

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N° :



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : DOUFFI Inas

GEUNDOUZI Samia

DILMI Zahra

Intitulé

L'effet Hépatoprotecteur Des Plantes Médicinales

Soutenu devant le jury composé de :

Mme BOUAZIZ Samia	MAA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mme BENAICHE Ghania	MCA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Mr HARRAR Abdenassar	MAA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année Universitaire 2022/2023

Dédicace

Après 18 ans d'études tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie ce travail :

*A Ma tendre Mère « **Samira SBAË** » : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A Mon très cher Père « **Ibrahim DOUFFI** » : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation durant de ces années*

*A Mes chères frères : « **Djamel** » et « **Mohamed** »*

*À ma très chère sœur : « **Racha** »*

*A tous mes amis « **Rouaya, Amira, Nawal, Lamia, Karima, Zahra, Samia** » : avec qui j'ai partagé une salle, un amphithéâtre, un café, un repas, tout au long des cinq années*

*A toute ma famille, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit réalisable A tout ce qui porte le nom « **Douffi** »*

*A Mon chère fiancé « **Walid BALHOCIN** » : pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère.*

Ines

Dédicace

À « **DIEU** », Tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À mon très cher père « **Benarous GUENDOZI** »

Tous les mots du monde ne peuvent expliquer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que j'éprouve pour tous les efforts et sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien-être. J'ai réussi mes études scolaires et universitaires grâce à votre soutien et à vos prières, et je suis ce que je suis aujourd'hui grâce à vos suggestions. Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre dévouement et j'espère avoir répondu aux attentes que vous avez placées en moi. En signe de remerciement sans fin et d'affection incommensurable, je vous rends hommage par cet humble travail. Que Dieu tout-puissant vous garde et vous donne une longue vie pleine de santé et de sérénité.

À Ma très chère mère « **Fatima MAHFOUDI** »

À qui je dois tout. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études. Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites. Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité. Merci maman d'avoir été avec moi pendant les bons, les mauvais moments et les pires. Pour être toujours prêt quand j'avais besoin de toi, Pour ouvrir mes bras alors que je n'avais nulle part où aller, Pour me remonter le moral quand j'ai échoué. Pour me faire confiance alors que je ne me faisais même pas confiance, Pour votre foi sans limites et votre amour infini. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Merci et mille merci maman. Que Dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.

À mes très chères sœurs « **Mariem** » et « **Hassina** »

En témoignage de ma profonde affection et de mon attachement, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de succès. Que Dieu nous garde ensemble pour toujours.

À mon cher frère « **Oussama** »

Avec tout mon amour et mon affection, je vous souhaite un avenir radieux, rempli de joie, de prospérité et, surtout, de bonne santé. Ce travail vous est dédié et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

À mon fiancé « **Lakhdar MAHFOUDI** »

A celui qui était mon ombre quand j'étais fatigué, A ma côte inébranlable qui ne pliait pas, Au compagnon de route, et l'ami de tous les jours, bons et mauvais, A celui qui était toujours le premier à soutenir et encourager-moi, je vous dédie ce document en guise d'expression de mes remerciements pour votre soutien continu.

A mon neveu « **Ghaith** » Avoir un neveu est le plus beau cadeau qu'une sœur puisse vous faire. Tes petites mains, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime

A « **Khouloud** » mon amie. Je te remercie pour ton amitié, ton soutien et pour ta disponibilité et aussi pour tous les bons moments.

Samia

Dédicace

Au nom « d'ALLAH », le tout Miséricordieux le très Miséricordieux. Je remercie « Allah » Le tout puissant, clément et Miséricordieux de m'avoir motivé à réaliser ce modeste travail,

Je remercie infiniment mes parents qui m'ont encouragé et aidé à arriver à ce, stade de formation, Je dédie ce modeste travail à ma mère « Zolikhfa », qui a sacrifié sa vie afin de réussir dans le parcours universitaire, celle qui est restée toujours à mes côtés dans les moments rudes de ma vie.

Je dédie ce modeste travail à mon père « Seddike », qui m'a accompagné durant les moments les plus pénibles de ce long parcours de mon éducation

A tous mes chers frères et sœurs pour leur soutien dans les moments les plus difficiles.

A tous mes amis « Nisrine », « Imane », « Mounira », « Inas », « Samia », « Khaoula ».

A toute ma famille, et à tous ceux qui ont, contribué de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire A toute ce qui porte le nom « DILMI ».

Zahra

Remerciement

*Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu à « **ALLAH** » le bon dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, Volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.*

*Nous exprimons nos remerciements et nos sincères gratitudees à « **BENAICHE Ghania** » notre encadreur, pour son aide précieux et sa patience durant toute la période de la réalisation de notre travail. Elle nous a orienté vers le succès avec ses connaissances et partageons des idées et aussi l'encouragement tout au long de nos épreuves.*

*Nous aimerions profiter de cette occasion pour exprimer notre profonde gratitude à notre professeur, M. « **HARRAR Abdenassar** », pour nous avoir guidés dans notre cours et nous avoir apporté un soutien moral.*

*Nous tenons également à remercier tous les enseignants du « **Département de Microbiologie et de Biochimie** » pour leurs efforts pendant le cours.*

*Nous souhaitons témoigner nos remerciements tout aussi sincères aux membres de jury : Mme. « **BOUAZIZ Samia** » d'avoir présidé ce jury, et MR. « **HARRAR Abdenassar** » d'avoir accepté de juger notre modeste travail malgré leurs multiples préoccupations.*

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant participé de près ou de loin à notre formation et à tous ceux qui nous ont apporté leurs soutiens et encouragements durant la réalisation de ce travail.

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	iv
Introduction.....	1
Chapitre I. Généralités Sur Le Foie	3
I.1. Définition	3
I.2. Anatomie.....	3
I.2.1. Anatomie, vascularisation et innervation	3
I.2.2. Vascularisation hépatique	3
I.2.3. Innervation	3
I.2.4. Vésicule biliaire et voies biliaires.....	4
I.3. Architecture du foie	5
I.4. Physiologie du foie	6
I.4.1. Origine du foie.....	6
I.4.2. Description générale du foie.....	6
I.4.3. Histologie hépatique	7
I.4.4. Les types cellulaires la fonction hépatique	8
I.5. Les fonctions hépatiques.....	11
I.5.1. Stockage	11
I.5.2. Sécrétion de la bile.....	11
I.5.3. La fonction immunologique du foie	11
I.5.4. Métabolisme des nutriments :.....	11
I.5.5. Métabolisme de bilirubine.....	12
I.5.6. Médicaments et toxines.....	12
I.5.7. Synthèse protéique.....	13

I.6. Les pathologies du foie	13
I.6.1. Hépatite infectieuse.....	13
I.6.2. Hépatite alcoolique	14
I.6.3. L'hépatite auto-immune.....	14
I.6.4. Les hépatites médicamenteuses	14
Chapitre II. L'Hépatotoxicité Médicamenteuse	16
II.1. Introduction.....	16
II.2. Mécanisme	16
II.3. Types d'hépatite selon le mécanisme	18
II.3.1. Hépatites toxiques par surdosage	18
II.3.2. Hépatites idiosyncrasiques.....	19
II.4. Facteurs pouvant favoriser l'hépatotoxicité médicamenteuse	20
II.4.1. Doses et durée du traitement	20
II.4.2. Facteurs physiologiques et nutritionnels	21
II.4.3. Obésité et diabète de type 2	22
II.4.4. Prédispositions génétiques	23
II.4.5. Intoxication alcoolique	24
II.4.6. Infections virales	24
II.5. Aspects épidémiologiques	25
II.6. Aspects anatomocliniques	27
II.7. Aspects diagnostiques	27
II.7.1. Critères chronologiques	29
II.7.2. Critères cliniques.....	29
II.7.3. Principales difficultés diagnostiques	31
II.7.4. Biopsie hépatique	32
II.8. Les médicaments induisant une hépatotoxicité.....	34
II.8.1. Paracétamol.....	34

II.8.2. Azathioprine	35
II.8.3. Doxorubicine	35
II.8.4. Cyclosporine-A	35
II.8.5. Médicament antituberculeux	36
II.8.6. Cisplatine	36
Chapitre III. Utilisation Des Plantes Contre l’Hépatotoxicité Médicamenteuse	38
III.1. La Phytothérapie	38
III.1.1. Les types de la phytothérapie.....	38
III.2. Les plantes médicinales.....	38
III.3. Exemples des plantes hépatoprotectrices	42
III.3.1. <i>Rhantherium Suaveolens</i>	42
III.3.2. <i>Salanum Nigrum</i>	42
III.3.3. <i>Curcuma longa</i>	42
III.4. Les substances hépatoprotectrices	43
III.4.1. L’acide ursolique et l'acide oléanolique	43
III.4.2. Les antioxydants	43
III.5. L’espèce <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn	46
III.5.1. Histoire du chardon-marie	47
III.5.2. Origine	48
III.5.3. Classification systématique	48
III.5.4. Botanique et description morphologique.....	48
III.5.5. Composition chimique	49
III.5.6. Propriétés pharmacologiques	52
Conclusion	54
Références Bibliographiques	55

ملخص

يعد الكبد عضوًا مهمًا للحفاظ على توازن الجهاز الهضمي ووظيفة الجسم بشكل عام. العديد من الأدوية سامة للكبد ويمكن أن تسبب ضررًا شديدًا أو يهدد الحياة في الكبد لدى بعض المرضى. لسوء الحظ، لا تزال آليات السمية الكبدية الشديدة لجميع المواد الكيميائية المعنية غير معروفة. ومع ذلك، تم إجراء أبحاث مكثفة على العديد من الأدوية (الباراسيتامول، حمض الفالبرويك، الهالوثان، نظائر النوكليوزيد المضادة للفيروسات القهقرية) وقد حددت هذه الدراسات العديد من آليات السمية الكبدية التي قد تفسر سبب معاناة الخلايا الكبدية من ضرر لا رجعة فيه. يتم تصنيف أكثر من 1200 دواء على أنها سامة للكبد.

تهدف هذه الدراسة إلى تسليط الضوء على فوائد العديد من النباتات الطبية التي بفضل محتواها من مضادات الأكسدة، الموجودة في شكل مواد كيميائية مختلفة توفر مجموعة من الفوائد لصحة الإنسان، لها تأثير وقائي ضد السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية.

شوك الحليب *Silybum marianum* (L.) Gaertn

هو أحد أكثر النباتات الطبية قيمة المستخدمة في علاج اضطرابات الكبد. المكونات النشطة الرئيسية لهذا النبات هي فلافينولينان والمعروفة مجتمعة باسم السيليمارين، وهو مزيج من ثلاثة نظائر: السيليبين والسيليديانين والسيليكريستين.

ترجع خصائصه العلاجية إلى وجود السيليمارين. تحتوي البذور على أكبر كمية من السيليمارين، بينما تحتوي أجزاء أخرى من النبات على كميات أقل. يعتمد محتوى السيليمارين من الثمار على نوع الشوك والظروف الجغرافية والمناخية.

الكلمات المفتاحية: السمية الكبدية، الأدوية، الكبد، طب الأعشاب

Silybum marianum (L.) Gaertn.

Abstract

The liver is a crucial organ for maintenance of gastrointestinal homeostasis and body function in general. Many drugs are toxic to the liver, and can cause severe, even fatal, liver damage in some patients. Unfortunately, the mechanisms of severe hepatotoxicity for all the chemicals involved remain unknown. However, extensive research has been carried out on various drugs (paracetamol, valproic acid, halothane, antiretroviral nucleoside analogues) and these studies have identified several mechanisms of hepatotoxicity that may explain why hepatocytes can suffer irreversible damage. Over 1200 drugs are classified as potentially hepatotoxic.

The aim of this study is to highlight the benefits of several medicinal plants which, thanks to their antioxidant content, present in the form of various chemicals that provide a range of benefits for human health, have a protective impact against drug-induced hepatotoxicity.

Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) is one of the most valuable medicinal plants used in the treatment of liver disorders. The main active constituents of this plant are flavonolignans, collectively known as silymarin, which is a mixture of three isomers: silybin, silydianin and silycristin. Its therapeutic properties are due to the presence of silymarin. The seeds contain the highest amount of silymarin, while the other parts of the plant contain less. The silymarin content of the fruit depends on the variety of Milk Thistle and the geographical and climatic conditions.

Key words: hepatotoxicity, drugs, liver, phytotherapy, *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Résumé

Le foie est un organe crucial pour le maintien de l'homéostasie gastro-intestinale et du fonctionnement de l'organisme en général. De nombreux médicaments sont toxiques pour le foie et peuvent entraîner des lésions hépatiques graves, voire mortelles, chez certains patients. Malheureusement, les mécanismes de l'hépatotoxicité grave pour tous les produits chimiques concernés restent inconnus. Cependant, des recherches approfondies ont été menées sur divers médicaments (paracétamol, acide valproïque, halothane, analogues nucléosidiques antirétroviraux) et ces études ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité qui pourraient expliquer pourquoi les hépatocytes peuvent subir des dommages irréversibles. Plus de 1 200 médicaments sont classés comme potentiellement hépatotoxiques.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence les avantages de plusieurs plantes médicinales qui, grâce à leur teneur en antioxydants, présents sous la forme de divers produits chimiques qui procurent une série de bienfaits pour la santé humaine, ont un impact protecteur contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments.

Le chardon-marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) est l'une des plantes médicinales les plus précieuses utilisées dans le traitement des troubles hépatiques. Les principaux constituants actifs de cette plante sont les flavonolignanes, collectivement connus sous le nom de silymarine, qui est un mélange de trois isomères : la silybine, la silydianine et la silycristine. Ses propriétés thérapeutiques sont dues à la présence de silymarine. Les graines contiennent la plus grande quantité de silymarine, tandis que les autres parties de la plante en contiennent moins. La teneur en silymarine des fruits dépend de la variété de chardon-marie et des conditions géographiques et climatiques.

Mots clés : Hépatotoxicité, médicaments, le foie, phytothérapie, *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Liste des abréviations

ALD : Affection Long Durée.

CPA : les Cellules Présentatives d'Antigènes.

CYP : Cytochrome.

ERO : Espèce Réactives de l'Oxygène.

HMI : Hépatites Idiosyncrasiques Métaboliques.

NAPQI : N-Acétyle-p-Benzoquinone Imine.

OMS : L'Organisations Mondiale de la Santé.

SGOT : Sérum Glutamo-Oxaloacétate Transférase.

SGPT : La Transaminase Glutamique Pyruvique.

