^{\circ}$ C, 24 heures à 20,25  $^{\circ}$ C.

**- Mode opératoire :**

‡ Longueur d'onde..... 340 nm.

Température ..... 25 – 30 – 37  $^{\circ}$ C

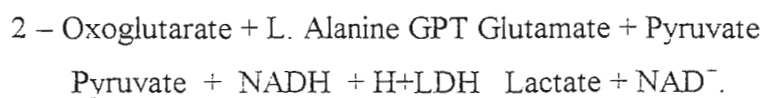
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée, solution de travail : 1ml + 100  $\mu$ l d'échantillon mélanger et lire directement les résultats.

\* TGP :

**- Principe :**

Détermination cinétique de l'activité Alanine Amino-transférase.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est la suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon.

GPT : Transaminase Glutamique Pyruvique.

LDH : Acétate dé hydrogénase.

**- Réactifs :**

|  |                |
|--|----------------|
| Réactif 1 : Tampon tris PH 7,5 à 30 $^{\circ}$ C | 100m mol/l.    |
| Solution tampon alanine                          | 500m mol/l.    |
| Réactif 2 : NADH                                 | 0,18m mol/l.   |
| Substrat LDH                                     | 1200 $\mu$ /l. |
| Oxoglutarate                                     | 15m mol/l.     |

**- Préparation et stabilité :**

Reconstituer chaque R2 par un flacon R1. Cette solution de travail est stable 7 jours à 2 – 8 c° 24 heures à 20. 25 c°

**- Mode opératoire :**

Longueur d'onde..... 340m.  
 Température..... 25 – 30 – 37 c°.  
 Cuve ..... 1cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

**c<sub>2</sub> - Dosage du Phosphatase alcaline :****- Principe :**

Dans une solution alcaline, la Phosphatase alcaline hydrolyse la Para-nitrophenyl phosphate en Paranitrophénol et Phosphate.

**- Réactifs :**

Réactif 1 :

Tampon (D, E, A Buffer) PH 9,8..... 1 mol/l.

Réactif 2 : P.nitro-phényl phosphate..... 10m mol/l.

Substrat Magnésium Chloride..... 0,5m mol/l.

**Préparation et stabilité :**

Reconstitué chaque R2 par un flacon R1.

Cette solution de travail est stable 30 jours à + 4c°.

**- Mode opératoire :**

Mettre dans un tube a essaie 1 ml de réactif + 15µl d'échantillon. Mélange, lire les résultats.

**c<sub>3</sub> - Dosage de la bilirubine total :****- Principe :**

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. In présence de diméthyl-sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfurique diazoté pour donner l'azobilirubine.

**- Réactifs :**

|  |             |
|--|-------------|
| Réactif 1 : acide sulfanilique.....                | 30m mol/l.  |
| Acide chlorhydrique.....                           | 150m mol/l. |
| Diméthyl sulfacide.....                            | 7m mol/l.   |
| Réactif 2 : acide sulfanilique.....                | 30m mol/l.  |
| Acide chlorhydrique.....                           | 150m mol/l. |
| Réactif 3 : Nitrite de sodium.....                 | 20m mol/l.  |
| Réactif 4 : Etalon (voie préparation de l'étalon). |             |

**-Préparation et stabilité:****préparation de l'étalon (R 4) :**

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3ml d'eau distillée . Attendre 15 minutes, compléter la dissolution du lyophilisat par retournement successif du flacon. Les concentrations exactes sont indiquées sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est de :

- 2 jours à 20 – 25 °C.
- 4 jours à 2 – 8 °C.
- 6 semaines à 20 °C.

**-Mode opératoire**

Longueur d'onde : 555m m (546 Hg).

Température 37°C

Cuve : 1cm d'épaisseur.

Zéro de l'appareil : Blanc étalon ou blanc échantillon Bilirubine totale.

**Solution de travail (BT) :**

(Mélanger 20 volume de R1 avec 1 volume de R3).

**Stabilité à l'obscurité :**

6 H à 20 – 25°C / 2 jours à 2 – 8°C

**-préparation et stabilité :**

Dissoudre le contenu d'un flacon de R2 avec un flacon de tampon R1.

Le réactif de travail est stable : 2 semaines à 20 – 25°C

4 mois à 2 – 8°C

**-Mode opératoire :**

Longueur d'onde.....505nm (500 – 505).

Température.....37°C

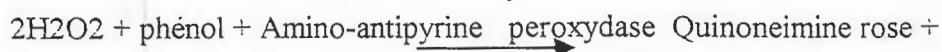
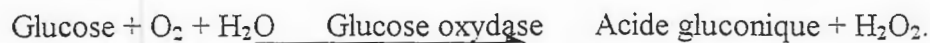
Cuve.....1 cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

Solution de travail 1 ml + 10 µl d'échantillon, mélanger et lire directement les résultats.

**c<sub>5</sub> -Dosage du Glucose :****- Principe :**

Détermination du Glucose selon les réactions suivantes :



4H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**- Réactifs :**

|                 |                      |              |
|-----------------|----------------------|--------------|
| Réactif 1 :     | Tampon tris PH = 7   | 100m mol/l.  |
| Solution tampon | phénol               | 0,3m mol/l.  |
| Réactif 2 :     | Glucoses oxydase     | 100 µ/l.     |
| Enzymes         | Peroxydase           | 100 µ/l.     |
|                 | Amino-4 – Antipyrine | 2,6m mol/l.  |
| Réactif 3 :     | Standard Glucose     | 100mg/dl.    |
|                 |                      | 1 g/l.       |
|                 |                      | 5,56m mol/l. |

**- Préparation et stabilité :**

Dissoudre le lyophilisat R2 dans le tampon R1.

Protéger de la lumière.

Stabilité : 8 semaines à 20 – 25°C

4 mois à 2 – 8°C

- **Mode opératoire :**

Longueur d'onde..... 505n m.

Température..... 37° c (20 – 25° c).

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

La modalité ou mode opératoire est suivie selon le tableau XIII.

**Tab XIII - mode opératoire du glucose.**

|                    | Blanc | Standard | Echantillon |
|--------------------|-------|----------|-------------|
| Standard           | —     | 10 µl    | —           |
| Echantillon        | —     | —        | 10 µl       |
| Réactif de travail | 1 ml  | 1 ml     | 1 ml        |



**II - 2 - 2 - 4 / Etude Statistique :**

Les résultats qui montrent l'hépatotoxicité sont réalisés par le test de student, cependant les résultats qui montrent l'intérêt des flavonoïdes, n'ont été vérifiés par un test statistique par ce que nous avons traité un rat par lot (insuffisance de nombre de rat).

On doit calculer la valeur de  $T$  qui est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{X\bar{A} - X\bar{B}}{\sqrt{\frac{S^2}{NA} + \frac{S^2}{NB}}}$$

$X\bar{A} - X\bar{B}$  : Signifie la valeur absolue de la différence.


$X\bar{A} - X\bar{B}$  : ( $X\bar{B}$  : la moyenne pour un paramètre A,  $X\bar{B}$  pour un autre B).

$$S^2 = \frac{S^2_A(NA - 1) + S^2_B(NB - 1)}{(NA - 1) + (NB - 1)}$$

N : le nombre de mesure.

Après le calcul de  $t$ , nous avons cherché dans la table de  $t$ , la valeur correspondante au degré de liberté qui égale à  $NA + NB - 2$ . La valeur trouvée par le calcul de  $t$  peut affirmer que les populations diffèrent avec un risque d'erreur  $Q$  tel que :

- $\Phi > 0,05$  = la différence n'est pas significative.
- $0,05 > \Phi > 0,01$  = la différence est significative.
- $0,01 > \Phi > 0,001$  = la différence est hautement significative.
- $\Phi < 0,001$  = la différence est très hautement significative.



CHAPITRE III  
RESULTATS  
ET  
INTERPRETATIONS

### **III - Résultats et interprétations :**

#### **III - 1 / Evaluation des transaminases :**

##### **III - 1 - 1 / TGO :**

Les résultats du dosage de l'activité de TGO sont rassemblés dans le tableau XIV – et représentent par la Figure – 30.

Dans le cas du TGO nous constatons qu'une stabilité approximative de son activité enzymatique par rapport aux valeurs normales a en lieu tout au long du protocole toxico pharmacologique ( $34 \pm 4$ )  $\mu\text{M/L}$ .

##### **III - 1 - 2 / TGP :**

Les résultats du dosage de l'activité de TGP sont rassemblés dans le tableau – XV, dont les variations sont représentées par la figure -31.

Nous avons constaté une élévation de TGP en fonction de la dose administrée de l'étoposide, en effet la dose thérapeutique montre une augmentation par rapport à la valeur normale qui est dégagée par les témoins ( $32 \pm 3$ )  $\mu\text{M/L}$ , cette activité à s'élever-en proportionnalité avec la dose administrée (double dose et triple dose, thérapeutique) d'anti-cancéreux jusqu'au 7<sup>ème</sup> jours. Cependant après 7<sup>ème</sup> jours pour atteindre sa valeur normale du terme de 21<sup>ème</sup> jours, toute fois les rats non-traités ne reprennent pas la valeur normale du TGP à cette date.

#### **III - 2 / Phosphatase Alcaline :**

Les résultats du dosage de l'activité de la phosphatase alcaline sont rassemblées dans le tableau –XVI, dont les variations sont représentées par la figure -32.

Nous avons constaté une élévation de la phosphatase alcaline en fonction de la dose administrée de l'étoposide, en effet la dose thérapeutique montre une augmentation par rapport à la valeur normale qui est dégagé par les témoins ( $98 \pm 10$ )  $\text{U/L}$ . Cette activité tend à s'élève en proportionnalité avec la dose administrée (double dose et triple dose thérapeutique) de l'anticancéreux jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour, cependant après l'administration des flavonoïdes, une diminution de cette activité a été signalée après le 7<sup>ème</sup> jour, pour atteindre sa valeur normale au terme de 21<sup>ème</sup> jour, toute fois les rats non traités, ne reprennent pas la valeur normale du phosphatase alcaline.



**III – 3 / évaluation de la Bilirubine totale :**

Les dosages de la bilirubine totale sont donnés par le tableau –XVII et représentés par la figure –33.

Nous avons constaté une faible élévation de la bilirubine totale par rapport de la valeur normale obtenue chez les témoins ( $17 + 2$ ), <sup>mg/L</sup> cependant après l'administration des flavonoïdes, nous avons remarqué une chute de cette valeur pour atteindre au terme de 21<sup>ème</sup> jour son taux normal.

**III – 4 / Evaluation du cholestérol :**

Les résultats du dosage de l'activité du cholestérol sont rassemblés dans le tableau - XVIII et représentés par la figure -34.