SM : *Silybum Marianum*

GSH : Glutathion réduit

Liste des figures

Figure I.1.Face supérieure (diaphragmatique) du foie.	4
Figure I.2. Face inférieure du foie.	5
Figure I.3. La structure du foie.....	7
Figure I.4. Lobule hépatique en coupe transversale	8
Figure II.1. Les effets physiopathologiques des hépatocytes produisant un métabolite réactif. Acide désoxyribonucléique, ou ADN.....	17
Figure II.2. Toxicité des médicaments dans la mitochondrie et ses répercussions métaboliques. ATP, NADH, FADH ₂	18
Figure II.3. Un arbre de décision. Causes primaires et de nombreux types d'hépatites	19
Figure II.4. En cas de jeûne (ou de dénutrition), d'alcoolisme prolongé ou de conditions liées à l'obésité, les changements hépatiques peuvent renforcer l'hépatotoxicité des médicaments.Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et cytochrome P450 2E1 (CYP2E1).....	21
Figure II.5.Différents types d'hépatotoxicité induite par les médicaments en fonction des cellules endommagées.....	26
Figure III.1. <i>S. marianum</i>	49
Figure III.2. Structures chimiques des composés isolés du <i>Silybum marianum</i>	51

Liste des tableaux

Tableau II.1. Principaux médicaments responsables d'hépatite aiguë.	28
Tableau II.2. Les principaux problèmes liés à l'analyse de l'imputabilité des médicaments et autres xénobiotiques	31
Tableau II.3. Critères diagnostiques.....	34
Tableau III.1. L'étude actuelle montre l'examen systématique des plantes médicinales ayant des effets hépatoprotecteurs dans divers solvants (méthanol, éthanol et aqueux), et est présentée sous forme de tableau comme suit.	39
Tableau III.2. Plantes médicinales ayant un effet sur l'hépatotoxicité induite par les médicaments anticancéreux.....	41

Introduction

Introduction

Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain puisqu'il pèse entre 1,6 et 2 kg. Il remplit de très nombreuses fonctions vitales et les maladies qui l'affectent sont souvent préoccupantes ([Bessagnet & Desmoulière, 2021](#)). Le foie joue un rôle essentiel dans la transformation et l'élimination des médicaments. De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles. Malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. ([Fromenty, 2010](#)). Les facteurs de risque comprennent l'idiosyncrasie, l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, la consommation concomitante d'autres drogues, les maladies du foie antérieures ou sous-jacentes, les facteurs génétiques et environnementaux ([Alejandra et al., 2017](#)).

La médecine par les plantes, appelée phytothérapie en Allemagne et médecine traditionnelle chinoise en Chine, est l'une des thérapies médicinales complémentaires et alternatives les plus utilisées dans le monde ([Welz et al., 2018](#)).

Le Silybum marianum (SM) est une plante médicinale réputée pour les nervures blanches de ses feuilles ([Abenavoli et al., 2018](#)). Elle est utilisée depuis plus de 2000 ans comme remède naturel en raison de ses effets hépatoprotecteurs. Les graines contiennent un complexe de composés biologiques flavonolignanes, connus sous le nom de silymarine, qui ont divers effets pharmacologiques.

Nous avons étudié en profondeur une variété d'articles scientifiques et expérimentaux sur le sujet du foie et sa composition anatomique, ainsi que ses fonctions les plus importantes. Après cela, nous avons abordé l'intrusion hépatique et les mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse et les facteurs les plus importants qui pourraient favoriser cette toxicité. À la fin de ce mémoire, nous avons essayé d'apporter la solution, à savoir la phytothérapie grâce à la plante *Silybum marianum*.

Notre travail comporte trois (03) chapitre : Le premier chapitre s'appuie des généralités sur le foie.

Le deuxième chapitre fera la lumière sur l'hépatotoxicité médicamenteuse et ses types et ces facteurs.

La troisième partie servira à exposer la recherche sur les plantes et leurs utilisations contre l'hépatotoxicité médicamenteuse suivie par une conclusion générale et perspectives.

Chapitre I :

Généralités Sur Le Foie

Chapitre I. Généralités Sur Le Foie

I.1. Définition

Le foie est le plus grand organe solide, la plus grande glande et l'un des organes les plus vitaux de l'organisme. Glande et l'un des organes les vitaux qui fonctionne comme un centre de métabolisme des nutriments et l'excrétion des déchets métaboliques ([Ozougwa & Eyo, 2014](#)), sa fonction première est de contrôler le débit et la qualité de l'eau. Fonction primaire est de contrôler le flux et la sécurité des substances absorbées par le système digestif avant la distribution de ces substances dans le système circulatoire systémique ([Allen, 2002](#)), la perte totale la fonction hépatique peut entraîner la mort en quelques minutes, ce qui démontre l'importance de foie. Le foie pèse environ 1 500 g et représente environ 2,5 % du poids corporel de l'adulte ([Moore & Dalley, 2006](#)).

I.2. Anatomie

I.2.1. Anatomie, vascularisation et innervation

Le foie se trouve le diaphragme, du côté droit, et de couleur rouge- brun. La capsule fibreuse de Glisson l'entoure et le protège. Le ligament falciforme, que permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure, le divise en deux lobes distincts. La zone de passage des voies biliaires, des éléments circulatoires portaux et artériels et de la face inférieure du désignée le hile (Voir fig.I.1), ([Lacour & Belon, 2015](#)).

I.2.2. Vascularisation hépatique

En raison de a présence d'un réseau port d'un double réseau veineux, la vascularisation hépatique est unique. L'un des organes les mieux vascularisés est le foie, que reçoit 25 à 30% du débit cardiaque. La veine porte, ainsi que la veine porte et l'artère hépatique, fournissent la majorité du flux sanguin. Les sinusoides hépatiques, qui sont des capillaires situés à proximité des hépatocytes et que servent de zone d'échange importante, sont le lieu où le songe de ces deux. Entités pénètre dans l'organisme pour créer les veines hépatiques, dans les veines Centro lobulaires la viens cave inférieure et les veines hépatiques la veine cave latérale ([Desmoulière, 2007](#); [Lacour & Belon, 2015](#)).

I.2.3. Innervation

Les fibres sympathiques et parasympathiques de l'innervation hépatique forment des plexus avant de pénétrer dans le foie ([Lacour & Belon, 2015](#)).

I.2.4. Vésicule biliaire et voies biliaires

Avant de pénétrer dans le canal hépatique, puis dans les canaux biliaires droit et gauche qui se réunissent pour former le canal hépatique comme au niveau du hile, les fibres sympathiques et parasympathiques de l'innervation hépatique forment d'abord des plexus la vésicule biliaire, un petit réservoir en forme de poire de 50ml situé sous le foie et drainé par le canal cystique, est l'endroit où elle est ensuite conservée kyste du canal biliaire (Fig. I.1). La bile peut être déversée dans le duodénum par le canal cholédoque, formé par l'intersection de ces deux canaux (Fig. I.2), ([Lacour & Belon, 2015](#)).

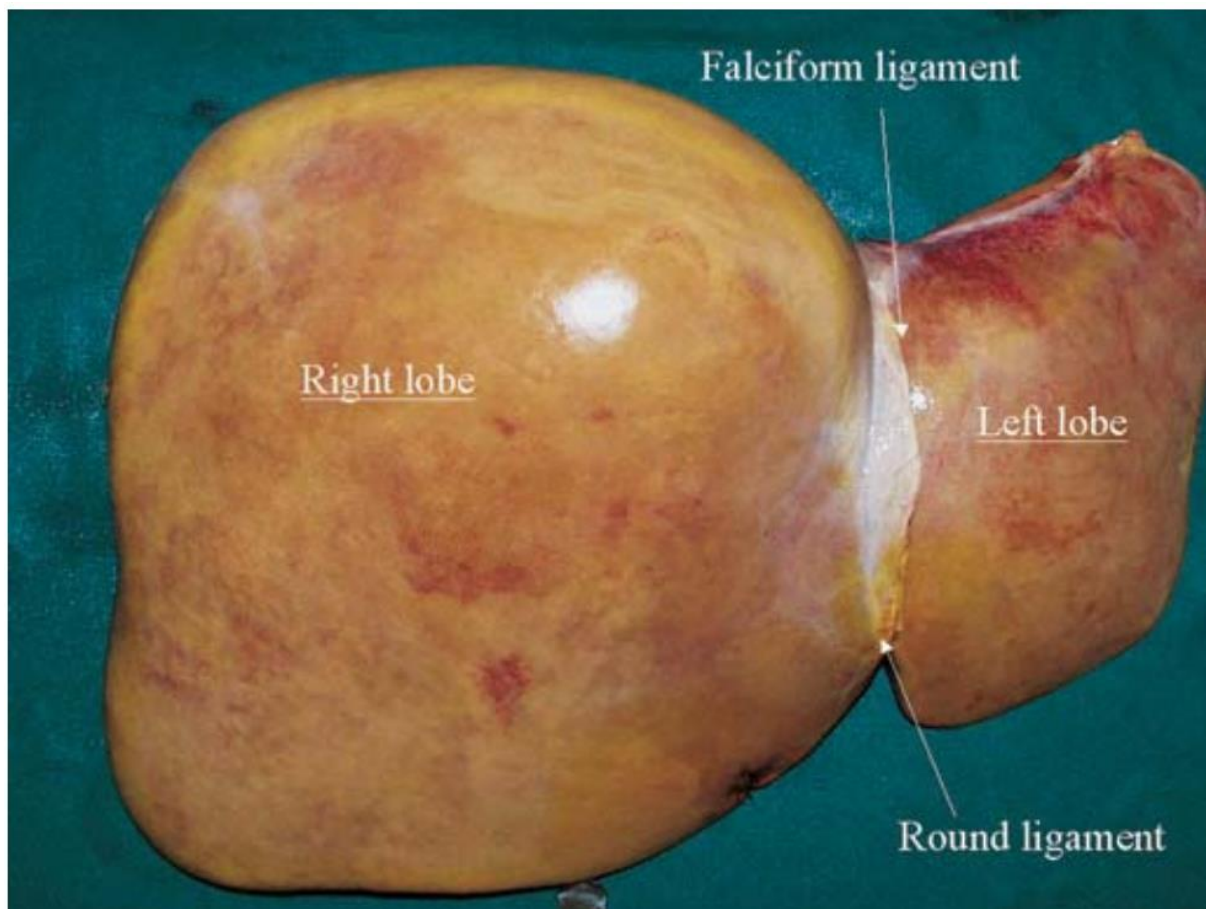


Figure I.1.Face supérieure (diaphragmatique) du foie ([Majno et al., 2005](#)).

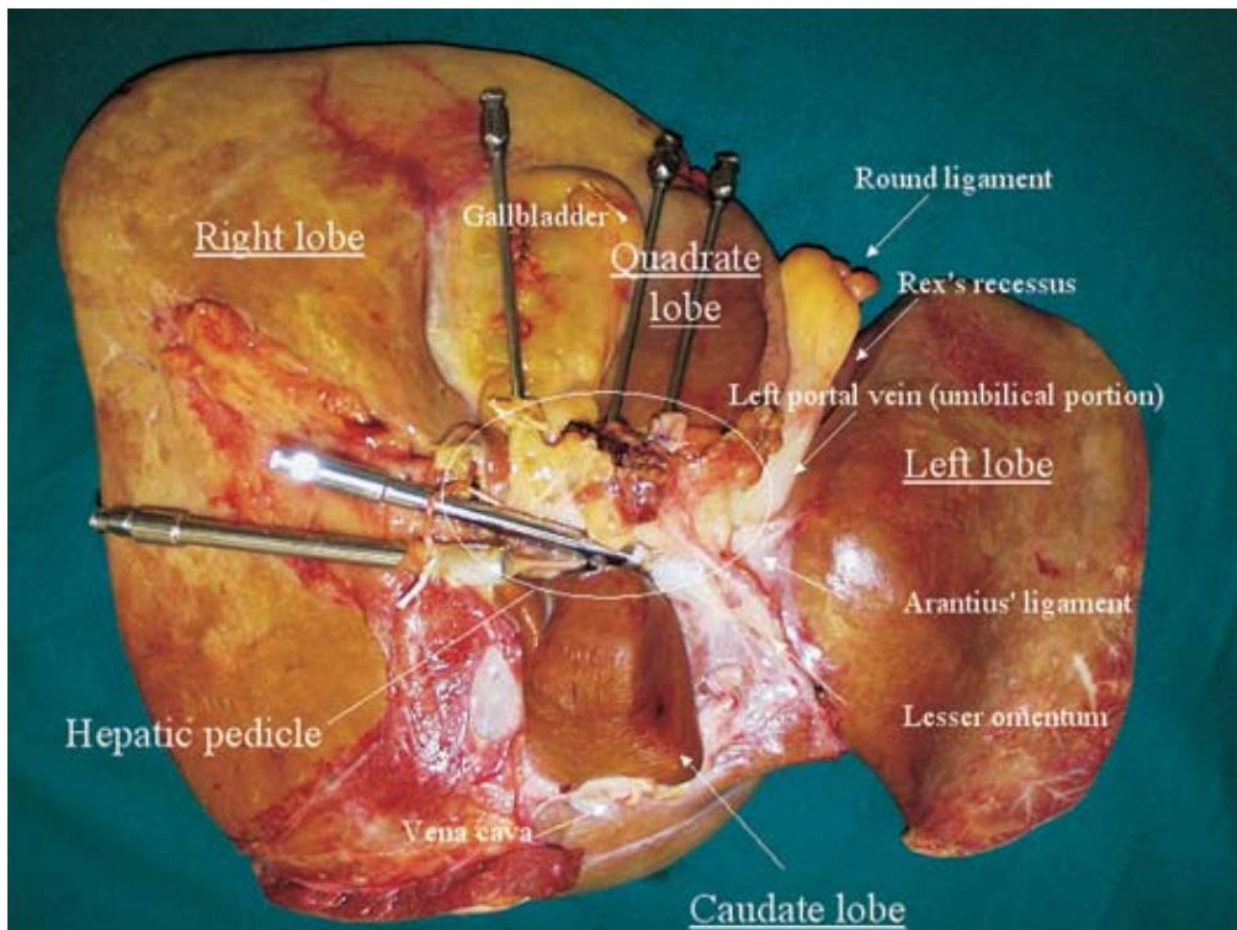


Figure I.2. Face inférieure du foie ([Majno et al., 2005](#)).

I.3. Architecture du foie

Les hépatocytes qui constituent le foie sont disposés en travées autour des sinusoides. Les lobules hépatiques constituent l'unité fonctionnelle du foie grâce à sa double irrigation sanguine (artère hépatique et veine porte), qui se termine par un grand nombre de capillaires, il échange principalement. Avec le reste de l'organisme (Fig.I.3). Environ 80% des cellules hépatiques sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires :

- Cellules des canaux biliaires ;
- Cellules endothéliales ;
- Cellules de macrophages ;
- Cellules de ITO ;
- Lymphocytes hépatocytaires ;
- Cellules ovales – fonction de régénération des hépatocytes et endothéliales ;

Les lobules sécrétoires constituent chaque unité du foie, qui est traditionnellement considéré comme un organe parallèle ([Jackson et al., 1995](#)). La dose moyenne de rayonnement reçue par l'ensemble du foie est plus élevée que la dose maximale reçue par un volume plus petit ([De Bari et al., 2010](#)).

I.4. Physiologie du foie

I.4.1. Origine du foie

Les cellules qui constitueront le foie adulte sont nées au cours de l'embryogenèse à partir de l'endoderme définitif de l'intestin antérieur ventral ([Watt et al., 2007](#)), les différents stades de développement du foie impliquent l'établissement de la compétence pour la formation du foie, puis la spécification du foie, la formation du bourgeon hépatique, la croissance et enfin la différenciation ([Burke et al., 2006](#)). Pendant le développement du foie, ainsi que pendant une certaine durée après le partus, le profil métabolique du jeune foie est loin de celui de l'adulte jeune est éloigné de celui de l'adulte phénotype. Avant la naissance et peu après, de nombreux changements métaboliques se produisent dans le foie ([Zaret, 1996](#)), celles-ci permettent à l'organisme de s'adapter à l'absorption de nutriment provenant de la nourriture, mais modifient également sa capacité à métaboliser les xénobiotiques. Au fur et à mesure de la maturation de l'organisme, un modèle adulte d'enzymes métaboliques se développe. Au cours du développement du carcinome, hépatocellulaire fréquemment, le profil d'expression génétique des hépatocytes revient à un stade plus proche de celui du fœtus ([Nardone et al., 1996](#)), dans certains cas, cela conduit à l'expression d'une enzyme métabolique que l'on ne trouve que pendant l'embryogenèse. Qu'au cours de l'embryogenèse ce modèle d'expression partiellement fœtal est également visible dans de nombreuses lignées cellulaires d'hépatome humain qui sont souvent utilisées pour des études toxicologiques in vitro.

I.4.2. Description générale du foie

Le foie est un organe en forme de coin, la surface du foie d'est lisse et en forme de dôme, ou elle est en rapport avec la concavité de la face inférieure du diaphragme. Le foie se trouve principalement dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Le foie normal se trouve au niveau des côtes 7 à 11 sur le côté droit et traverse la ligne médiane vers le mamelon gauche ([Moore & Dalley, 2006](#)). Le foie est divisé en 4 lobes : droit, gauche, caudé et quadrant. Les lobes droit et gauche sont les plus grands, tandis que le caudé et le quadrant sont plus petits et situés en arrière ([Allen, 2002](#)). Deux ligaments sont visibles en avant supérieurement, le ligament falciforme sépare les lobes droits et gauches. En dessous du ligament falciforme se trouve le ligament rond, qui dépasse légèrement le foie, qui dépasse légèrement du foie est également visible en avant sur la partie la plus inférieure du lobe droit la vésicule biliaire en arrière de

nombreuses autres structures intéressantes sont visibles (Allen, 2002), rapporté que le caudé est situé supérieur, approximativement entre les lobes droit et gauche le sulcus de la veine cave inférieure, est adjacent au lobe caudé veine cave inférieure. Juste en dessous du lobe caudé est le porta hépatique, où l'artère et la veine porte hépatique pénètrent dans le foie la veine porte transporte le sang chargé de nutriments provenant du système digestif. En dessous de la porte hépatique se trouve le canal biliaire a également expliqué que la veine ou le sang post-traité quitte le foie (Allen, 2002), se trouve en dessous et à côté du sulcus de la veine cave inférieure le foie est maintenu en place par un système de mésentères postérieurs, et est également attaché au diaphragme par le ligament falciforme. En outre, la majeure partie du foie est recouverte par le péritoine viscéral (Allen, 2002).

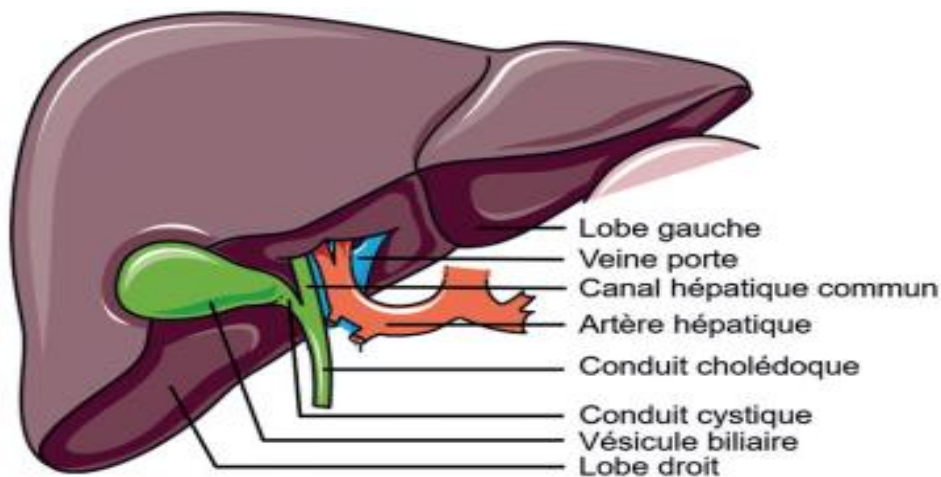


Figure I.3. La structure du foie (Lacour & Belon, 2015).

I.4.3. Histologie hépatique

Les lobules hépatiques, ensemble d'unités fonctionnelles hexagonales, constituent le tissu hépatique. Ces lobules sont centrés sur la veine centrolobulaire, les lobules hépatiques, ensemble d'unités hexagonales fonctionnelles, constituent le tissu hépatique. Ces lobules, centrés sur la veine centrolobulaire, sont composés de trois parties principales : les sinusoides, qui sont entourés d'hépatocytes et forment des travées hépatocytaires et les canaux biliaires et hépatocytaires. Une branche de l'artère hépatique, une veine porte et un canal biliaire sont également présents à chacun de leurs extrémités, formant la triade portale (Fig. I.4). Les sinusoides qui sont entourés d'hépatocytes et forment des travées hépatocytaires, ainsi que les canaux biliaires, sont présents et constituent la triade portale (Lacour & Belon, 2015).

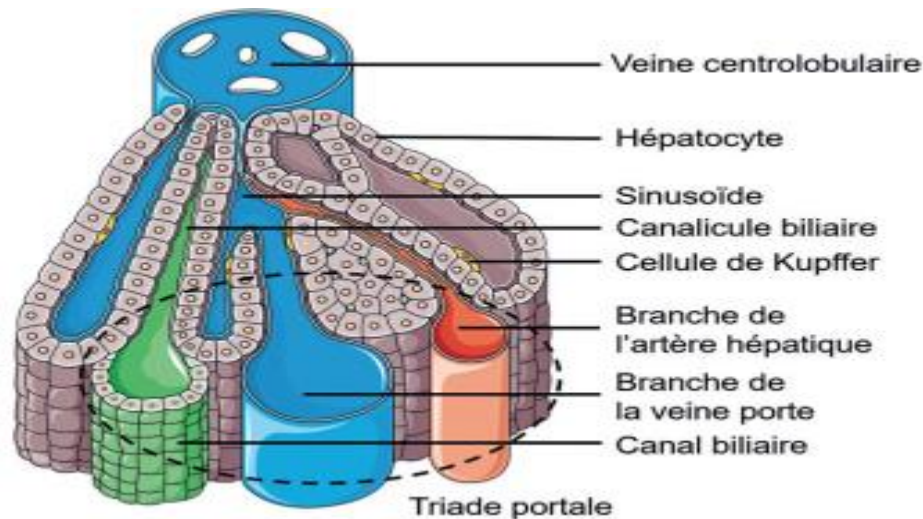


Figure I.4. Lobule hépatique en coupe transversale ([Lacour & Belon, 2015](#)).

I.4.4. Les types cellulaires la fonction hépatique

Le foie est le premier site de passage du sang veineux arrivant des intestins par la veine portale ([Butura, 2008](#)), les zones entourant les vaisseaux sanguins d'afflux sont appelées péri portales, la zone péri portale est très complexe et consiste en une matrice dense contenant du collagène ou l'on trouve des vaisseaux sanguins afférents, des canaux biliaires, des nerfs et de la lymphe ([Butura, 2008](#)). Les espaces à l'intérieur de la matrice contiennent une population variable de cellules, telles que des fibroblastes, des cellules hématopoïétique et des cellules inflammatoires on trouve également les cellules épithéliales des voies biliaires, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et les muscles lisses des artées et des veines ([Grisham, 1983](#)), le hépatique est constitué principalement de plaques d'hépatocytes et de sinusoides, avec une légère matrice de collagène entre les deux, on y trouve des cellules de Kupffer, ainsi que des cellules stellaires stockant les graisses. Ces types de cellules résident principalement dans l'espace tissulaire entre l'hépatocyte et les sinusoides. Les canaux biliaires terminaux se connectent ici aux canaux biliaires entre les plaques hépatocystiques ([Grisham, 1983](#)), les parois de la sinusoides hépatique sont tapissées par trois types de cellules différentes : les celles endothéliales sinusoidales, les cellules stellaires. En outre des cellules de fosse, les cellules T tueuses naturelles (NK) spécifiques du foie sont souvent présentes dans la lumière sinusoidale ([Kmiec, 2001](#)), la masse parenchymateuse principale est normalement constituée d'hépatocytes. Chez le rat, les hépatocytes représentent environ 60% du nombre de cellules du foie et les 40% restants, les cellules non parenchymateuses, ne représentent qu'environ 6 à 7% du volume restant d'environ 23% est formé par les espaces extracellulaires ([Hendriks et al., 1990](#)). Le foie

est composé de nombreux types de cellules, quatre principaux types de cellules seront examinés dans le cadre de ce document, à savoir :

- Hépatocytes ;
- Cellules endothéliales ;
- Cellules de Kupffer (macrophage résidents du foie) ;
- Cellules stellaires (cellules de stockage des graisses du foie) ;

I.4.4.1. Hépatocytes

Les hépatocytes représentent 60 % des cellules du foie et environ 80 % de la masse cellulaire totale du foie, la plupart des capacités synthétiques et métaboliques du foie proviennent du travail des hépatocytes ([Allen, 2002](#)). Les hépatocytes sont disposés en plaques d'une seule cellule d'épaisseur, le sang qui s'écoule vers la veine hépatique dans l'espace de Disse passe par les deux surfaces exposées des plaques d'hépatocytes et les nutriments contenus dans le sang extraits par les hépatocytes, les hépatocytes sont de grande taille et riches en organites tels que le réticulum endoplasmique et les appareils de Golgi, ils contiennent de nombreuses et grandes mitochondries, ainsi que des lysosomes et des peroxysomes ([Wanson et al., 1979](#)). La principale fonction des hépatocytes est de participer au métabolisme des lipides et glucides et des protéines, ils produisent également des protéines sériques telles que l'albumine et les facteurs de coagulation ([Jeejeebhoy & Phillips, 1976](#)). En outre, les hépatocytes produisent et sécrètent la bile, détoxifient et excrètent le cholestérol, les médicaments xénobiotiques, de nombreux xénobiotiques sont métabolisés par les fonctions mixtes des mono oxydases présentes dans les hépatocytes ([Sirica & Pitot, 1979](#)), la structure et la fonction des hépatocytes à l'intérieur du lobule hépatique diffèrent grandement en fonction de leur proximité avec les zones péri portales ou péri veineuses, les hépatocytes de type péri portal sont souvent plus petits, mais possèdent des mitochondries plus grandes et un appareil de Golgi plus important que les hépatocytes de type péri veineux, les hépatocytes péri veineux, quant à eux présentent un réticulum endoplasmique plus important sur le plan fonctionnel les hépatocytes péri portaux sont davantage impliqués dans la gluconéogenèse, tandis que les hépatocytes péri portaux sont davantage impliqués dans la glycolyse ([Butura, 2008](#)). En outre les hépatocytes péri veineux sont dormants en ce qui concerne les réactions d'hydroxylation dépendantes de la P 450 d'hydroxylation ([Smith & Wills, 1981](#)) et glutamine synthétase ([Gebhardt & Mecke, 1983](#)).

I.4.4.2. Cellules endothelial

Les cellules endothéliales sinusoidales tapissent les parois du sinusoiide hépatique et assurent une fonction de filtration grâce à la présence de fenestrons ([Butura, 2008](#)). Ces cellules font

également preuve d'une grande capacité d'endocytose pour les composants de la matrice extracellulaire et les complexes immunitaires. En général, elles englobent des particules de petite taille et peuvent jouer un rôle dans la clairance des virus, mais ne possèdent pas de fonction phagocytaire ([Breiner et al., 2001](#)), elles peuvent également présenter des antigènes et sécréter certaines cytokines et eicosanoïdes ([Kmiec, 2001](#)).

I.4.4.3. Cellules de Kupffer (macrophage résidents du foie)

Le foie abrite de grandes quantités de cellules de Kupffer qui représentent la plus grande population de macrophage résidant dans les tissus ([Knook et al., 1977](#)). Ils sont situés à l'intérieur du sinusioïde et sont en contact permanent avec les particules dérivées de l'intestin qui conduisent à une activation faible mais constante de cellules dérivées des monocytes une vaste gamme de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les espèces réactives de l'oxygène, les eicosanoïdes et les cytokines espèces réactives de l'oxygène, eicosanoïdes et oxyde nitrique ([Kmiec, 2001](#)). Les cellules de Kupffer possèdent des récepteurs qui leur permettent de se lier aux cellules couvertes d'immunoglobulines ou de se lier aux récepteurs du complément et de phagocytiser cellule ([Smedsrød et al., 1985](#)). Les cellules de Kupffer sont le même activement phagocytaires in vitro et contiennent des niveaux élevés de peroxydase phosphatase acide et de glucose 6- phosphate déshydrogénase ([Munthe-Kaas et al., 1976](#)).

I.4.4.4. Cellules stellaires (cellules de stockage des graisses du foie)

Le foie joue un rôle central dans l'absorption et le stockage des vitamines A et stocke environ des rétinoïdes présents dans 95% l'organisme. Les cellules périsinusodales du foie stellaire sont les principales cellules de stockage de la vitamine A. Elles abritent de grandes quantités de rétinol et de palmitate de rétinyle dans des gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme cellulaire ([Knook et al., 1982](#)), ils sont situés dans l'espace de Disse et font généralement saillie pour entrer en contact avec plusieurs sinusioïdes ([Knook et al., 1982](#)). En outre, ils contrôlent le renouvellement de la matrice extracellulaire et régulent le fonctionnement de l'organisme de la matrice extracellulaire et régulent la contractilité des sinusioïdes. Les cellules stellaires peuvent s'activer dans des conditions de stress et se transformer en cellules semblables à des myofibroblastes qui jouent un rôle clé dans la réponse inflammatoire fibrotique ([Kmiec, 2001](#)). Lorsqu'elles sont activées, les cellules stellaires non seulement prolifèrent, mais produisent également des accrues de matrice extracellulaire par cellule quantités accrues de matrice, le facteur de croissance transformant bêta (TGF β) est l'un des principaux signaux d'activation des cellules stellaires ce qui entraîne un taux de transcription plus la matrice extracellulaire des ARNm codant pour les composants de la matrice extracellulaire tels que le collagène, la fibronectine et les protéoglycanes ([Butura, 2008](#)), les produits de peroxydation lipidique de

constituent également un stimulus important, dont l'effet peut être augmenté dans des conditions de stress oxydatif ([Friedman, 2008](#)).