Nous avons constaté que les valeurs du cholestérol dans le sérum de tous les rats en expérimentation restent comparables les une que les autres ( $0,62 \pm 3$ ) **g/L**

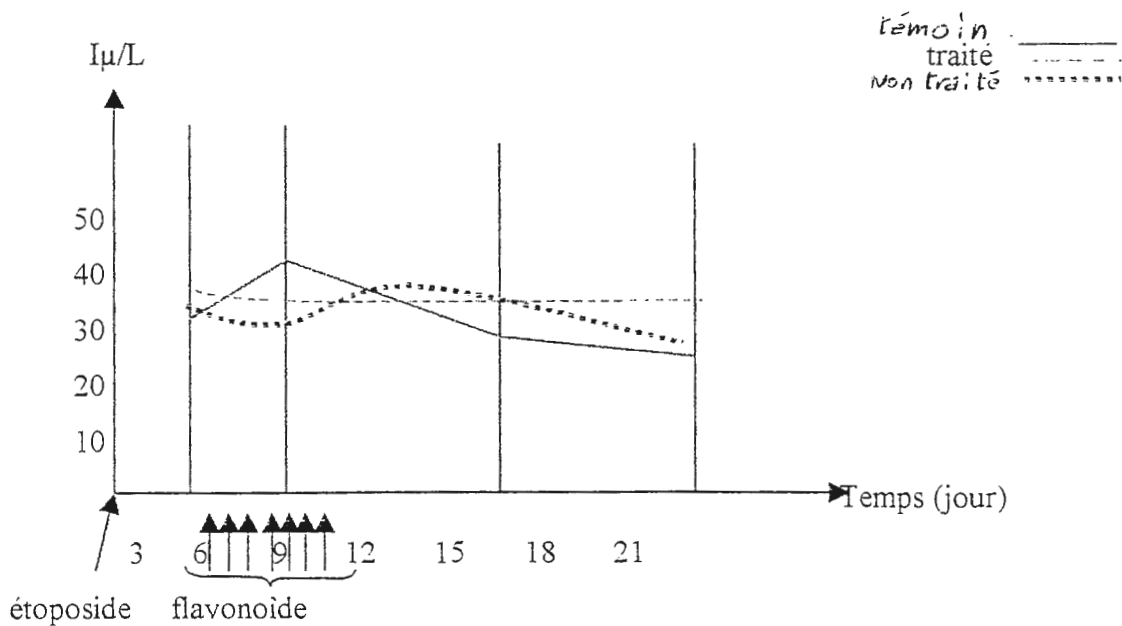
**III – 5 / évaluation du Glucose :**

Les résultats de dosage du glucose. Sont rassemblés dans le tableau –XIX et dont sa variation est effectuée sur la figure-35.

Nous avons constaté que les valeurs du glucose dans le sérum de tous les rats en expérimentation restent comparables les unes ~~qu'aux~~ autres ( $0,8 \pm 0,2$ ) **G/L**

**Tab -XIV - Variation du TGO :**

| N° = lot  | Dosage         | 3 <sup>ème</sup> jour | 7 <sup>ème</sup> jour | 14 <sup>ème</sup> jour | 21 <sup>ème</sup> jour |
|---|----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Rat            |                       |                       |                        |                        |
| 1 <sup>er</sup> lot témoin                          | Rat 1          | 37                    | 38,8                  | 36                     | 36                     |
|   | Rat 2          | 31                    | 38,8                  | 30                     | 31                     |
| Moyenne   |                | 34                    | 38                    | 33                     | 33,3                   |
| 2 <sup>ème</sup> lot<br>(dose thérapeutique)        | Rat traité     | 36                    | 30,2                  | 31,5                   | 34,7                   |
|   | Rat non traité | 33,8                  | 32,8                  | 32,5                   | 35,4                   |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double<br>dose thérapeutique) | Rat traité     | 35                    | 30,2                  | 36,2                   | 30,7                   |
|   | Rat non traité | 37,3                  | 32,5                  | 34,7                   | 34,2                   |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     | 38,9                  | 34,7                  | -                      | -                      |
|   | Rat non traité | 32,4                  | 33,5                  | 34                     | 31,7                   |

**Fig.30 A - Variation du TGO (dose thérapeutique).**



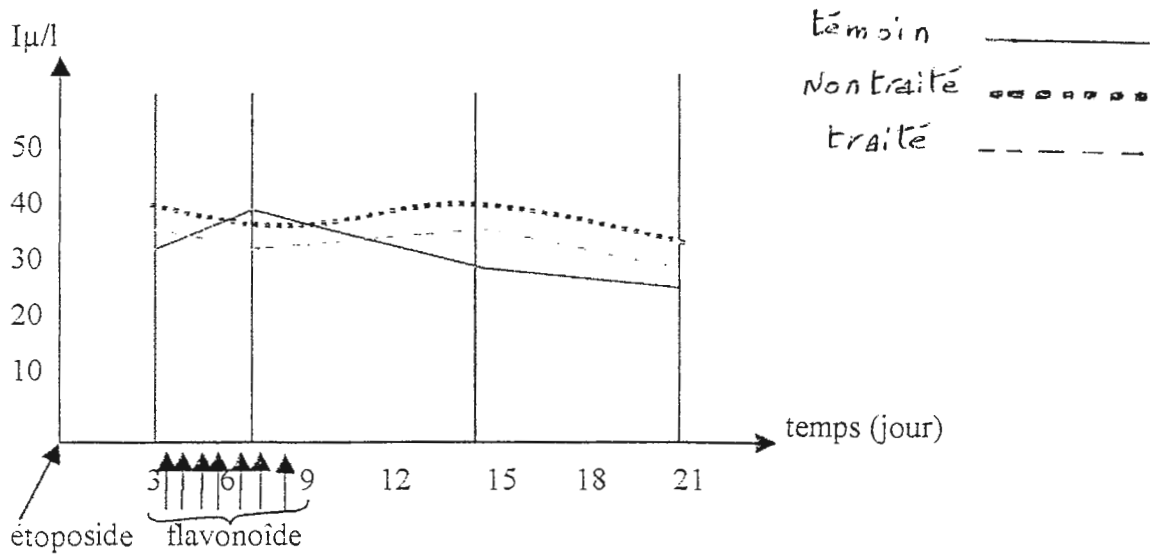


Fig 30 B – Variation du TGO (double dose thérapeutique)

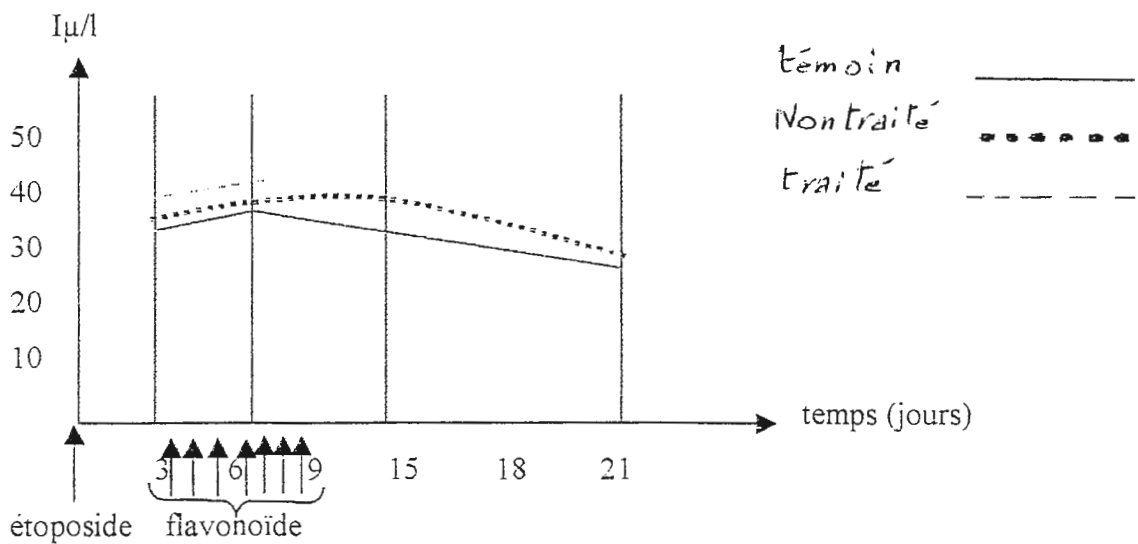
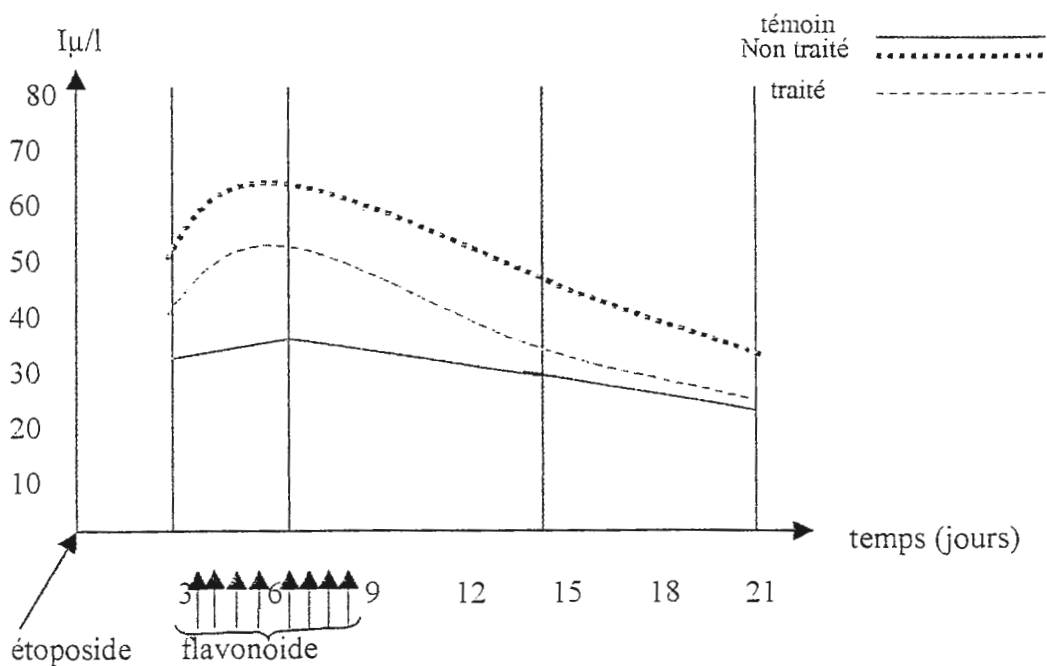


Fig.30 C – Variation du TGO (triple dose thérapeutique).