I.5. Les fonctions hépatiques

I.5.1. Stockage

Stockage des minéraux et vitamines :

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

I.5.2. Sécrétion de la bile

Le foie aide à la digestion intestinale en sécrétant 700 à 1200 ml de bile par jour. La bile est un liquide alcalin, au goût amer, de couleur vert jaunâtre contient des sels biliaires, du cholestérol, de l'eau. Elle est formée par les hépatocytes et sécrétée dans les canalicules, les sels biliaires qui sont des acides biliaires conjugués, sont nécessaires à l'émulsification et à l'absorption intestinale et l'absorption des graisses ayant facilité l'émulsification et l'absorption des graisses, la plupart des sels biliaires sont activement absorbés dans l'iléon terminal et renvoyés dans l'intestin et renvoyés vers foie par la circulation portale pour être resécétés ([Ozougwu, 2017](#)).

I.5.3. La fonction immunologique du foie

Le foie est le principal organe hématopoïétique à certains stades du développement fœtal et continue à être un organe hématopoïétique même après la naissance. Il peut produire toutes les lignées de leucocytes à partir de cellules souche hématopoïétiques résidentes ([Abo et al., 1994](#); [Taniguchi et al., 1996](#)). Le canal porte du foie contient de nombreuses cellules différentes d'origine hématopoïétique, ainsi que des cellules souches hématopoïétiques ([Grisham, 1983](#)). Le foie contient des cellules impliquées dans l'immunité adaptative et innée.

I.5.4. Métabolisme des nutriments :

- **Graisses :** Les graisses sont synthétisées à partir des veines et des lymphatiques principalement sous forme de triglycérides. Dans le foie les triglycérides peuvent être hydrolysés en glycérol et en acides gras libres et être utilisés pour produire de l'énergie métabolique, l'adénosine triphosphate ou ils peuvent être libérés dans la (ATP) circulation sanguine sous forme de lipoprotéines sont transportées par le sang vers les cellules adipeuses pour y être

stockées le foie synthétise également phospholipides et le cholestérol, qui sont nécessaires à la production hépatique de sels biliaires; d'hormones sels biliaires d'hormones stéroïdiennes de composants membranes plasmiques et d'autres molécules spéciales ([Ozougwu, 2017](#)).

- **Glucides** : le foie contribue à la stabilité de la glycémie en libérant du glucose en cas d'hypoglycémie et en absorbant et glucose en cas d'hyperglycémie et en le stockant sous forme de glycogène ou graisse, lorsque toutes les réserves de glycogène le foie peut convertir les acides aminés et le glucose les acides aminés et le glycérol en glucose ([Ozougwu, 2017](#)).

- **Protéines** : les protéines plasmatiques, y compris les albumines et globulines, sont synthèses par le foie. Le foie synthétise également plusieurs acides aminés et des enzymes sériques notamment l'aspartame amin transférase, la lactate déshydrogénase et la phosphatase alcaline protéines, principalement dans le foie les graisses absorbées par les lactaires dans les villosités intestinales pénètrent dans le foie ([Ozougwu, 2017](#)).

I.5.5. Métabolisme de bilirubine

La bilirubine est un sou – produit de la destruction des globules rouge âgés des globules rouge vieilliss. Elle donne à la bile une couleur noire verdâtre et produit la teinte jaune de la jaunisse ([Ozougwu, 2017](#)).

I.5.6. Médicaments et toxines

Le foie est le principal organe de détoxification du corps. Il existe deux classes d'enzymes responsables. Les enzymes du cytochrome p450 (CYP450) constituent généralement les enzymes de la phase I. les cytochromes sont divisés en iso enzymes (CYP3Aa, CYP2D6, etc.) et en sous-familles (CYP1A, CYP2D, etc.). Il existe quatre familles de cytochromes (cyp1, cyp2, cyp3 etcyp4), la principale fonction de ces enzymes est de greffer des groupes hydrophiles sue les substances dangereuses afin d'augmenter leur solubilité dans l'eau. De nombreux produits chimiques et pharmaceutiques stimulent ou inhibent la production de CY450, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses dangereuses. La fonction des enzymes de la phase II est d'ajouter (étape de conjugaison) des matériaux extrêmement hydrophiles, fortement hydrophiles, aux groupes greffés pendant la phase I. Typiquement, ces éléments sont des sucres comme l'acide glucuronique ou des peptides comme le glutathion. Les enzymes hépatiques améliorent l'hydrophile des substances, ce qui favorise leur excrétion dans l'urine. Cette phase de l'élimination des substances nocives est appelée occasionnellement phase III ([Almazroo et al., 2017](#)).

I.5.7. Synthèse protéique

Le foie produit une variété de substances qui sont ensuite libérées dans la circulation sanguine pour contrôler les processus physiologiques vitaux ([Bessaguet & Desmoulière, 2021](#)).

I.6. Les pathologies du foie

Par classes étiologiques :

I.6.1. Hépatite infectieuse

L'hépatite virale (hépatite chronique B et C) est la principale maladie du foie qui entraîne les taux les plus élevés de morbidité et de mortalité, et elle est également à l'origine d'une mortalité chronique :

- **L'hépatite C** : L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladie chronique du foie dans le monde. L'impact à long terme de l'infection par le VHC est très variable, allant de changements minimes à une fibrose étendue et à une cirrhose avec ou sans carcinome hépatocellulaire (CHC). Le nombre de personnes chroniquement infectées dans le monde est estimé à environ 160 millions, mais la plupart d'entre elles ne sont pas conscientes de leur infection. La mise en œuvre de critères élargis pour le dépistage du VHC, tels que le ciblage des cohortes de naissance, fait l'objet d'un débat majeur entre les différentes parties prenantes. Les soins cliniques pour les patients atteints de maladies hépatiques liées au VHC ont considérablement progressé au cours des deux dernières décennies, grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, à l'évolution des procédures diagnostiques et à l'amélioration de la thérapie et de la prévention. Ces lignes directrices de pratique clinique de l'EASL ont pour but d'aider les médecins et autres prestataires de soins de santé, ainsi que les patients et autres personnes intéressées, dans le processus de prise de décision clinique en décrivant la prise en charge optimale des patients atteints d'infections aiguës et chroniques par le VHC. Ces lignes directrices s'appliquent aux thérapies approuvées au moment de leur publication. Deux inhibiteurs de la protéase (IP) ont achevé la phase III de développement pour les patients infectés par le génotype 1 du VHC et sont actuellement enregistrés pour utilisation en Europe et ailleurs (["EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection." 2011](#)).

- **L'hépatite B** : Le VHB est un virus à ADN hépatite B tropique de la famille des hepadnaviridae. Avec dix génotypes reconnus (A-J) et d'innombrables sous – groupes, il présente une énorme diversité génétique, ce qui lui donne la capacité d'échapper aux traitements antiviraux ou à la réponse immunitaire de l'hôte ([Kramvis, 2014](#)). Tous les patients atteints d'une infection chronique par le VHB ne développent pas une hépatite B chronique. L'hépatite B comporte des

stades de développement distincts qui résultent d'un processus d'interaction virale et la réponse immunitaire (["EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection," 2017](#)). Il faut savoir que l'infection aiguë par l'hépatite B disparaît spontanément chez plus de 95 % des personnes immunocompétentes, mais qu'elle ne disparaît pas spontanément dans plus de 90 % des cas chez les nourrissons (["EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection," 2017](#)).

I.6.2. Hépatite alcoolique

Appelle maladie alcoolique du foie (ADL) un large éventail de lésions hépatiques, allant de la simple stéatose, que touche près de 90 % des buveurs chroniques et excessif d'une fibrose hépatique et d'une cirrhose dans 20% des cas, suivi de complications telles que l'hypertension portale l'insuffisance hépatique et le carcinome de même que le carcinome hépatocellulaire (["EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease," 2018](#)).

I.6.3. L'hépatite auto-immune

Est une maladie auto-immune spécifique d'un organe dont l'étiologie n'est pas claire, qu'entraîne la destruction du parenchyme hépatique et qui est maintenue par un mécanisme immunologique ([Krawitt, 2006](#)), l'âge, le sexe, la prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et la prédisposition génétique se combinent pour produire une sensibilité à l'auto-immunisation ([Béland *et al.*, 2009](#)). Le système immunologique aux antigènes présents dans les aliments et aux microbes auxquels il est constamment exposé. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui comprennent les cellules dendritiques les cellules Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales, assurent la médiation de cette tolérance. Les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques et cellules endothéliales sinusoidales du système nerveux central sont des éléments essentiels de cette tolérance cellules stellaires du foie.

I.6.4. Les hépatites médicamenteuses

L'hépatite médicamenteuse est devenue plus fréquente avec le développement de la pharmacologie et de la pharmacovigilance. Actuellement, diverses plantes médicinales et plus de 1100 dénominations communes internationales (DCI) ont été associées au développement d'une maladie du foie ([Detkova & Larrey, 2002](#)). Le nombre croissant de maladies liées à la consommation de médicaments a conduit à l'abandon de nombreux médicaments par les laboratoires pharmaceutiques et le retrait de nombreux médicaments de l'industrie pharmaceutique. La fréquence dès l'hépatopathie médicamenteuse est liée en occident avec l'augmentation de personnes âgées consomment fréquemment des médicaments avec 1200 composée nommés à ce jour, toutes les classes thérapeutiques peuvent être affectées, et

l'expression clinique n'est pas spécifique ([Larrey, 2002b](#); [Larrey, 2009](#)). Comme toute les cellules du foie peuvent être touchées, les médicaments ont la capacité de reproduire tous les troubles hépatiques ([Konate *et al.*, 2011](#)).

Chapitre II :
L'Hépatotoxicité
Médicamenteuse

Chapitre II. L'Hépatotoxicité Médicamenteuse

II.1. Introduction

L'hépatotoxicité médicamenteuse est une préoccupation importante pour les cliniciens, en particulier avec des médicaments spécifiques qui peuvent être fatals en cas de lésions hépatiques importantes. L'hépatotoxicité médicamenteuse est également un problème pour les entreprises pharmaceutiques, car ce type d'effet secondaire peut amener les autorités sanitaires à retirer le médicament incriminé du marché, ce qui entraîne des pertes financières considérables pour l'industrie.

Les mécanismes d'hépatotoxicité sont reconnus pour plusieurs médicaments, tels que le paracétamol, l'acide valproïque, l'halothane et certains analogues nucléosidiques antirétroviraux. Malheureusement, tous les composés potentiellement hépatotoxiques n'entrent pas dans cette catégorie. De plus, la recherche de ces processus est une procédure longue et coûteuse qui nécessite des experts non seulement en toxicologie, mais aussi en biochimie, en biologie cellulaire et en immunologie.

De plus, de nombreux mécanismes sont difficiles à mettre en évidence car ils nécessitent des approches qui ne sont pas toujours maîtrisées par toutes les équipes de recherche, qu'elles soient publiques ou privées. Ainsi, si la littérature sur certains mécanismes d'hépatotoxicité des médicaments est riche, les données bibliographiques sur d'autres sont rares, voire inexistantes ([Fromenty, 2010](#)).

II.2. Mécanisme

La toxicité est le plus souvent causée par la conversion des médicaments en métabolites réactifs ou en radicaux libres toxiques (le plus souvent par les cytochromes hépatiques P450 ou CYP, mais moins fréquemment par réduction ou acyconjugaison) (Fig.II.1).

Ces composés dangereux sont généralement facilement détoxifiés par divers systèmes de protection, en particulier la conjugaison du glutathion et les époxydes hydrolases, qui sont des antioxydants. Les métabolites toxiques peuvent se lier de manière covalente à des constituants spécifiques de l'hépatocyte ou provoquer un stress oxydatif sur divers constituants cellulaires, en déclenchant une peroxydation des lipides et en perturbant l'homéostasie cellulaire ([Larrey, 2000](#); [Lee, 2003](#)) (Fig. II.3). La toxicité peut provoquer l'apoptose des hépatocytes, l'action devenant plus progressive en modifiant l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire (mort cellulaire programmée) ([Larrey, 2000](#); [Lee, 2003](#)). Ces voies ont le potentiel de provoquer une mort cellulaire rapide.

Ces processus peuvent directement ou indirectement provoquer une mort cellulaire rapide ([Larrey, 2000](#); [Lee, 2003](#)). Plus récemment, le dysfonctionnement mitochondrial a été associé à une augmentation de la mortalité ([Larrey, 2001](#)). Différentes voies peuvent interagir pour provoquer l'hépatotoxicité d'un même médicament (Fig.II.2). Ainsi, en fonction du mécanisme, l'hépatite peut présenter diverses caractéristiques.

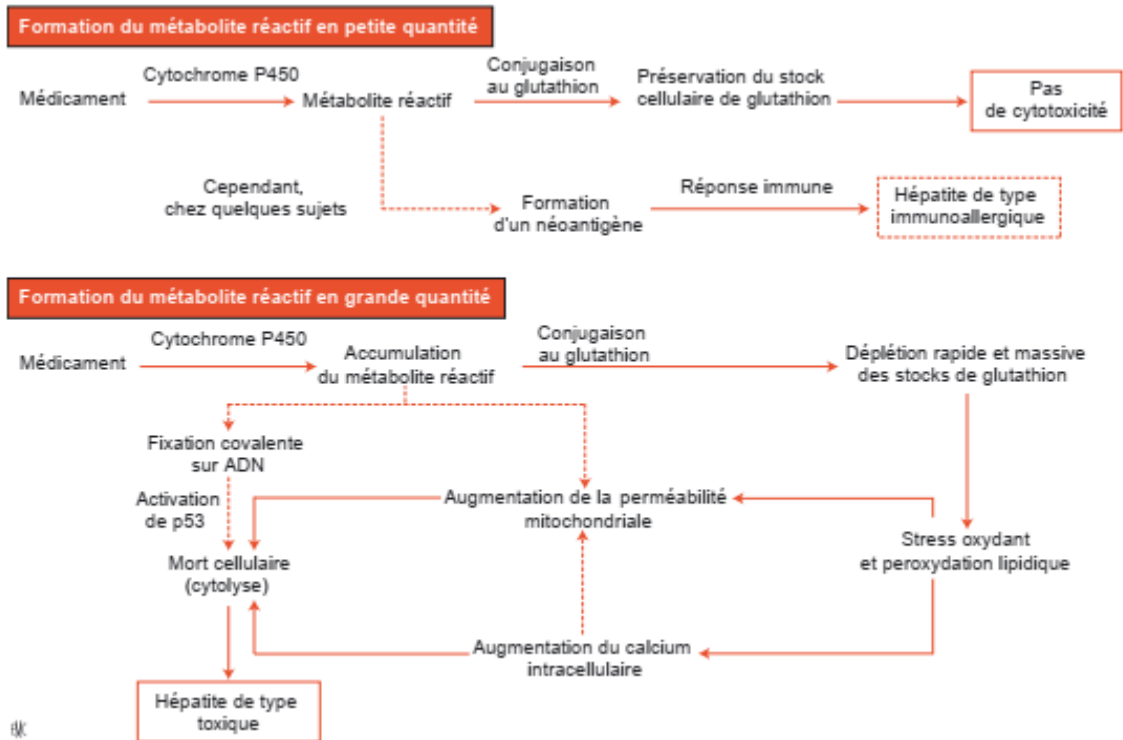


Figure II.1. Les effets physiopathologiques des hépatocytes produisant un métabolite réactif.

Acide désoxyribonucléique, ou ADN ([Fromenty, 2010](#)).

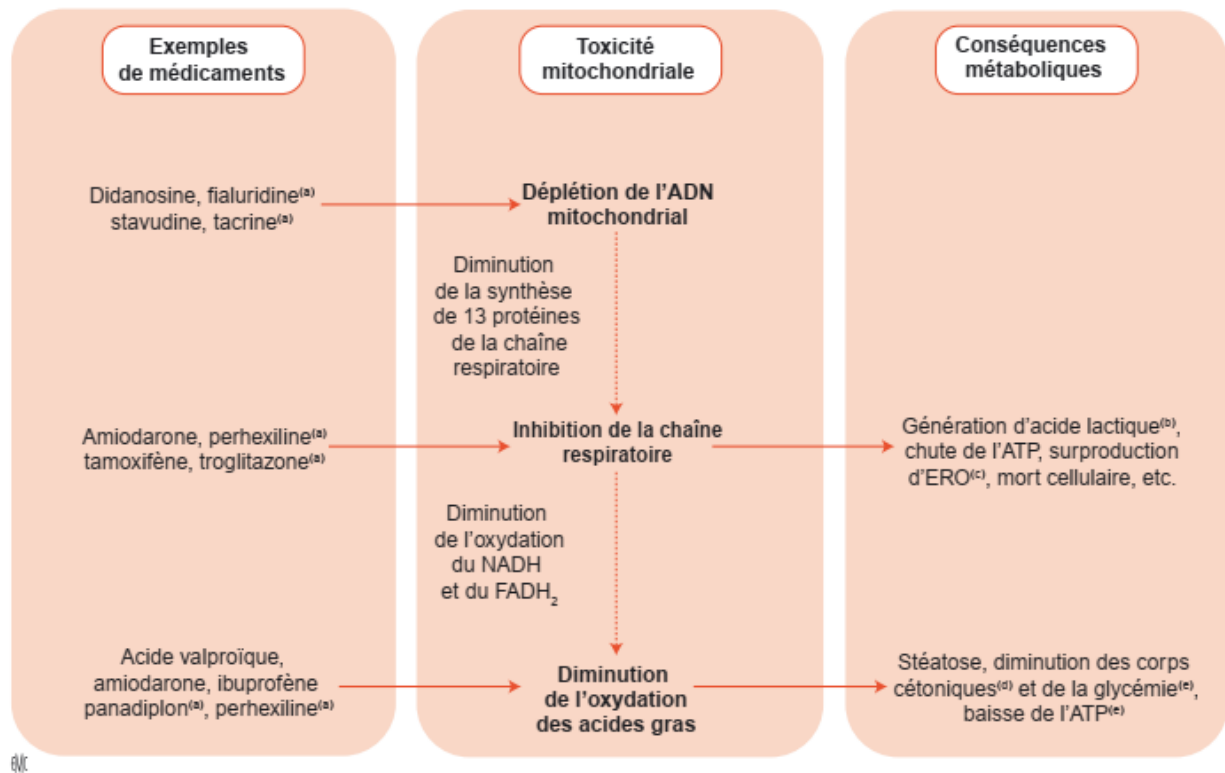


Figure II.2. Toxicité des médicaments dans la mitochondrie et ses répercussions métaboliques. ATP, NADH, FADH₂ ([Fromenty, 2010](#)).

II.3. Types d'hépatite selon le mécanisme

II.3.1. Hépatites toxiques par surdosage

L'hépatite est attendue dans ce scénario, elle apparaît relativement tôt sans indicateurs d'hypersensibilité et évolue souvent de manière fatale sans transplantation hépatique. Le modèle est l'intoxication au paracétamol après une tentative de suicide ([Larrey & Pageaux, 2005](#)). Ce surdosage peut également être involontaire et favorisé par un cofacteur tel qu'une consommation élevée et régulière d'alcool ([Louvet et al., 2006](#); [Watelet et al., 2007](#)). D'autres exemples incluent l'amineptine et l'aspirine, qui sont tous deux extrêmement rares ou historiques.

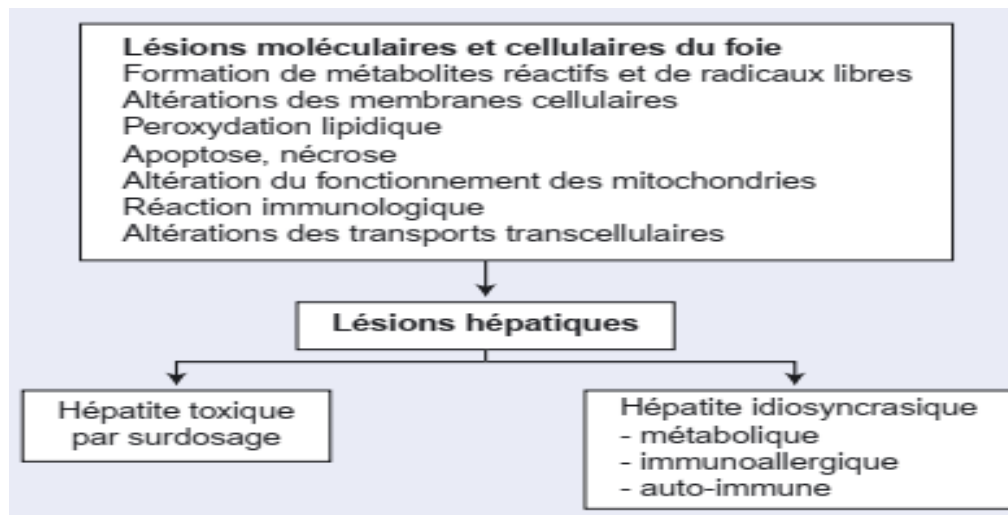


Figure II.3. Un arbre de décision. Causes primaires et de nombreux types d'hépatites ([Larrey, 2011](#)).

II.3.2. Hépatites idiosyncrasiques

Ils surviennent à des niveaux thérapeutiques, sont imprévisibles et affectent un faible pourcentage de personnes traitées, souvent de 1/100 à 1/100 000 ([Larrey, 2000](#); [Watkins et al., 2008](#)). Ils constituent un problème clé dans l'hépatotoxicité des médicaments et le développement de nouvelles molécules ([Chalasanani et al., 2008](#); [Larrey, 2000](#); [Watkins et al., 2008](#)). Plusieurs variétés peuvent être reconnues en fonction de la présence ou de l'absence de composants immunologiques ([Zimmerman, 1999](#)).

II.3.2.1. Hépatites idiosyncrasiques métaboliques

Ils sont principalement de nature cytolytique et ne provoquent pas de symptômes d'hypersensibilité. En cas de réexposition au médicament, les lésions hépatiques du même patient peuvent survenir avec le même délai. Si la substance responsable est réexposée dans les mêmes circonstances que lors du premier épisode, les lésions hépatiques peuvent être recréées avec le même temps de latence chez le même patient. L'isoniazide, le pyrazinamide et la laticrine sont des exemples bien connus ([Zimmerman, 1999](#)). La troglitazone et le ximelagatran sont deux exemples récents ([Chalasanani et al., 2008](#); [Lee et al., 2005](#); [Watkins et al., 2008](#)).

II.3.2.2. Hépatites idiosyncrasiques immunoallergiques

Elles sont généralement associées à une réaction contre un néoantigène causée par l'attachement covalent de métabolites réactifs à des composants hépatocytaires présents sur la membrane plasmique. Les symptômes d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée,

hyperéosinophilie, etc.) sont cliniquement liés aux lésions hépatiques. Ils réapparaissent peu après une nouvelle exposition au produit concerné ([Zimmerman, 1999](#)).

II.3.2.3. Hépatites idiosyncrasiques auto-immunitaires

Occasionnellement, des événements auto-immuns peuvent se produire, entraînant la production d'auto-anticorps sériques. Certains de ces auto-anticorps sont non spécifiques (dans le passé, méthyl dopa, clométacine, papavérine et, plus récemment, nitrofurantoïne, fénofibrate). Les anticorps anti-LKM2 ou anti-CYP2C9 avec l'acide tiénilique, les anticorps anti-LM ou anti-CYP1A2 avec la dihydralazine, les anticorps anti-mitochondries de type 6 avec l'iproniazide, les anticorps anti-UGPT avec une plante, le germandrea petit chêne ([Larrey, 2000](#)). Le tableau clinique est similaire à celui de l'hépatite immunoallergique, avec en plus un auto-anticorps sérique ([Zimmerman, 1999](#)).

II.4. Facteurs pouvant favoriser l'hépatotoxicité médicamenteuse

II.4.1. Doses et durée du traitement

Certains médicaments, comme le paracétamol ([James et al., 2003](#)), le diclofénac ([de Abajo et al., 2004](#)), le bosentan ([Lammert et al., 2008](#)), les tétracyclines et l'acide valproïque ([Fromenty & Pessayre, 1995](#)), ont été associés à une hépatotoxicité dose-dépendante. Seule l'augmentation asymptomatique des transaminases (associée à une cytolyse hépatique) est dose-dépendante pour ce dernier médicament, mais la stéatose microvésiculaire ne semble pas l'être ([Fromenty & Pessayre, 1995](#)). Il est crucial de rappeler que le risque d'hépatotoxicité augmente avec la dose journalière fournie pour tous les médicaments potentiellement toxiques pour le foie, avec un risque particulièrement élevé lorsque la dose dépasse 50 mg ([Lammert et al., 2008](#)). Les médicaments pris en doses journalières inférieures à 10 mg, en revanche, ne présentent pas de danger ([Lammert et al., 2008](#)). De manière surprenante, la toxicité de certains traitements à base de plantes peut être dose-dépendante ([Larrey, 1997](#)). L'hépatotoxicité dose-dépendante est un type de lésion toxique impliquant la molécule mère ou le(s) métabolite(s) réactif(s), comme dans le cas d'un surdosage de paracétamol (intentionnel ou non), où la capacité de détoxification du médicament par sulfatation et glucuronidation est dépassée, entraînant la formation d'une grande quantité de NAPQI, son métabolite réactif ([James et al., 2003](#); [E. Tanaka et al., 2000](#)). Les réserves intracellulaires de glutathion sont alors insuffisantes pour neutraliser le NAPQI, ce qui entraîne un stress oxydatif, une peroxydation des lipides, une augmentation du calcium intracellulaire et un dysfonctionnement des mitochondries, le tout aboutissant finalement à la mort cellulaire. À fortes doses, le diclofénac produit également des métabolites réactifs générés à partir de la benzoquinone

imine ([Yan et al., 2005](#)). Avec certains médicaments, plus la période de traitement est longue, plus les sous-produits nocifs s'accumulent dans les hépatocytes. Enfin, certains médicaments peuvent augmenter les quantités hépatiques de cytochromes P450, augmentant ainsi la toxicité d'autres composés. Le phénobarbital et la phénytoïne, par exemple, augmentent le risque d'hépatotoxicité de l'acide valproïque en stimulant le développement d'un métabolite du valproate qui est extrêmement dangereux pour la b-oxydation mitochondriale ([Fromenty & Pessayre, 1995](#)).

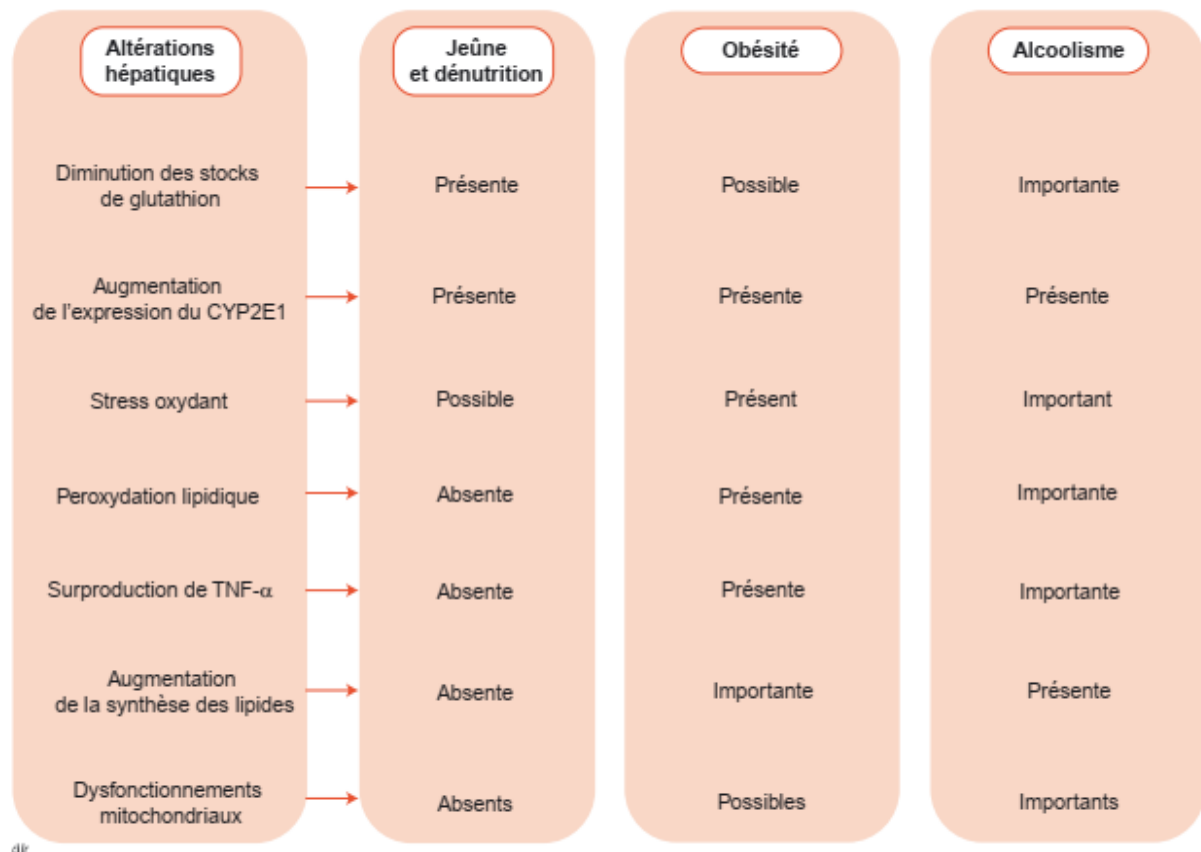


Figure II.4. En cas de jeûne (ou de dénutrition), d'alcoolisme prolongé ou de conditions liées à l'obésité, les changements hépatiques peuvent renforcer l'hépatotoxicité des médicaments. Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) ([Fromenty, 2010](#)).