Fig.30 - Représentation graphique de la variation de TGO en fonction de la dose d'étoposide et flavonoïdes.

**Tab XV - Variations du TGP :**

| N°= lot   | Posologie      | 3 <sup>ème</sup> | 7 <sup>ème</sup> | 14 <sup>ème</sup> | 21 <sup>ème</sup> |
|---|----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|   | Rat            | jours            | jours            | jours             | jours             |
| 1 <sup>er</sup> lot<br>témoin                       | Rat 1          | 37,2             | 36,3             | 45,2              | 35,4              |
|   | Rat 2          | 28,8             | 31,7             | 33,9              | 29,3              |
| Moyenne   |                | 32               | 34               | 34,5              | 32                |
| 2 <sup>ème</sup> lot<br>(dose thérapeutique)        | Rat traité     | 45,2             | 54,1             | 33,7              | 30,8              |
|   | Rat non traité | 46,6             | 67,9             | 57,2              | 47,2              |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double dose<br>thérapeutique) | Rat traité     | 48,6             | 74,3             | 69,2              | 40,5              |
|   | Rat non traité | 51,7             | 89,9             | 70,2              | 61                |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     | 61               | 148,5            | -                 | -                 |
|   | Rat non traité | 62,5             | 150              | 63,9              | 60,1              |

**Fig 31 A - Variation du TGP (dose thérapeutique)**

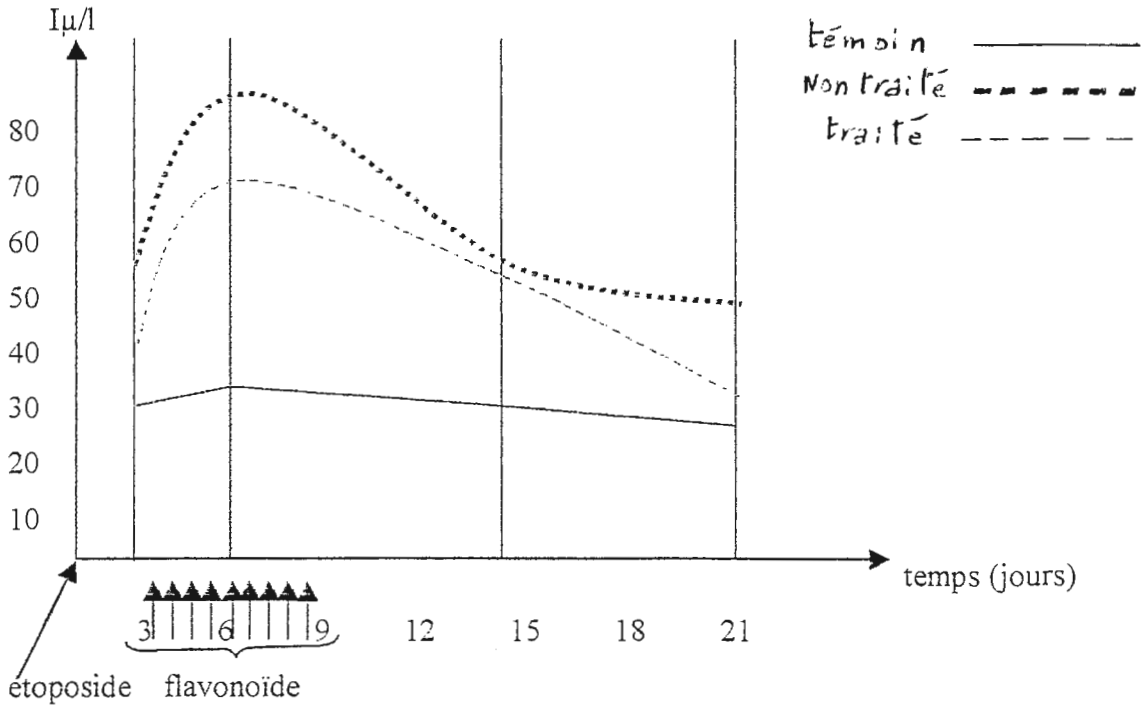


Fig 31 B - Variation du TGP (double dose thérapeutique).

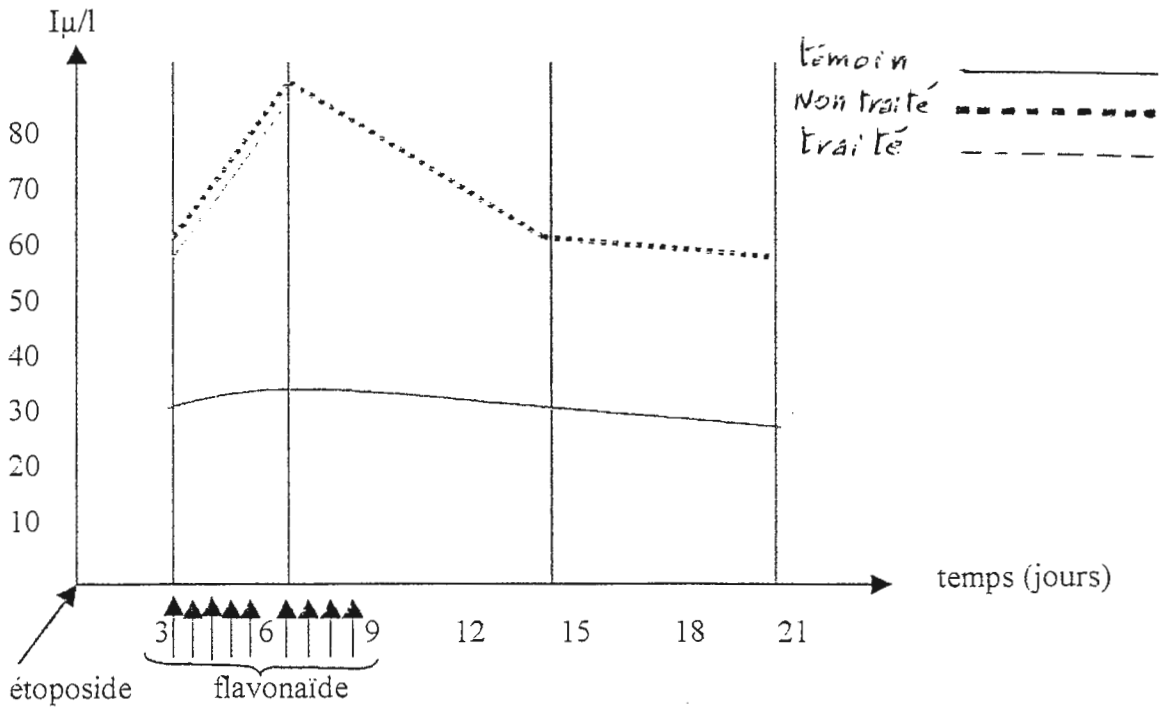
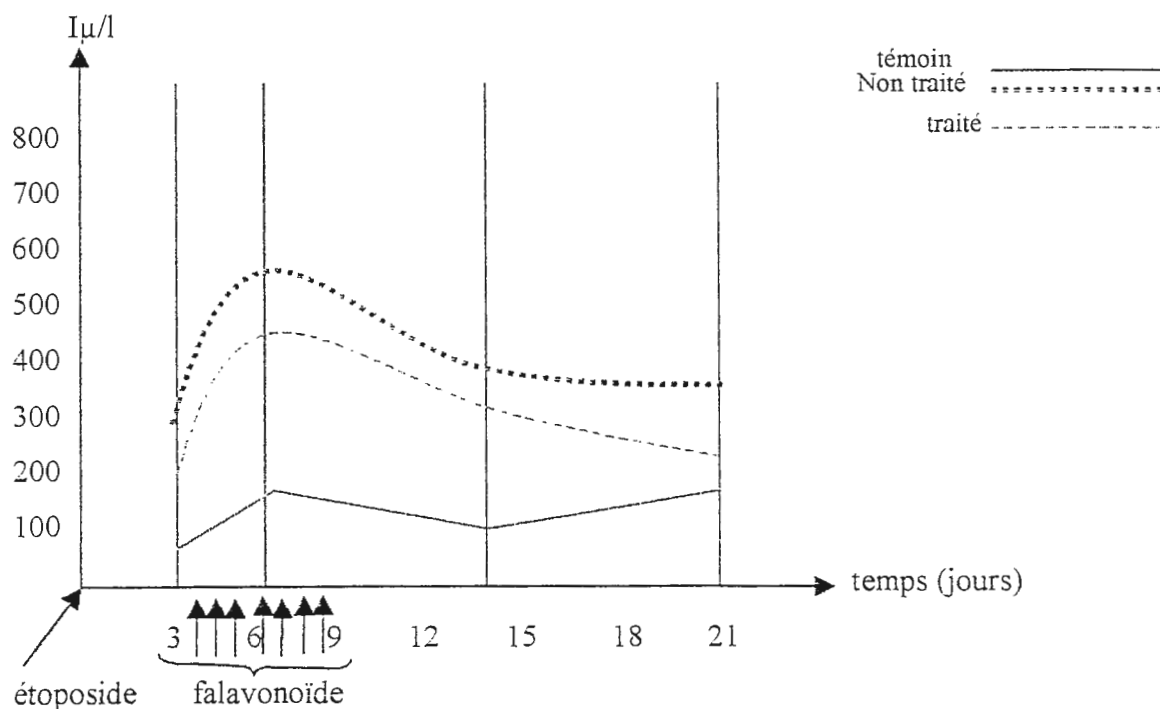


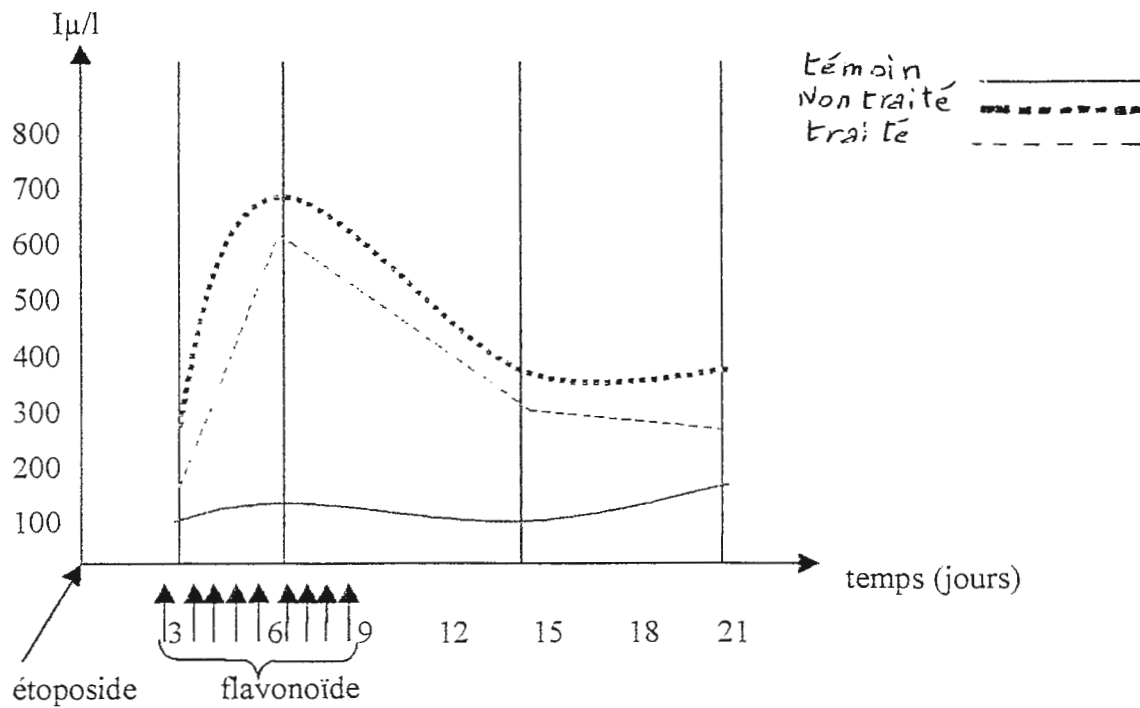
Fig 31 C - Variation du TGP (triple dose thérapeutique).

Fig 31 - représentation graphique de la variation du TGP en fonction de la dose d'étoposide et de flavonoïde.

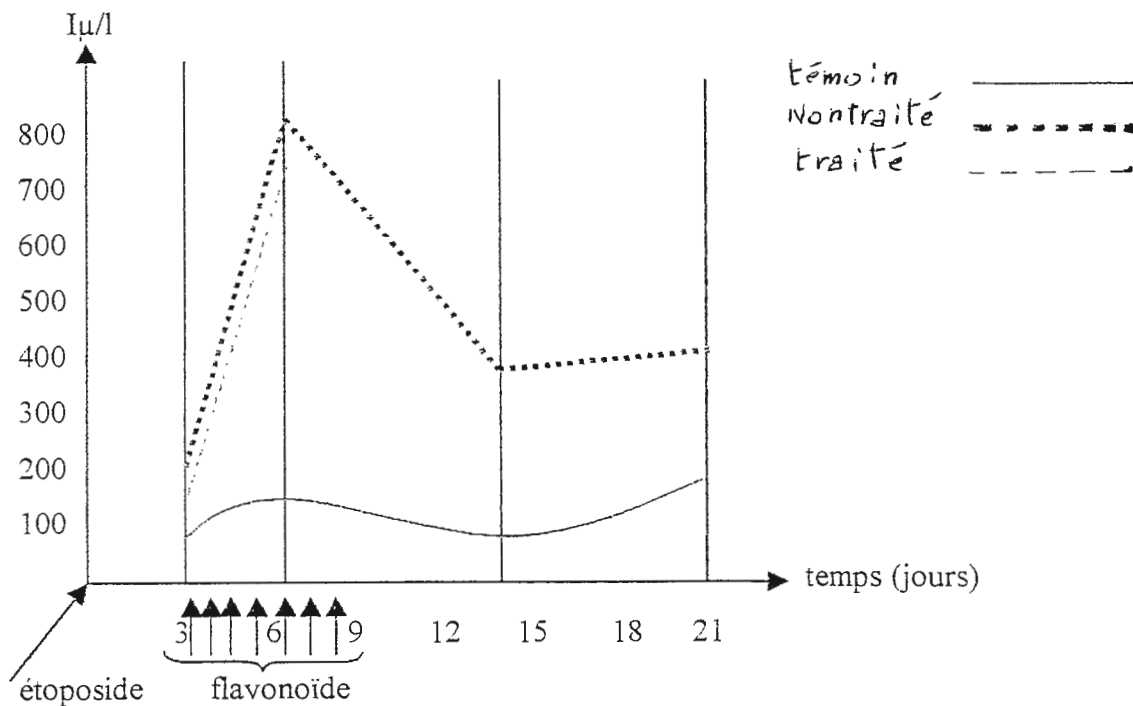
**Tab XVI– Variation du phosphatase alcaline :**

| N <sup>o</sup> lot                                  | Dosage         | 3 <sup>ème</sup> jour | 7 <sup>ème</sup> jour | 14 <sup>ème</sup> jour | 21 <sup>ème</sup> jour |
|---|----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Rat            |                       |                       |                        |                        |
| 1 <sup>er</sup> lot<br>témoin                       | Rat 1          | 101                   | 108                   | 101                    | 113                    |
|   | Rat 2          | 93                    | 100                   | 94                     | 104                    |
| Moyenne   |                | 97                    | 104                   | 98                     | 108                    |
| 2 <sup>ème</sup> lot<br>(dose thérapeutique)        | Rat traité     | 175                   | 500                   | 295                    | 150                    |
|   | Rat non traité | 239                   | 540                   | 339                    | 321                    |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double dose<br>thérapeutique) | Rat traité     | 180                   | 600                   | 180                    | 150                    |
|   | Rat non traité | 209                   | 620                   | 239                    | 240                    |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     | 185                   | 701                   | -                      | -                      |
|   | Rat non traité | 198                   | 730                   | 398                    | 230                    |

**Fig 32 A – Variation du phosphatase alcaline (Dose thérapeutique)**



**Fig 32 B – Variation du phosphatase alcaline (double dose thérapeutique)**



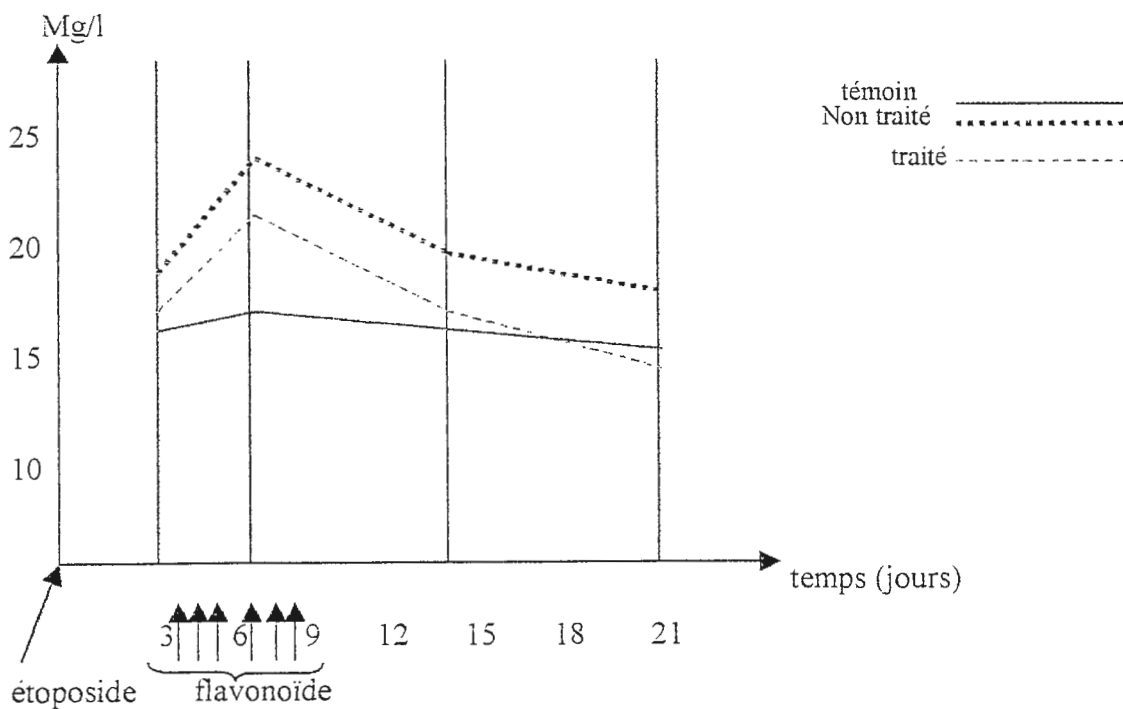
**Fig 32 C – Variation du phosphatase alcaline (triple dose thérapeutique).**

**Fig 32 -Représentation graphique de la variation du phosphatase alcaline en fonction de la dose d'étoposide et flavonoïde.**



**Tab XVII - Variation de la bilirubine totale**

| N°= lot   | Dosage         |  | 3 <sup>ème</sup> | 7 <sup>ème</sup> | 14 <sup>ème</sup> | 21 <sup>ème</sup> |
|---|----------------|--|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|   | Rat            |  | jour             | jour             | jour              | jour              |
| 1 <sup>er</sup> lot<br>témoin                       | Rat 1          |  | 16               | 17,5             | 17,5              | 17                |
|   | Rat 2          |  | 18               | 19,5             | 18                | 17,2              |
| Moyenne   |                |  | 17               | 18               | 17,5              | 17,1              |
| 2 <sup>ème</sup> lot (dose<br>thérapeutique)        | Rat traité     |  | 18               | 20               | 18                | 16                |
|   | Rat non traité |  | 19               | 23,3             | 21,5              | 18,2              |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 17,3             | 22,7             | 19                | 18                |
|   | Rat non traité |  | 18,2             | 25,3             | 19                | 20,5              |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 16               | 23,5             | -                 | -                 |
|   | Rat non traité |  | 16,8             | 25               | 18,7              | 21                |

**Fig 33 A – Variation de la bilirubine totale (Dose thérapeutique)**

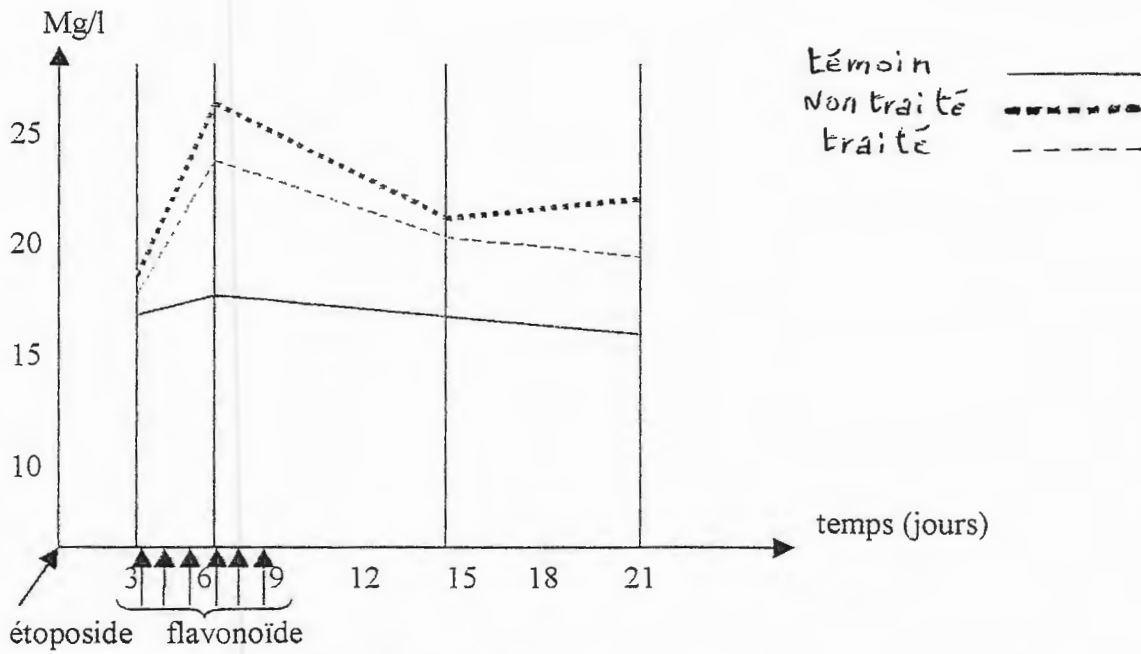


Fig 33 B – Variation de la bilirubine totale (double dose thérapeutique).