II.4.2. Facteurs physiologiques et nutritionnels

Les caractéristiques physiologiques telles que l'âge, le sexe et la grossesse peuvent favoriser l'hépatotoxicité de certains médicaments. Par exemple, la stéatose microvésiculaire induite par l'acide valproïque a été principalement observée chez les enfants, mais la stéatose liée aux tétracyclines a été principalement observée chez les femmes ([Robin et al., 2005](#)).

Malheureusement, les travaux expérimentaux sur les tétracyclines n'ont pas été en mesure de fournir des explications rationnelles à cette vulnérabilité préférentielle ([Robin et al., 2005](#)). Cependant, il est crucial de se rappeler que certains médicaments présentent des changements considérables de propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques entre les hommes et les femmes ([Anderson, 2005](#)). Les facteurs nutritionnels peuvent également augmenter le risque d'hépatotoxicité, mais les recherches à ce sujet sont limitées, à l'exception de quelques médicaments. Par exemple, le jeûne prolongé ou la malnutrition augmentent le risque d'hépatotoxicité du paracétamol. En effet, dans ces conditions nutritionnelles, les niveaux intracellulaires de NAPQI (son métabolite dangereux) sont susceptibles d'augmenter, d'une part, en raison de l'augmentation du nombre de métabolites du paracétamol dans le sang et d'autre part, en raison de l'augmentation du nombre de métabolites du paracétamol dans le sang. Dans ces conditions alimentaires, les quantités intracellulaires de NAPQI (son métabolite toxique) devraient augmenter. D'une part, en raison de l'expression accrue du CYP2E1 (Voir Fig. II.4) et, d'autre part, en raison de la diminution des stocks intrahépatiques de glutathion ([McClain et al., 1999](#)). Enfin, il faut garder à l'esprit que certains produits thérapeutiques peuvent être hépatotoxiques même lorsque les doses appropriées sont respectées ([Dara et al., 2008](#); [Larrey, 1997](#)).

II.4.3. Obésité et diabète de type 2

L'obésité favorise la toxicité de certains médicaments, selon un nombre croissant de preuves expérimentales et cliniques ([Labbe et al., 2008](#)). Cette sensibilité accrue pourrait se traduire par deux manifestations cliniques. D'une part, l'obésité peut augmenter le risque d'hépatite aiguë, comme cela a été démontré avec l'halothane ([Fee et al., 1979](#)), le losartan, la ticlopidine et l'oméprazole ([Tarantino et al., 2007](#)). D'autre part, certains médicaments peuvent aggraver la stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou même favoriser la transformation d'une stéatose "pure" en NASH, qui se distingue par la présence d'une nécro inflammation et d'une fibrose. Ce phénomène a été rapporté avec divers médicaments, notamment le tamoxifène ([Bruno et al., 2005](#)), l'irinotécan ([Fernandez et al., 2005](#); [Zorzi et al., 2007](#)). Et le méthotrexate ([Kent et al., 2004](#); [Langman et al., 2001](#)). Il convient également de noter que l'obésité entraîne une toxicité hépatique de l'alcool ([Naveau et al., 1997](#); [Robin et al., 2005](#)). Enfin, l'hyperglycémie a été associée à une augmentation de la gravité de l'hépatite médicamenteuse ([Chalasanani et al., 2008](#)). Étant donné le nombre croissant d'obèses et de diabétiques dans de nombreux pays, leur sensibilité à la toxicité hépatique de certains médicaments devrait devenir un important problème de santé publique.

Les processus qui sous-tendent la plus grande sensibilité des personnes obèses et diabétiques à la toxicité hépatique de certains médicaments ne sont pas entièrement compris, mais de nombreuses hypothèses sont aujourd'hui avancées. Le stress oxydatif, les altérations de l'expression du cytochrome P450, certains dysfonctionnements mitochondriaux, la surproduction de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF- α), par exemple, pourraient jouer un rôle ([Labbe et al., 2008](#); [Robin et al., 2005](#)). Il est cependant important de rappeler que les mécanismes des différents médicaments ne sont pas nécessairement les mêmes. L'augmentation de l'expression hépatique du CYP2E1 constatée lors de l'obésité serait le mécanisme majeur impliqué dans la toxicité de l'halothane ([Labbe et al., 2008](#)). En effet, ce cytochrome P450 est responsable de la production de chlorure de trifluoroacétyle, un métabolite réactif impliqué dans les hépatites liées à l'halothane ([Park et al., 2005](#)). En ce qui concerne l'alcool, si la sensibilité accrue des patients obèses incluait également le CYP2E1, la surproduction de TNF- α pourrait éventuellement jouer un rôle important ([Robin et al., 2005](#)).

II.4.4. Prédispositions génétiques

Les prédispositions génétiques peuvent augmenter le risque d'hépatotoxicité de certains médicaments par le biais de plusieurs méthodes. La première méthode implique l'existence de changements génétiques (souvent des polymorphismes) qui modifient l'activité des enzymes impliquées dans la biotransformation des médicaments. Ainsi, pour un médicament donné, ces prédispositions génétiques régulent la création ou la détoxification de la molécule potentiellement nocive (qui peut être la molécule d'origine ou un métabolite généré par le cytochrome P450). Un premier exemple est une variation du gène du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), qui est autosomique récessive et qui diminue significativement l'activité de cette enzyme. Les sujets présentant ce polymorphisme, en particulier, ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité de la perhexiline (principalement stéatohépatite et cirrhose) en raison de la biotransformation réduite du médicament par hydroxylation ([Chang & Schiano, 2007](#); [Fromenty & Pessayre, 1995](#); [Larrey, 2000](#)). Des changements dans l'activité de la N-acétyltransférase, liés à une variation génétique, semblent modifier le risque d'hépatotoxicité de l'isoniazide ([Chang & Schiano, 2007](#)).

Les différences interindividuelles dans l'immunité sont un deuxième facteur de susceptibilité génétique. En effet, des groupes spécifiques d'antigènes leucocytaires humains (HLA), tels que l'halothane, le diclofénac et la chlorpromazine, semblent favoriser l'incidence des lésions hépatiques induites par les médicaments ([Chang & Schiano, 2007](#); [Larrey, 2000](#)). Les polymorphismes du système majeur d'histocompatibilité HLA, en particulier, affecteront la réponse immunitaire déclenchée par la fixation covalente d'un métabolite réactif à une protéine.

Indirectement liés à la formation de ce néo antigène, la stimulation des lymphocytes B et le recrutement des lymphocytes T cytotoxiques peuvent provoquer des lésions hépatiques ([Pessayre et al., 1999](#)).

Un troisième type de prédisposition génétique concerne les anomalies mitochondriales, qui peuvent se présenter chez certaines personnes sans aucune manifestation clinique avant la prise de drogue. Certaines anomalies génétiques des enzymes de b-oxydation mitochondriales ou des enzymes de la chaîne respiratoire, par exemple, peuvent augmenter le risque d'hépatotoxicité de l'acide valproïque ([Fromenty & Pessayre, 1995](#); [Krähenbühl et al., 2000](#); [Njølstad et al., 1997](#)). Enfin, les changements dans les défenses antioxydantes d'un individu à l'autre peuvent favoriser l'apparition de lésions hépatiques induites par les médicaments. La MnSOD, une enzyme antioxydante présente dans les mitochondries ([Labbe et al., 2008](#)), semble particulièrement impliquée, et certains polymorphismes pourraient favoriser la survenue d'hépatites médicamenteuses ([Huang et al., 2007](#)), ainsi que certaines maladies hépatiques liées à l'abus d'alcool ([Degoul et al., 2001](#)).

II.4.5. Intoxication alcoolique

Une consommation excessive d'alcool peut augmenter le risque de lésions hépatiques induites par des médicaments, le paracétamol étant l'exemple le plus connu. En raison d'une augmentation du CYP2E1 et d'une diminution des réserves hépatiques de glutathion, la consommation d'alcool favorise la synthèse de NAPQI, le métabolite toxique de ce médicament ([Gonzalez, 2005](#); [E Tanaka et al., 2000](#)). L'alcool semble également augmenter le risque d'hépatotoxicité du méthotrexate ([West, 1997](#)), mais les causes en sont inconnues. Cependant, outre le stress oxydatif (mis en évidence par une diminution des stocks cellulaires de glutathion), une consommation excessive d'alcool peut entraîner diverses altérations métaboliques et mitochondriales, notamment une augmentation de la lipogenèse hépatique, une diminution de l'oxydation des acides gras et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire ([Fromenty & Pessayre, 1995](#); [Labbe et al., 2008](#); [You & Crabb, 2004](#)). Ce dernier pourrait être causé, au moins en partie, par la dégradation de l'ADNmt provoquée par le stress oxydatif et la peroxydation des lipides ([Demeilliers et al., 2002](#); [Fromenty & Pessayre, 1995](#)). Il est donc possible que ces différents changements augmentent la toxicité de certains médicaments, qui ont des effets négatifs sur les mitochondries ou, plus largement, sur le métabolisme des lipides.

II.4.6. Infections virales

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) tend à favoriser l'hépatotoxicité causée par des médicaments spécifiques tels que le paracétamol, certains traitements antituberculeux et les analogues nucléosidiques antirétroviraux ([Kwon et al., 2007](#); [Labbe et al., 2008](#); [Nguyen et al.,](#)

2008). Bien que les causes exactes soient inconnues, le stress oxydatif, certaines cytokines et le dysfonctionnement mitochondrial induit par le VHC dans le foie peuvent tous jouer un rôle dans cette susceptibilité accrue (Labbe *et al.*, 2008). Il est intéressant de noter qu'à l'époque où l'aspirine était prescrite comme traitement de première intention pour les enfants fébriles, l'infection virale par le virus de la varicelle ou de la grippe a pu jouer un rôle important dans l'apparition de nombreux cas de syndrome de Reye (caractérisé par une stéatose microvésiculaire et une hypoglycémie sévère) (Fromenty & Pessayre, 1995; Labbe *et al.*, 2008).

II.5. Aspects épidémiologiques

L'épidémiologie de l'hépatotoxicité médicamenteuse est encore mal connue. Elle repose essentiellement sur des données rétrospectives issues des bases de données des centres de pharmacovigilance, des cohortes rassemblées dans des services spécialisés et des données recueillies par l'industrie pharmaceutique (Zimmerman, 1999). La fréquence de l'hépatotoxicité médicamenteuse varie considérablement d'un médicament à l'autre. Les médicaments dont la prévalence de la toxicité est élevée, c'est-à-dire supérieure à 1 %, sont généralement retirés précocement, avant même d'être commercialisés. Les médicaments commercialisés ont une fréquence maximale d'environ 1 % (Zimmerman, 1999). L'isoniazide en est un excellent exemple. Cependant, le risque d'hépatotoxicité est beaucoup plus faible pour la grande majorité des médicaments, allant de 1/10000 à 1/100000 (Zimmerman, 1999). C'est une raison fondamentale pour laquelle la toxicité n'a pas été découverte lors d'essais cliniques impliquant entre 2000 et 8000 participants (Zimmerman, 1999). Par conséquent, une fois qu'un nombre significatif d'individus a été exposé, les premières occurrences d'hépatotoxicité sont généralement reconnues dans les deux premières années de commercialisation. Peu d'études prospectives ont été menées pour estimer le risque d'hépatotoxicité dans la population générale. L'étude principale a été menée en France, dans la Nièvre, de 1997 à 2000, et a impliqué 81 000 participants, avec une participation importante de médecins généralistes et d'hépatogastroentérologues (Sgro *et al.*, 2002). L'incidence des lésions hépatiques était de 14 pour 100000 personnes, soit 16 fois plus que le nombre de rapports spontanés de lésions hépatiques induites par des médicaments reçus par les centres de pharmacovigilance concernés. En extrapolant, le taux de maladies hépatiques d'origine médicamenteuse serait d'environ 8 000 pour 60 millions de personnes, ce qui est légèrement supérieur à l'incidence de l'hépatite C et de l'hépatite B en France. Cela démontre que, bien que la méthode de déclaration spontanée soit essentielle pour recueillir des données au niveau national, elle permet de collecter des informations très incomplètes. D'autres études prospectives réalisées aux Etats-Unis ont été publiées récemment (Chalasanani *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2008).

L'examen de 1147 patients entre 1998 et 2007 a révélé que le paracétamol était la cause la plus fréquente, représentant plus de la moitié des cas ; la deuxième cause la plus fréquente était la prise de médicaments à des niveaux appropriés, représentant environ 11 %, soit à peu près la même chose que l'hépatite virale ([Lee et al., 2008](#)). La raison était inconnue dans 14 % des cas ([Lee et al., 2008](#)). Cette catégorie peut comprendre des patients qui ont été exposés à un médicament ou à un produit chimique non identifié. L'autre étude prospective provient du réseau HMI (idiosyncratic drug-induced hepatitis) aux États-Unis ([Chalasani et al., 2008](#)). Elle a confirmé que l'étiologie médicamenteuse idiosyncrasique était responsable de 13 % des hépatites graves et que les compléments alimentaires et les médicaments à base de plantes étaient responsables de 9 % des HDI ([Chalasani et al., 2008](#)).

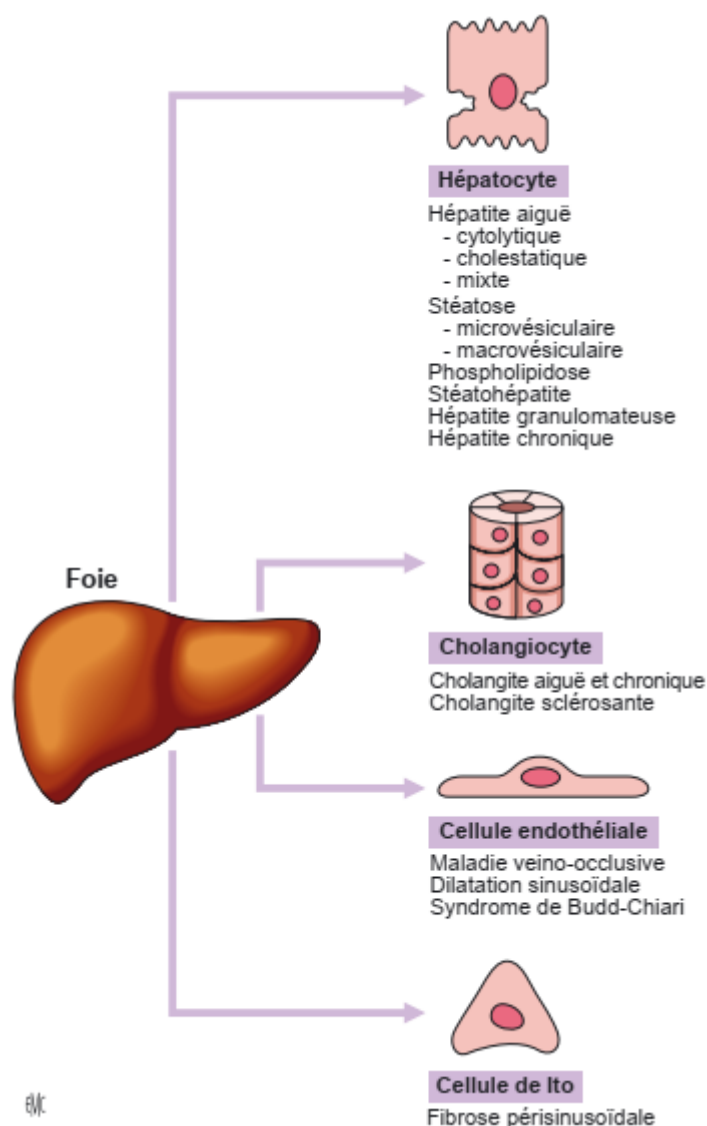


Figure II.5. Différents types d'hépatotoxicité induite par les médicaments en fonction des cellules endommagées ([Larrey, 2000](#)).