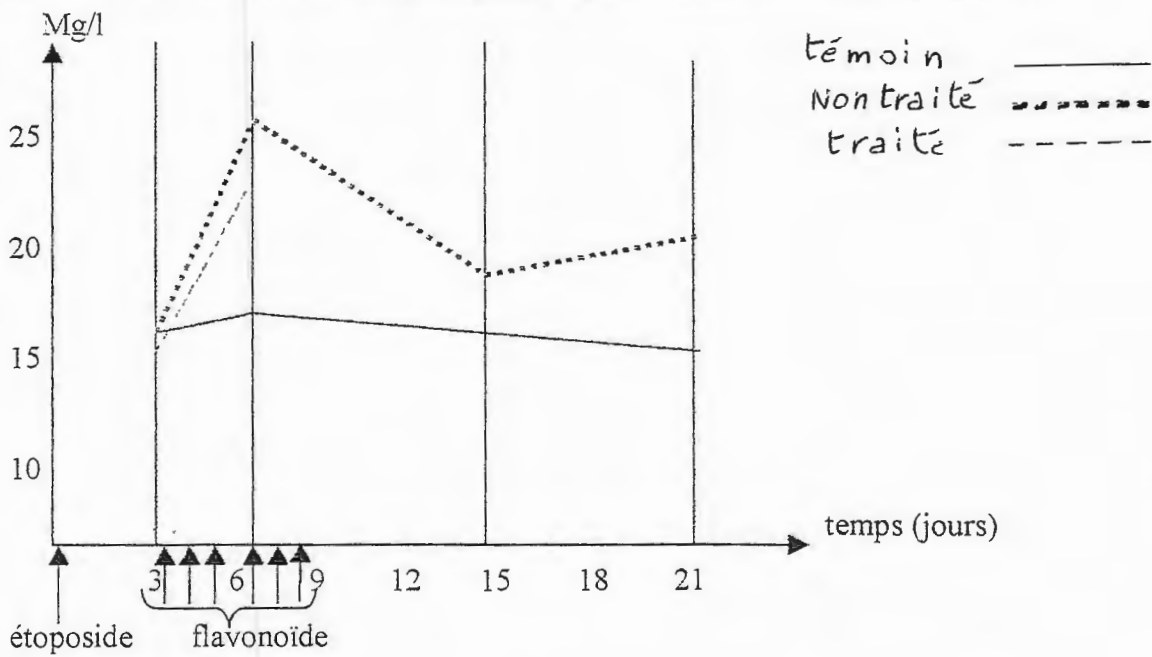
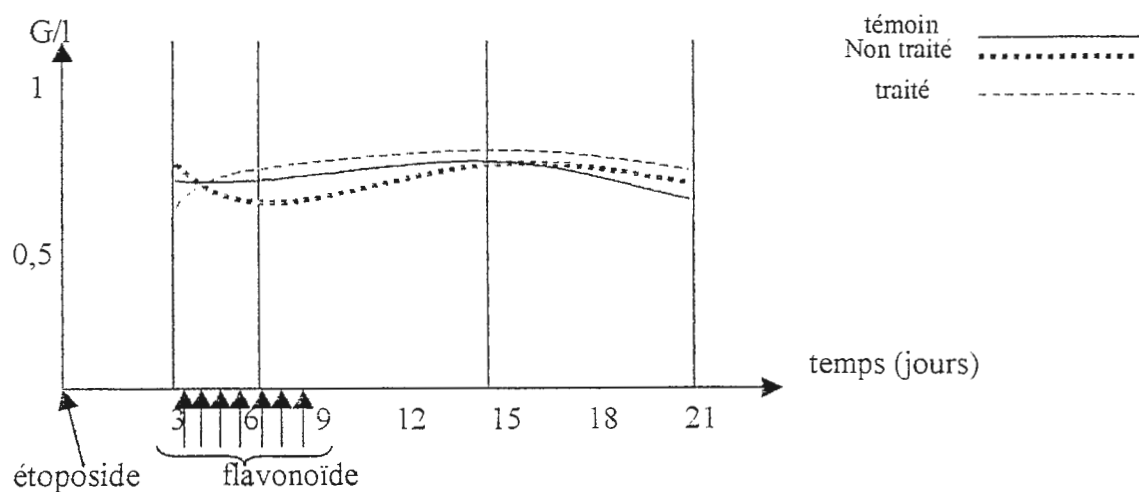


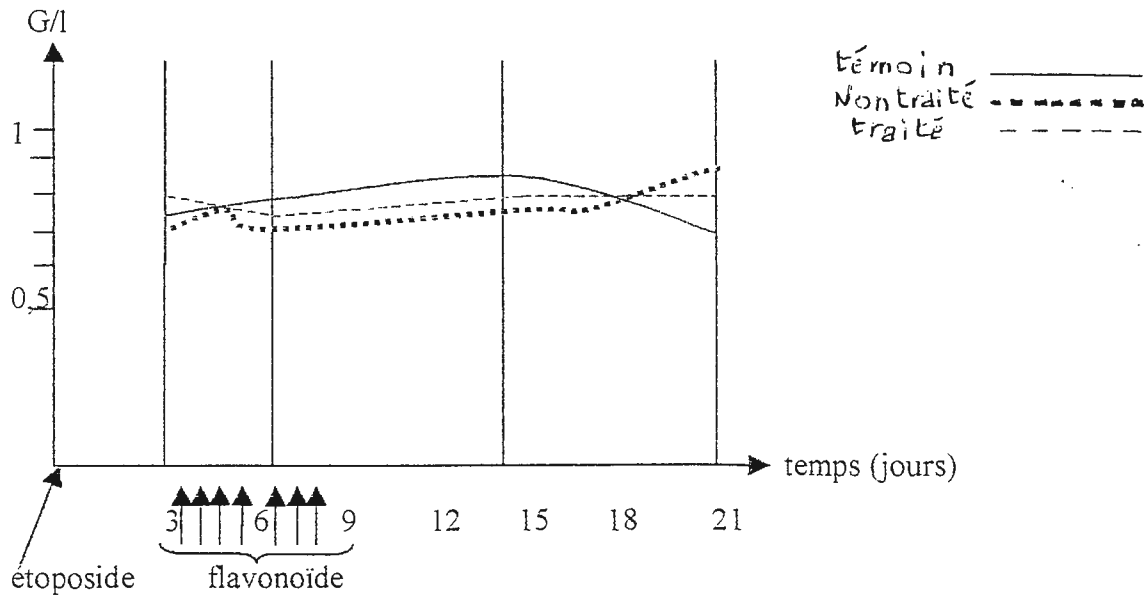
Fig 33 C – Variation de la bilirubine totale (triple dose thérapeutique).

Fig 33 - Représentation graphique de la variation du bilirubine totale en fonction de la dose d'étoposide et flavonoïdes.

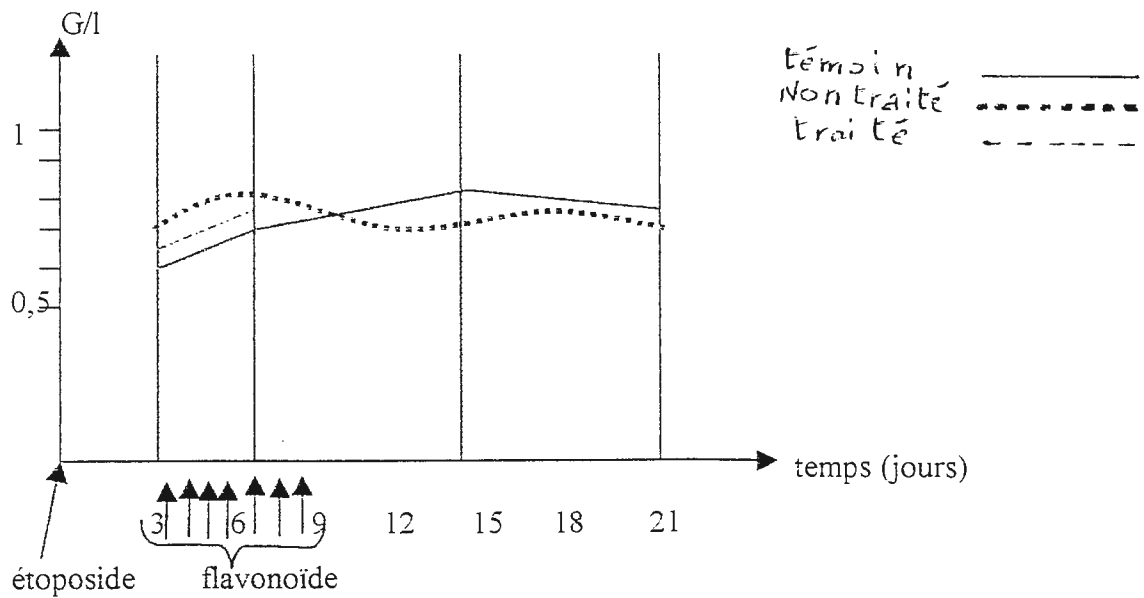
**Tab XVIII - Variation du cholestérol.**

| N°= lot   | Dosage         |  | 3 <sup>ème</sup> jour | 7 <sup>ème</sup> jour | 14 <sup>ème</sup> jour | 21 <sup>ème</sup> jour |
|---|----------------|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Rat            |  |                       |                       |                        |                        |
| 1 <sup>er</sup> lot<br>témoin                       | Rat 1          |  | 0,57                  | 0,60                  | 0,58                   | 0,58                   |
|   | Rat 2          |  | 0,67                  | 0,65                  | 0,68                   | 0,66                   |
| Moyenne   |                |  | 0,62                  | 0,62                  | 0,63                   | 0,62                   |
| 2 <sup>ème</sup> lot (dose<br>thérapeutique)        | Rat traité     |  | 0,610                 | 0,620                 | 0,627                  | 0,625                  |
|   | Rat non traité |  | 0,623                 | 0,618                 | 0,62                   | 0,62                   |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 0,63                  | 0,62                  | 0,622                  | 0,624                  |
|   | Rat non traité |  | 0,615                 | 0,617                 | 0,616                  | 0,63                   |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 0,62                  | 0,63                  | —                      | —                      |
|   | Rat non traité |  | 0,62                  | 0,625                 | 0,618                  | 0,61                   |

**Fig 34 A - Variation du cholestérol (Dose thérapeutique).**



**Fig 34 B - Variation du cholestérol (Double dose thérapeutique)**



**Fig 34 C - Variation du cholestérol (triple dose thérapeutique)**

**Fig 34 - Représentation graphique de la variation du cholestérol en fonction de la dose d'étoposide et de flavonoïde.**

Tab XIX - Variation du glucose .

| N°= lot   | Dosage         |  | 3 <sup>ème</sup> | 7 <sup>ème</sup> | 14 <sup>ème</sup> | 21 <sup>ème</sup> |
|---|----------------|--|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|   | Rat            |  | jour             | jour             | jour              | jour              |
| 1 <sup>er</sup> lot<br>témoin                       | Rat 1          |  | 0,80             | 1,25             | 0,93              | 0,95              |
|   | Rat 2          |  | 0,90             | 0,75             | 0,87              | 0,85              |
| Moyen   |                |  | 0,85             | 0,90             | 0,90              | 0,90              |
| 2 <sup>ème</sup> lot (lot dose<br>thérapeutique)    | Rat traité     |  | 0,87             | 0,9              | 0,92              | 0,92              |
|   | Rat non traité |  | 0,89             | 0,9              | 0,94              | 0,95              |
| 3 <sup>ème</sup> lot (double dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 0,85             | 0,87             | 0,9               | 0,95              |
|   | Rat non traité |  | 0,9              | 0,92             | 0,99              | 1,05              |
| 4 <sup>ème</sup> lot (triple dose<br>thérapeutique) | Rat traité     |  | 0,9              | 0,98             | —                 | —                 |
|   | Rat non traité |  | 0,9              | 1                | 1,05              | 1,07              |

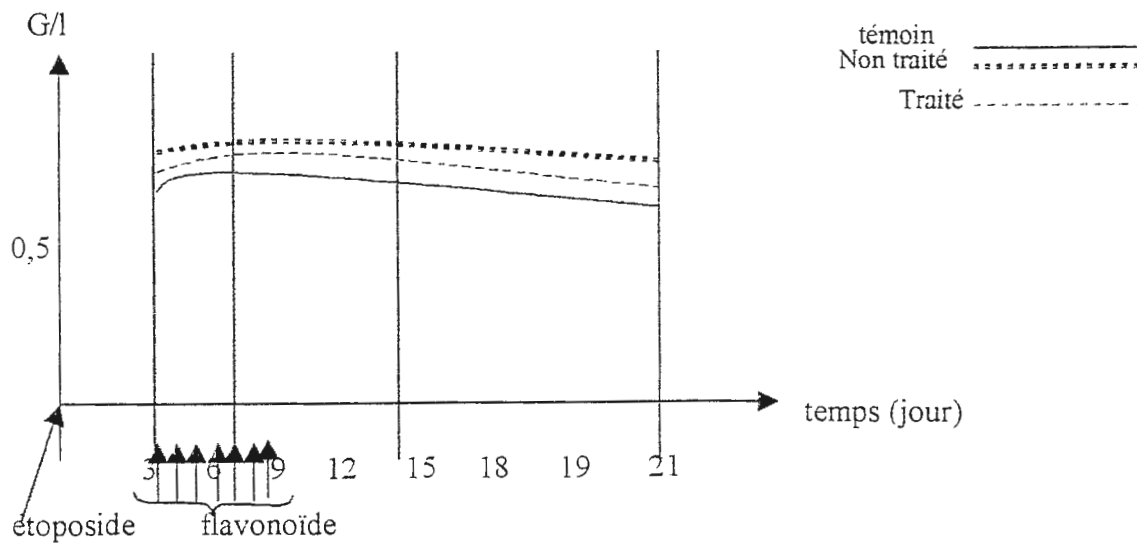
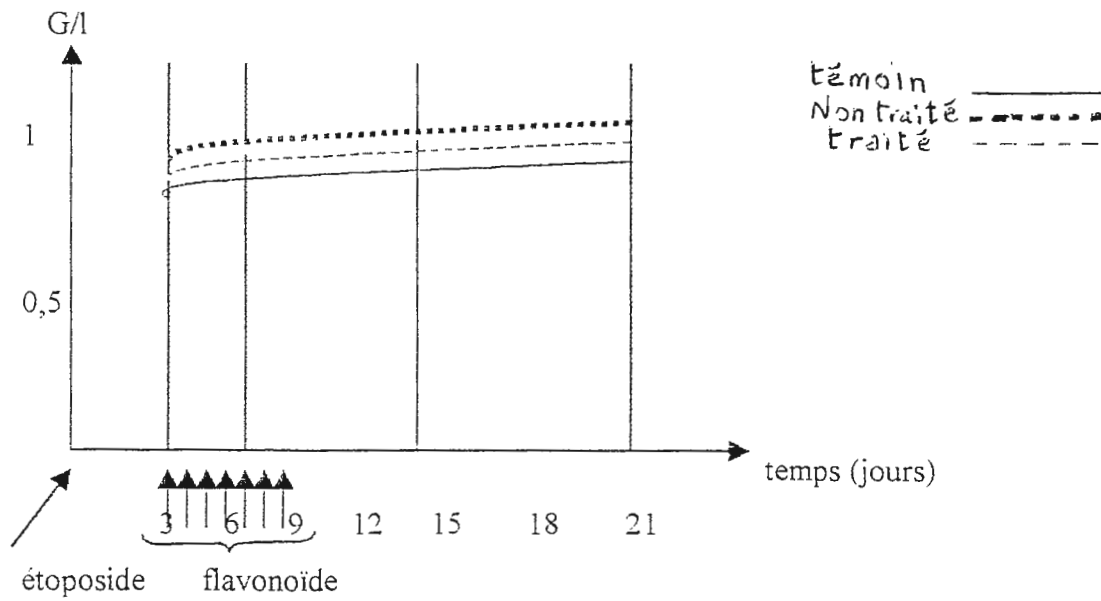
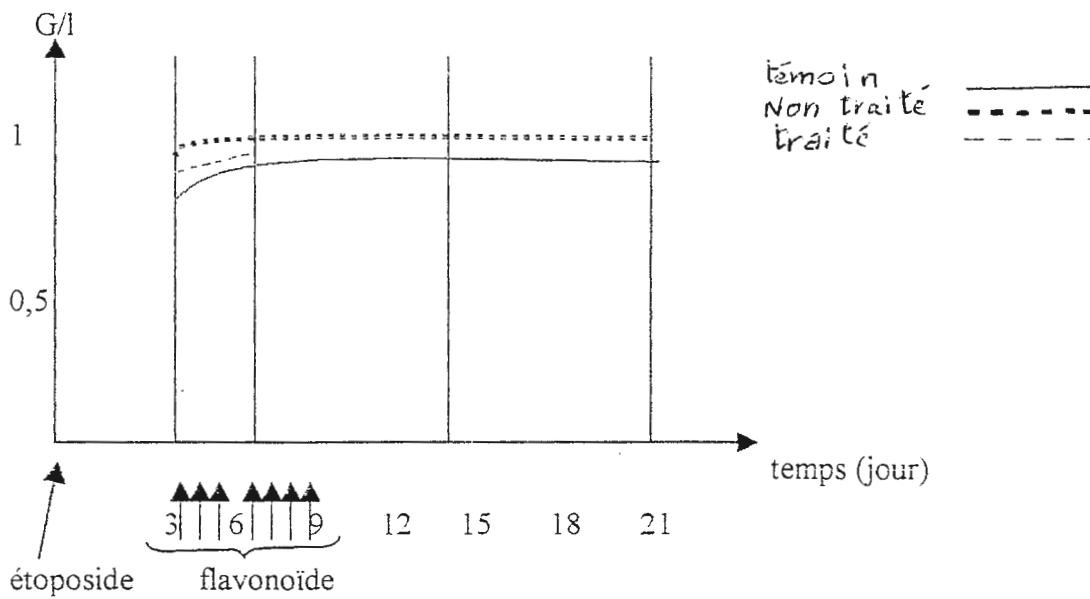


Fig 35 A – Variation du glucose (dose thérapeutique)