II.6. Aspects anatomocliniques

Presque tous les types de lésions hépatiques et biliaires non iatrogènes peuvent être causés par des médicaments (Fig. II.5). Le type le plus courant de lésions hépatiques induites par des médicaments est l'hépatite aiguë (Tab.II.1). L'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de la transaminase glutamique pyruvique (SGPT), l'activité sérique de la phosphatase alcaline et leur rapport R, exprimé en nombre de fois la limite supérieure de la normale, ont été utilisés pour diviser les patients en trois catégories. Malgré l'absence d'association directe avec les résultats histologiques, cette catégorisation offre l'avantage de séparer des types d'hépatite dont l'évolution et les aspects pronostiques sont très divers. L'hépatite cytolytique se caractérise par une augmentation de l'ALT supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale sans augmentation de la phosphatase alcaline ou un rapport R supérieur à 5. L'hépatite cholestatique se distingue par une augmentation unique de la phosphatase alcaline à plus de deux fois la limite supérieure de la normale malgré l'arrêt des médicaments. L'hépatite mixte est un mélange des deux. Le tableau 1 (Tab.II.1) énumère les principaux médicaments en cause. D'autres lésions (hépatopathies chroniques, cholangites, troubles vasculaires du foie, etc.) et les médicaments utilisés pour les traiter sont bien documentés dans la littérature ([Larrey, 2008](#); [Zimmerman, 1999](#)).

II.7. Aspects diagnostiques

Un panel d'experts a défini les effets indésirables hépatiques il y a une vingtaine d'années, et ils restent largement les mêmes aujourd'hui ([Bénichou, 1990](#)). Les critères d'imputabilité et la méthode décrits par Bénichou et Danan ([Benichou et al., 1993](#); [Danan & Benichou, 1993](#)), (Roussel Uclaf Causality Assessment Method : RUCAM), qui sont fortement influencés par la méthode analytique française, sont largement utilisés comme norme par les cliniciens, les responsables de la santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique ([Kaplowitz, 2001](#); [Larrey, 2002a](#); [Lee, 2000](#)). D'autres techniques, également basées sur des évaluations quantitatives, ont récemment été proposées sans pour autant la remplacer ([Lucena et al., 2001](#); [Maria & Victorino, 1997](#)). Bien qu'il soit bien adapté aux médicaments dont l'hépatotoxicité est établie, le RUCAM a moins de succès dans les essais cliniques de nouveaux médicaments et présente plusieurs inconvénients qui ont été récemment étudiés ([Lewis et al., 2008](#)). Quelle que soit la technique d'imputabilité utilisée, la relation causale est principalement basée sur des critères temporels et cliniques qui permettent d'exclure d'autres causes et d'indiquer la fonction du médicament ou du xénobiotique suspecté.

Tableau II.1. Principaux médicaments responsables d'hépatite aiguë.

Anesthésiques	Desflurane, fluroxène, isoflurane, méthoxyflurane, enflurane, sévoflurane, thiopental, halothane
Anticancéreux	Interferon, mitoxantrone, flutamide, moxislyte, Nilutamide, L-asparaginase, altretrexed, thioguanine, cisplatine, tacrolimus, cytarabine, doxorubicine, streptozocine, cyprotérone
Médicaments utilisés en gastroentérologie	Mésalazine, Ranitidine, Sulfasalazine, tiliquinole, tilbroquinol, pénicillamine, Cimétidine, disulfiram
Médicaments cardiovasculaires	Acébutolol, acénocoumarol, acide-tiénilique, ticlopidine, amiodarone, aprindine, benzarone, bépridil, nifédipine, captopril, cibenzoline, dihydralazine, disopyramide, flécaïne, hydralazine, labétalol, lisinopril, mexilétine, propafénone, vérapamil, ximélagatran, benziodarone, énalapril, phénindione, procaïnamide, propafénone
Médicaments utilisés dans les maladies nutritionnelles, métaboliques et endocriniennes	Acarbose, bézafibrate, carbimazole, fluvastatine, carbutamide, atorvastatine, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil, glipizide, simvastatine, troglitazone, clofibrate, androgènes, contraceptifs oraux, estrogènes, tamoxifène
Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires	Albendazole, amodiaquine, céfalexine, ciprofloxacine, clarithromycine, cloxacilline, norfloxacine, cotrimoxazole, nitrofurantoïne, pentamidine, phénazopyridine, didanosine, érythromycine et ses dérivés, fluconazole, isoniazide, kétoconazole, sulfamides, terbinafine, thiabendazole, association amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, chloramphénicol, éthambutol, josamycine, métronidazole, oxacilline, pénicilline, rifampicine, tétracycline, mébendazole, minocycline, nidanavir,
Médicaments utilisés en dermatologie	Étrétinate, vitamine A, oxatomide, isotrétinoïne, minoxidil, méthoxsalène
Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte ; antalgiques	diclofénac, étanercept, diflunisal, pénicillamine, probénécide, sulfasalazine, fenbufène, ibuprofène, indométacine, infliximab, kétoprofène, léflunomide, nimesulide, paracétamol, phénylbutazone, Acide méfénamique, acétiaprofénique, allopurinol, aspirine, baclofène, buprénorphine, dantrolène, dextropropoxyphène, piroxicam, pyritinol, sels d'or, sudoxicam, sulindac, ténoxycam, zoxazolamine
Médicaments utilisés en neuropsychiatrie	fluvoxamine, fluoxétine, halopéridol, imipramine, iproniazide, médifoxamine, Acide valproïque,

	amitriptyline, carbamazépine, clomipramine, clotiazépam, désipramine, dosulépine, fipéxide, miansérine, nomifensine, paroxétine, chlordiazépoxyde, chlorpromazine et autres phénothiazines, iprindole, tianeptine, triazolam
--	--

II.7.1. Critères chronologiques

Le premier critère est le temps écoulé entre l'apparition des lésions hépatiques et le début du traitement suspecté. Lorsque l'intervalle de temps est compris entre une semaine et trois mois, il est considéré comme suggestif. Les patients qui ont déjà été exposés et sensibilisés à l'agent en cause peuvent connaître une période très courte de 1 à 2 jours.

Le deuxième critère est l'élimination des anomalies hépatiques après l'arrêt du traitement. Ce critère est très suggestif lorsque les symptômes cliniques disparaissent après quelques jours et que les transaminases chutent de plus de 50 % en l'espace d'une semaine.

Le troisième critère est la réapparition d'anomalies hépatiques après la réadministration involontaire de la substance en cause. Cette réexposition ne doit cependant pas être délibérée, car elle peut être extrêmement nocive, en particulier pour l'hépatite immunoallergique. Même une brève réadministration peut provoquer une hépatite fulminante sévère ([Larrey, 2011](#)).

II.7.2. Critères cliniques

Les critères reposent sur l'élimination des autres causes de lésions hépatiques et sur la présence de symptômes indiquant une étiologie liée à la drogue ([Larrey, 2011](#)).

II.7.2.1. Critères négatifs ou élimination d'autres causes

Les exigences diffèrent selon le type de lésion hépatique. Des antécédents de maladie hépatique ou biliaire, une consommation excessive d'alcool ou des circonstances épidémiologiques compatibles avec une infection virale (usage de drogues, transfusion sanguine, intervention chirurgicale récente, voyage dans un pays endémique) sont particulièrement importants dans le cas de l'hépatite aiguë, qui est la situation la plus fréquente. Des tests sérologiques appropriés doivent être effectués, en particulier pour les principales hépatites virales A, B, C, D, E et, dans certains cas, pour le CMV, le virus d'Epstein-Barr et le virus de l'herpès. Il est également essentiel de rechercher une ischémie hépatique causée par un dysfonctionnement cardiaque ou une hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées ou les individus présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Une obstruction biliaire doit également être exclue par échographie ou d'autres tests appropriés, car les transaminases peuvent

augmenter jusqu'à plus de 10 fois la normale pendant la migration de la lithiase, imitant ainsi une maladie hépatique aiguë. Une hépatite ou une cholangite auto-immune, ainsi que certaines hépatites bactériennes, qui peuvent simuler une hépatite aiguë, doivent être exclues. La maladie de Wilson et l'hépatite auto-immune de type 2 (présence d'anticorps anti-LKM2) doivent être recherchées chez les sujets jeunes. Les pathologies alcooliques, les hépatites chroniques virales ou auto-immunes et la stéatohépatite métabolique doivent être éliminées en cas de maladies chroniques ([Larrey, 2011](#)).

II.7.2.2. Critères positifs

Le tableau 1 présente les critères positifs pour les médicaments/xénobiotiques. Les anticorps dirigés contre des médicaments spécifiques, en particulier les anticorps anti-LKM2 ou anti-cytochrome 2C19 contre l'isoniazide, les anticorps anti-cytochrome P450 1A2 (dihydralazine) et les anticorps anti-uridine glucuronosyl transférase (UGT) contre la germandrée, sont des marqueurs diagnostiques utiles. La recherche de médicaments dans le sang ou les tissus peut également s'avérer utile, par exemple en cas de surdosage en paracétamol ou en vitamine A.

Bien que non concluants, les signes d'hypersensibilité constituent une justification solide non seulement d'une fonction pharmacologique, mais aussi d'un mécanisme immunoallergique. Enfin, une biopsie du foie peut aider au diagnostic si elle révèle la présence de dépôts de médicaments (vitamine A) ou de lésions évoquant une réaction médicamenteuse, telles qu'une stéatose micro vésiculaire, une infiltration éosinophile ou des lésions centro-lobulaires, ou toutes ces caractéristiques ([Larrey, 2011](#)).

II.7.2.3. Évaluation de la relation de causalité

Le diagnostic est plus ou moins évident à l'issue de ces investigations. Dans de rares cas, le diagnostic est très probable : surdosage massif, par exemple de paracétamol ; rechute à la suite d'une réadministration accidentelle d'un médicament ; il existe des caractères spécifiques d'hépatite liée à un médicament (Tab.II.3).

Dans la plupart des cas, le diagnostic est compatible : l'atteinte hépatique n'est pas spécifique. Cependant, les antécédents sont très évocateurs d'une origine médicamenteuse, et d'autres causes de lésions hépatiques peuvent être exclues.

Le diagnostic est souvent remis en question : dans ce scénario, l'atteinte hépatique n'est pas spécifique ; il y a un manque d'informations concernant la chronologie ou la suppression de critères diagnostiques. Il faut souligner que l'hépatite fulminante est souvent placée dans cette catégorie car il est impossible d'analyser l'ensemble de l'évolution, en particulier la récupération

après le sevrage de la drogue. Le RUCAM est très efficace dans ce scénario pour compenser l'exigence chronologique.

Lorsqu'il existe une autre cause démontrable (par exemple, une infection virale) ; lorsque la chronologie est incohérente, en particulier lorsque le traitement a été commencé alors que les symptômes étaient déjà présents ; ou lorsqu'il y a un délai de plus de 15 jours entre la fin du traitement et l'apparition des lésions hépatiques. Il existe cependant deux exceptions. Une hépatite peut apparaître trois semaines après l'exposition initiale à l'halothane et à ses composés. De même, les lésions hépatiques dues à l'acide clavulanique et à l'amoxicilline sont fréquentes 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement ([Larrey, 2002a](#)).

II.7.3. Principales difficultés diagnostiques

Elles sont particulièrement cruciales dans le cas de nombreuses prescriptions à des patients souffrant de troubles qui peuvent eux-mêmes entraîner des problèmes hépatiques (Voir Tab.II.2). Les antirétroviraux administrés aux personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en sont un bon exemple ([Kaplowitz & Delve, 2007](#)). L'utilisation croissante d'Internet pour les achats peut constituer un défi supplémentaire ([Cantrell, 2005](#)).

Tableau II.2. Les principaux problèmes liés à l'analyse de l'imputabilité des médicaments et autres xénobiotiques ([Stickel et al., 2005](#)).

<p align="center">Communes aux médicaments et autres xénobiotiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●Maladie donnant lieu à la prescription pouvant elle-même entraîner des anomalies hépatiques (infections). ●Hépatites fulminantes. ●Manifestations cliniques sans spécificité. ●Prescriptions médicamenteuses difficiles à analyser : information oubliée (personnes âgées). ●Prise simultanée de plusieurs médicaments hépatotoxiques. ●Nouveaux médicaments. ●Produits réputés inoffensifs (phytothérapie).
	<ul style="list-style-type: none"> ●Automédication très fréquente.

<p>Spécifiques aux herbes médicinales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Réputation d'innocuité. ● Prescription/utilisation inconnue du médecin traitant/organismes de remboursement. ● Préparations contenant de nombreuses plantes. ● Vente par internet.
<p>Spécifiques aux agents chimiques et environnementaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Exposition intermittente et de degré variable. ● Exposition ignorée par le patient. ● Exposition accidentelle. ● Interaction entre agents chimiques, entre agents chimiques et médicaments. ● Modes de contamination très divers : oral, percutané, par inhalation. ● Décalage temporel important entre exposition et constatation de l'atteinte hépatique.

II.7.4. Biopsie hépatique

Une biopsie du foie n'est presque jamais bénéfique. Elle est néanmoins indiquée dans les cas suivants ([Larrey, 2002a](#)) :

- pour éliminer des causes non médicamenteuses ;
- pour mettre en évidence des lésions évocatrices d'une cause pharmacologique lorsqu'elle est connue ;
- pour identifier des lésions lorsque des médicaments dont l'hépatotoxicité est inconnue sont impliqués ;

Tableau II.3. Critères diagnostiques (Larrey, 2002a).

<p style="text-align: center;">Critères chronologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Intervalle entre le commencement du traitement et le début de l'hépatite : 1 semaine à 3 mois. ● Régression des anomalies hépatiques à l'arrêt du traitement. ● Réapparition de troubles hépatiques à la suite d'une réadministration involontaire de la substance en cause.
<p style="text-align: center;">Critères cliniques</p>	<p><u>Élimination d'autres causes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Antécédents de maladies hépatiques ou biliaires. ● Alcoolisme aigu/chronique. ● Hépatite virale (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, CMV, virus d'Epstein-Barr, virus herpétique). ● Hépatite ou cholangite auto-immune ● Ischémie/congestion hépatique. ● Maladie de Wilson. ● Obstruction biliaire. <p><u>Critères cliniques positifs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Âge supérieur à 50 ans. ● Ingestion de nombreux médicaments. ● Dosage de médicament dans le sang : paracétamol, vitamine A. ● Ingestion d'un agent hépatotoxique connu. ● Autoanticorps spécifiques : anticorps anti-M6, anti-LKM2, anti-CYP 1A2, anti-UGT. <p>Biopsie hépatique :</p>

	Dépôt de médicament (vitamine A), stéatose microvésiculaire, infiltration éosinophile, nécrose centro lobulaire.
--	--

II.8. Les médicaments induisant une hépatotoxicité

II.8.1. Paracétamol

Le paracétamol est un médicament analgésique et antipyrétique largement utilisé et connu pour provoquer un effet dépendant de la dose ([Cover *et al.*, 2006](#)). Le métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) se lie de manière covalente aux protéines ([Vermeulen *et al.*, 1992](#)). La formation de conjugués paracétamol-glutathion peut entraîner des lésions et des nécroses hépatocytaires irréversibles par divers mécanismes ([Graham *et al.*, 2005](#)). La liaison du NAPQI aux groupes sulfhydriles du glutathion (GSH) entraîne une diminution de la capacité antioxydante hépatique et des dommages oxydatifs de nombreux composants cellulaires ([Muruges *et al.*, 2005](#)), ce qui aboutit finalement à la nécrose, à la mort cellulaire et à la libération de motifs moléculaires associés aux dommages des neutrophiles (DAMPs) ([Sundari *et al.*, 2013](#)). Ces DAMPs conduisent à une production accrue de cytokines (TNF- / IFN c/chemokines) et de facteur d'activation des plaquettes (PAF) qui sont des médiateurs intracellulaires putatifs et largement responsables de l'hépatotoxicité du paracétamol ([Liu *et al.*, 2006](#)).

II.8.1.1. Effet du paracétamol pendant la grossesse

Dans le modèle expérimental de la souris et dans les embryons cultivés au stade de deux cellules, il a été établi que la diminution des niveaux de GSH dans le foie maternel, mais pas dans les ovaires et les embryons, est due à l'administration de doses hépatotoxiques de paracétamol ([Laub *et al.*, 2000](#)). L'induction d'une hépatotoxicité par l'administration intrapéritonéale de paracétamol (300-400 mg/kg) a été établie chez des souris gravides qui ont montré une augmentation des activités des transaminases sériques ainsi qu'une incidence plus élevée de la nécrose hépatique et de la mortalité. En outre, on a observé une accélération de la formation de GSH dans le foie, surtout chez les souris enceintes ([Thiele *et al.*, 2013](#)). Un tel effet a été attribué aux niveaux élevés d'œstradiol pendant la grossesse, qui est connu pour activer le récepteur constitutif de l'androstane (CAR) ([Koh *et al.*, 2012](#)). Il a été démontré que ce récepteur renforce l'activité promotrice de diverses isoenzymes CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4 impliquées dans le métabolisme du paracétamol ([Zhang *et al.*, 2002](#)).

II.8.2. Azathioprine

L'azathioprine est un promédicament de la mercaptopurine et est utilisée cliniquement pour la prévention du rejet des tissus ainsi que dans le traitement des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde sévère réfractaire, le lupus érythémateux disséminé, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin ([Etchevers et al., 2008](#)). Cependant, malgré tous ces effets bénéfiques, son potentiel thérapeutique est limité en raison d'effets indésirables sur le foie et la moelle osseuse ([Petit et al., 2008](#)). Le mécanisme de toxicité de l'AZP pour les hépatocytes comprend l'épuisement du GSH dû à la formation de radicaux libres conduisant à des lésions mitochondriales, à l'épuisement de l'ATP et finalement à la mort cellulaire par nécrose ([El-Beshbishy et al., 2011](#)).

II.8.3. Doxorubicine

Le Dox, médicament anticancéreux à base d'anthracycline, est utilisé dans la chimiothérapie du cancer en raison de son efficacité thérapeutique sur un large spectre de tumeurs malignes telles que les sarcomes, les carcinomes, les neuroblastomes et les cancers hématologiques ([Young et al., 1981](#)). Malgré son utilisation clinique répandue, les effets secondaires de la doxa, à savoir la cardiotoxicité, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité, constituent une préoccupation majeure. Le Dox subit une réduction d'un seul électron par une activation métabolique causée par la NADPH réductase (CYP2B1) ou d'autres enzymes contenant de la flavine dans les microsomes pour former des radicaux libres doxsemiquinone ([Henninger et al., 2012](#)). En présence d'oxygène moléculaire, la doxsemiquinone réduit rapidement l'oxygène en superoxyde pour former des anions superoxydes. En présence d'oxygène moléculaire, la doxsemiquinone réduit rapidement l'oxygène en superoxyde pour former des anions superoxydes. Ainsi, le Dox épuise le statut des enzymes antioxydantes et sa toxicité a été attribuée à ses métabolites actifs (doxsemiquinone) ([Jadhav et al., 2013](#)).

II.8.4. Cyclosporine-A

La cyclosporine-A est un médicament immunosuppresseur utilisé en clinique pour la prévention du rejet de greffe et des maladies auto-immunes ([Borel et al., 1996](#)). La Cs-A, par la régulation de la transcription des gènes, inhibe la production des récepteurs IL-1 et IL-2 et inhibe également l'interaction entre les cellules T et les macrophages ainsi que les réponses des cellules T, y compris la fonction dépendante des cellules T et la fonction cellulaire ([Mattila et al., 1990](#)). Cependant, son utilisation clinique et expérimentale est limitée en raison de sa néphrotoxicité ([Rezzani, 2004](#)), de sa cardiotoxicité ([Miller, 2002](#)), de son hypertension (Bennett et Porter, 1988) et de son hépatotoxicité ([Lorber et al., 1987](#)). Les mécanismes des lésions hépatiques induites par le Cs-A seraient dus à la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène

(ROS) qui épuisent les antioxydants, à savoir le glutathion, la catalase, la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase, et provoquent finalement un stress oxydatif ([Böhmer et al., 2011](#)).

II.8.5. Médicament antituberculeux

L'hydrazide d'acide iso nicotinique (Isoniazide) est principalement métabolisé dans le foie par l'enzyme microsomale CYP2E1 par acylation. Le principal métabolite, la N-hydroxy-acétyl hydrazine, subit une déshydratation supplémentaire pour former l'acétyldiazine, un métabolite toxique. Cette molécule se décompose en ion acétyl-onium réactif, en radical acétyle et en cétène. Ces métabolites se lient de manière covalente aux macromolécules hépatiques et provoquent des lésions hépatiques ([Saad et al., 2010](#)).

Rifampicine : La rifampicine est l'un des médicaments antituberculeux efficaces et cliniquement utilisés. Elle est bien absorbée par l'estomac et métabolisée dans le foie en désacétyl rifampicine par désacétylation ([Jamis-Dow et al., 1997](#)) qui est ensuite hydrolysée en 3-formyl rifampicine ([Acocella, 1978](#)). La 3-formyl rifampicine est responsable de lésions hépatocellulaires ([Huang et al., 2003](#)). En outre, elle est connue pour potentialiser l'hépatotoxicité d'autres médicaments antituberculeux par l'activation du CYP3A et d'autres ([Menzies et al., 2004](#)). La rifampicine est un puissant inducteur de plusieurs voies enzymatiques métaboliques dans le système CYP3A4 via le récepteur prégénane X (PXR) des hépatocytes ([Burk et al., 2004](#)).

II.8.6. Cisplatine

Le cisplatine est un médicament chimio thérapeutique à base de platine couramment utilisé pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes chez l'homme. Diverses études ont confirmé que le CP induit la formation de ROS, responsables d'effets secondaires potentiellement mortels tels que la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et la neurotoxicité ([Naqshbandi et al., 2012](#)). La CP pénètre dans la cellule par transport actif et ses ligands chlorés sont échangés en formant des espèces aquatiques qui réagissent avec des sites nucléophiles dans les macromolécules cellulaires (ADN), y compris des molécules de sulfhydryle qui séquestrent la CP et l'éliminent de la cellule ([Brabec & Kasparkova, 2005](#)) (Brabec et Kasparkova, 2005). Cela suggère donc clairement que les défauts induits dans les mitochondries par les dommages oxydatifs semblent jouer un rôle central dans l'apoptose induite par les CP ([Özyurt et al., 2006](#)).

Chapitre III :

Utilisation Des Plantes Contre

l'Hépatotoxicité

Médicamenteuse

Chapitre III. Utilisation Des Plantes Contre l'Hépatotoxicité Médicamenteuse

III.1. La Phytothérapie

Les maladies du foie sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon les estimations de l'OMS, environ 500 millions de personnes vivent avec une hépatite chronique, entraînant la mort de plus d'un million de personnes par année. Les plantes médicinales constituent une source vitale de nouveaux composés potentiellement utiles pour le développement d'une thérapie efficace contre les problèmes hépatiques. En outre, les produits à base de plantes présentent l'avantage d'être plus abordables et plus acceptables, d'être plus compatibles avec le corps humain, d'avoir des effets secondaires minimes et d'être plus faciles à stocker. Dans cette revue, nous avons tenté de résumer les données scientifiques publiées sur les plantes hépatoprotectrices utilisées dans la médecine traditionnelle. Les informations comprennent les utilisations médicinales des plantes, le profil ethnopharmacologique, le mécanisme d'action possible, les constituants chimiques et les données de toxicité. Des études scientifiques approfondies sur la sécurité et l'efficacité de ces plantes peuvent revitaliser le traitement des maladies du foie ([Al-Asmari et al., 2014](#)).

III.1.1. Les types de la phytothérapie

Il existe différents types de phytothérapie :

- **La gemmothérapie** (bourgeons) ;
- **La phytothérapie** (plantes entières ou portions de plantes, comme les tisanes) ;
- **L'aromathérapie** (huiles essentielles ou essences) ;

Les plantes sont incroyablement complexes sur le plan chimique, quelles que soient les parties et les formes sous lesquelles elles sont employées. On pense qu'elles contiennent des milliers d'ingrédients distincts, mais seul un petit nombre d'entre eux (ou parfois un seul) est responsable de leurs effets thérapeutiques ou dangereux ([Hostettmann et al., 1998](#)). Il est essentiel de connaître les composants actifs des plantes médicinales pour étudier leur efficacité, leurs mécanismes d'action et, bien sûr, leurs éventuelles conséquences négatives sur la santé humaine.

III.2. Les plantes médicinales

Depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours, les plantes médicinales sont utilisées pour traiter différentes maladies. En 2500 avant J.-C., l'empereur Shen Nung circa a écrit un livre chinois intitulé "Pen T'Sao", qui contient 365 médicaments à base de plantes médicinales. Certaines plantes médicinales de ce livre, telles que l'éphédra (éphédrine, pseudoéphédrine et méthyl-

éphédrine) et l'écorce de cannelle (cinnamaldéhyde, camphre et eugénol), sont utilisées de nos jours. En 1550 avant J.-C., Circa a écrit un livre intitulé "Ebers Papyrus" qui présente 700 espèces de plantes utilisées à des fins thérapeutiques ([Sarin et al., 2016](#)). Les chercheurs ont confirmé dans leurs recherches que les médicaments à base de plantes sont utilisés pour les différentes affections du foie ([Stickel & Schuppan, 2007](#); [Zhang et al., 2013](#)). Les propriétés pharmacologiques du *Silybum Marianum* sont des effets antioxydants, anti-inflammatoires, anti-lipides peroxydés, immunomodulateurs, antifibrotiques et régénérateurs du foie. Il est utilisé dans les cas d'hépatite toxique, de cirrhose, de stéatose hépatique, d'hépatite virale, de toxicité des radiations et de lésions ischémiques du foie. *Picrorhiza Kurroa* a également de bons effets sur les maladies du foie ([Petrovska, 2012](#)). Les herboristes du monde entier utilisent différentes plantes médicinales pour la prévention et le traitement des maladies du foie ([Bhawna & Kumar, 2009](#)). De nombreuses plantes (Tab. III.1) et (Tab. III.2) ont des effets hépatoprotecteurs, tandis qu'un grand nombre de plantes sont censées avoir des propriétés curatives pour le foie, d'après diverses recherches scientifiques ([Scott, 1998](#); [Shaik et al., 2012](#)).

Tableau III.1. L'étude actuelle montre l'examen systématique des plantes médicinales ayant des effets hépatoprotecteurs dans divers solvants (méthanol, éthanol et aqueux), et est présentée sous forme de tableau comme suit.

Nom de la Plante	Nom de famille	Agents induisant une hépatotoxicité	Extraction	Description des marqueurs biochimiques et des paramètres histopathologiques
<i>Phyllanthus niruri</i> (Hussain et al., 2021).	Euphorbiaceae	Paracétamol	Extrait d'éthanol 50% et éther de pétrole	Les taux sériques de SGOT, SGPT, SALP et γ -glutamyltransférase (GGT) ont diminué après l'utilisation de l'extrait de <i>Phyllanthus niruri</i> avec la récupération des effets histopathologiques du foie dus au paracétamol.
<i>Juncus subulatus</i> (Abdel-Razik et al., 2009).	Juncaceae	Paracétamol (PCM) (C ₈ H ₉ NO ₂)	70% de Méthanol	Enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP), taux d'albumine totale et de protéines, cholestérol sérique, triglycérides, oxyde

				nitrique (NO), malondialdhyde (MDA).
<i>Alocasia indica</i> <i>linn</i> (Hussain et al., 2021).	Araceae	Acétaminophène (PCM)	Hydroalcoolique	L'extrait d' <i>alocasia indica</i> Linn diminue les enzymes transaminases sériques ainsi que l'ALP et la bilirubine totale.
<i>Embelia ribes</i> (Tabassum & Agrawal, 2003).	Myrsinaceae	Paracétamol	L'eau	Les enzymes élevées telles que SGPT, SGOT, ALP, la bilirubine totale (TB) causées par la toxicité du paracétamol reviennent à un niveau normal. L'étude pertinente montre une activité hépatoprotectrice.
<i>Orthosiphon stamineus</i> (WHO, 1993).	Lamiaceae	Acétaminophène	Méthanol	Transaminase aspartate, ALT et phosphatase alcaline
<i>Cassia fistula</i> (Chaudhari et al., 2009).	Fabacées OR Leguminosae	Paracétamol	Méthanol	Bilirubine sérique, ALP SGOT et SGPT
<i>Orthosiphon stamineus</i> (Hussain et al., 2021).	