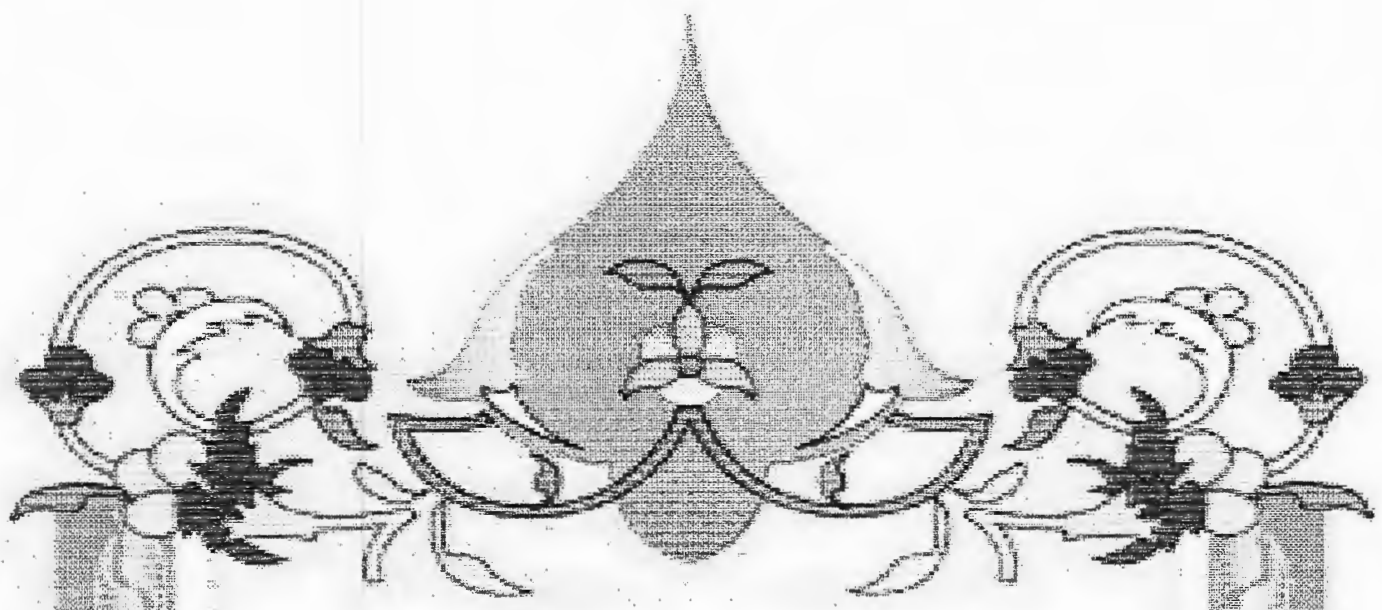


**Fig 35 B – Variation du glucose (double dose thérapeutique).**



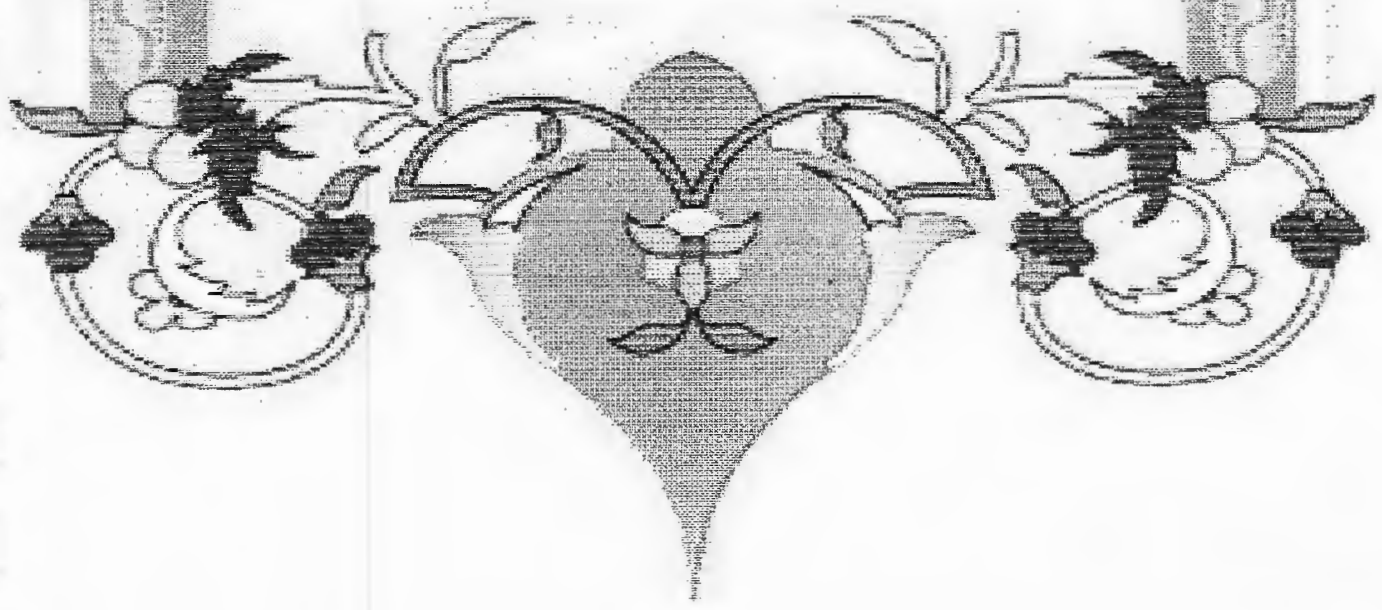
**Fig 35 C – Variation du glucose (triple dose thérapeutique)**

**Fig 35 - Représentation graphique de la variation Glucose du Glucose en fonction de la dose d'étoposide et de flavonoïde.**



CHAPITRE IV

Discussion



## Discussion :

La toxicologie s'intéresse aux lésions morphologiques et fonctionnelles produites par des substances chimiques dans les organismes vivants notamment l'homme, et l'animal. Elle vise entre autre à identifier la nature et à étudier les mécanismes de cette altération, à reconnaître les sites et organes, cibles de toxicité un ou plusieurs médicaments, à prévenir, reconnaître et traiter les manifestations de la toxicité aiguë et chronique [15].

Le foie est un organe qui représente le chef lieux, du métabolisme d'un grand nombre de médicaments. Après l'administration de celui-ci par voie orale, la première étape de sa métabolisation est l'absorption, ceci nécessite le passage du principe actif en solution à tout l'organisme (phase pharmacocinétique), puis arrive la phase pharmaco-dynamique ou le médicament atteint ses cibles, en suite va se soumettre au processus d'élimination [3].

L'administration de l'étoposide (anti-cancéreux) au rat de laboratoire provoque plusieurs effets indésirables tel que l'hépto-toxicité, Hémato-toxicité néphro-toxicité...etc. [44].

Nous avons enregistré une hépatite mixte, que nous pouvons assimiler à une hépto-toxicité et que notre bilan hépatique s'avère correspondre avec l'effet hépto-toxique de l'étoposide.

En effet après l'administration de l'anti-cancéreux, nous avons constaté au terme du troisième jour une élévation remarquable du TGP( $53 \pm 7$  UI/L), phosphatase alcaline ( $200 \pm 30$  UI/L) de la bilirubine totale ( $17 \pm 1,5$  mg/L), et une stabilité apparente du cholestérol ( $0.62 \pm 0.01$  g/L), TGO ( $35 \pm 2$  UI/L), et du Glucose( $0.9 \pm 0.1$  g/L).

L'élévation du TGP et phosphatase alcaline s'explique par une éventuelle cytolysse(car l'étoposide inhibe la topo-isomérase II,il catalyse la coupure puis le recollage des deux brins du DNA dont il aura une modification de l'architecture de la biomembrane des cellules hépatique =cytolysse )tendis que la faible élévation du la bilirubine totale (non conjugué) peut résulter d'un déficit du métabolisme de l'hémoglobine .Cependant la stabilité des autres paramètres restants nous renseigne sur une hépto-toxicité aiguë limité causée par l'étoposide puisque le foie continue à jouer son rôle physiologique et n'accusant pas un déficit de biosynthèse du cholestérol



s'avère n'est pas altéré pas l'effet toxique de ce médicament, ni même son pouvoir régulateur de la glycémie, et de l'activité du TGO.

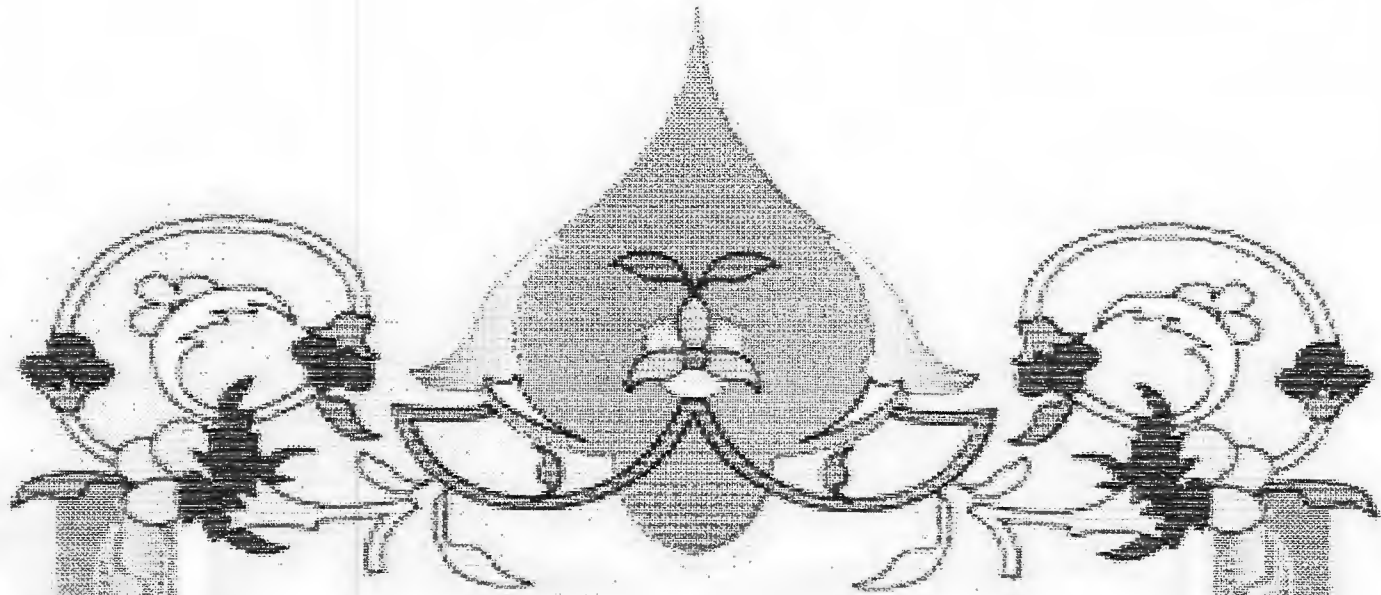
En somme, les paramètres élevés des rats non traités atteignent un pic au 7<sup>ème</sup> jour, puis redescendent vers des valeurs différentes peuvent s'expliquer par l'effet immunitaire de l'organisme tout en restant au-dessus des valeurs normales. Nous pouvons admettre donc que l'étoposide, en plus d'une toxicité aiguë, il peut provoquer l'installation d'une toxicité chronique, car au terme du 21<sup>ème</sup> jour les valeurs normales n'ont pas été reprises par le TGP( $50 \pm 7$  UI/L), phosphatase alcaline( $280 \pm 40$  UI/L), et la bilirubine totale( $20 \pm 1$  mg/L).

L'administration des flavonoïdes à des rats pathologiques selon notre protocole expérimental à partir du 3<sup>ème</sup> jour jusqu'au 9<sup>ème</sup> jour, nous a permis de constater une diminution des paramètres élevés à partir du 8<sup>ème</sup> jour pour rejoindre enfin leur valeur normale au terme du 21<sup>ème</sup> jour.

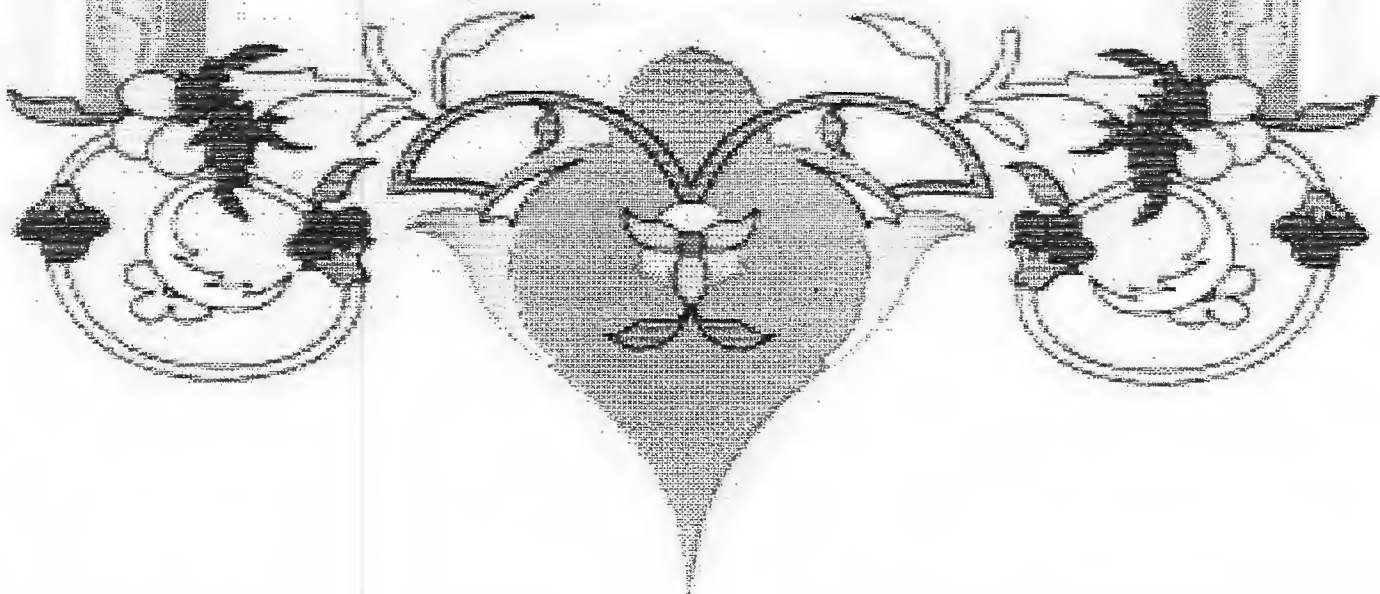
L'administration des flavonoïdes à des rats pathologiques selon notre protocole expérimental à partir du 3<sup>ème</sup> jour jusqu'au 9<sup>ème</sup> jour nous a permis de constater une diminution des paramètres élevés à partir du 8<sup>ème</sup> jour pour rejoindre enfin leur valeur normale au terme du 21<sup>ème</sup> jour, exemple : TGP( $35 \pm 3$  UI/L), phosphatase alcaline (120 UI/L), bilirubine ( $17 \pm 0,5$  mg/L).

Le retour aux valeurs normales des paramètres après l'administration de l'extrait flavonoïdique, peut nous renseigner sur l'existence d'une activité pharmacologique de ce dernier sans se lancer dans le mécanisme d'action des flavonoïdes qui reste encore non lucide à notre niveau. Nous pouvons comme même relater cette potentialité thérapeutique des flavonoïdes, à leurs propriétés antioxydants.

En effet, l'étoposide peut être considéré comme oxydant car il a l'habilité de se lier en intercale entre les deux brins d'ADN, en plus, il bloque les molécules de la topo-isomérase II. Les flavonoïdes ayant selon la bibliographie [51] un vertus anti-oxydante ce qui pourraient contracter les liaisons chimiques avec la molécule de l'étoposide provoquant alors la dénaturation de ce dernier et de détruire et limitant son effet toxique.



# CONCLUSION





**Conclusion :**

L'étude de l'extraction des flavonoïdes à partir de la plante *Ranunculus repens* L, et l'étude de leur activité pharmacologique sur des rats de laboratoire auxquels nous avons administré l'étoposide permis :

- De vérifier l'hépto-toxicité de ce médicament anti-cancéreux par la modification apparente obtenue de certains paramètres tels que : la TGP, phosphatase alcaline, bilirubine totale.
- L'étude de l'activité pharmacologique des flavonoïdes s'avèrent positive dans ce cas pathologique, puisque leur administration a permis de réduire les taux élevés des paramètres indiquant l'hépto-toxicité.

Toute fois, nous avons noté qu'une étude approfondie est recommandée afin d'étudier plus clair, non seulement la corrélation entre l'administration des flavonoïdes et la réduction de l'hépto-toxicité, mais aussi le mécanisme d'action des flavonoïde.

Enfin nous pouvons dire qu'une purification et identification des flavonoïdes existent dans notre extrait peuvent amener ce genre d'étude à un niveau plus important où nous pouvons parler d'une structure chimique bien déterminée afin de mieux connaître son mécanisme d'action.



## BIBLIOGRAPHIE :

[1] BENHANOUE J. - Foie, pancréas, Voie biliaire, 3<sup>ème</sup> édition française, Flammarion médecine Science , (1980).

[2] BERGMESSEUR H. - Biochimie clinique , (1978).

[3] BERNARD S. - Biochimie clinique, Edition Maloine, (1988).

[4] BONDUEL P. - Les plantes, Larousse , (1988).

[5] BOULANGER P. - Biochimie médicale, Masson, (1977).

[6] BRIKCI M. - Technique de pharmacologie, OP4 , (1986).

[7] BRISSET C ET COLL. - Santé et médecine. édition «la découverte inserne orstom », (1988).

[8] BRUNETON J.- pharmacologie, phytochimie, plantes médicinales, 2<sup>ème</sup> édition lavosier, (1993).

[9] CAMEFORT H. - Reproduction et biologie des principaux groupes végétaux, édition DOIN, (1969).

[10] CARRAZ G. - pharmacodynamique spéciale, Tome 2, édition élipse. (1991).

[11] CHRISTINE C. - Internet en médecine du trasbourg « Foie et toxine d'origine professionnelles », (1999).

[12] DEACHE R. - Physiologie et biochimie de la nutrition, Edition DOIN, (1977).

[13] DOMART A. - Larousse médicale, entreprise nationale du livre larousse, (1989).

- [14] FRANCIS H. - Phytothérapie, édition Masson, (1988).
- [15] FRANCK C. - Toxicologie, données générales, Edition Masson, (1992).
- [16] HADJADJ SET COLL. - Mémoire de fin d'étude, «le métabolisme secondaire et l'extraction des flavonoïdes chez une plante » –La menthe, (1993).
- [17] HASLAM E. - Plantes polyphénols végétal tannins, (1989).
- [18] HUGUES R. - Diagnostic difficile en médecine interne volume 5, édition Maloine, (1996).
- [19] KRUH J. - Biochimie, étude médicales et biologiques et métabolismes. hermam collection, (1983).
- [20] LAHOUEL M. - Eléments de Toxicologie, université de Constantine.
- [21] LAHOUEL M. - La toxicologie hématologique, hépatique et rénale de deux médicaments anti-cancéreux (thèse de doctorat), (1985).
- [22] LAMARE J. - Dictionnaire des termes de médecine, 24<sup>ème</sup> édition, (1995).
- [23] LÉCHAT P. - Abrégés de pharmacologie médicale. Edition Masson, (1995).
- [24] MARSHALL C. - Atlas du corps humain.
- [25] MEMOTO C. - Les examens de laboratoire 10<sup>ème</sup> édition, (1996).
- [26] MOLINE J. - Manuel de sémiologie médicale, (1992).
- [27] MATHE G. - Sémiologie médicale, 4<sup>ème</sup> édition, Flammarion médecine science, (1982).

[28] NUTR J. - Flavonoïdes, chemistry, cardioprotective effets and dietary sources, Biochimie (1982).

[29] POUSET J. - Plantes médicinales africaines Tome 2. Ellipses, (1990).

[30] RICHTER G. - Métabolisme des végétaux, édition presses polytechniques et universitaires romandes, (1993).

[31] SEVENET TEL COLL. - Plantes, molécules, et médicaments. Natlam CNRS édition, (1994).

[32] WILSON J. - Principe de médecine 5<sup>ème</sup> édition, Médecine – science flammariion, (1991).

[33] Association des enseignements de pharmacologie, «cours de pharmacologie ». OPU, 1989.

[34] Blanche P. - Maison «Les phlébotonique de 1930 à nos jours » n°= 4 – 473, Vol 54/2000.

[35] Biolabo-exatrol – P, Bayer Diagnostic France, 1999.

[36] « Foie » encyclopédie Microsoft (R) encarta (R) 99 (C).  
1993 – 1998 Microsoft corporation.

[37] C – D, Medaiavidal (R ) Dictionnaire Vidal 1999.  
Laboratoires Dakota-pharm.

#### SITES INTERNETS

[38] HTTP : // Fr, encyclopédie, com /article / 50/ 50 – 433 – PO, html.

[39] HTTP : // WWW,rocq, Fr / Marc, thivi et / Glors / Bio / Foie / Physio-foie, html.

[40] HTTP/ assoc, Wanadoo, Fr / angh / Hépatoto-sc, htm.

[41] WWW, Bacless, Fr / cours / Fondamentale / C 15 chimiothérapie.

[42] HTTP : // WWW Family sante, Com / anti-cancéreux.

[43] HTTP : // WWW, Cancer bacup, org, 4KT.

[44] HTTP : // Frisearch,yakoo.Com/Search /encycl. Fr ? p = étoposide.

[45] HTTP : // WWW. Bicm 2. Orj /WWW/SUD 4 313 html.

[46] HTTP : // WWW. Unimédia. Fr/ Home Page / on copédative/ CO 01. Html.

(effets secondaires).

[47] HTTP : // WWW. Goagle, Fr/Search ? q = ranunculus + repens.

[48] HTTP : // WWW. Inra, Fr / Dijon / mlhyppa – F vanrap – FH : htm.

[49] HTTP : // WWW. Fleurs des champs. Com / fic / fiches / F 242, htm.

[50] HTTP : // WWW. Multimédia. Com / mourad/ Flavonoïdes html.

[51] WWW. Phlébologie. Com / Fr / html / freb / 2000 / 4 2000 html.

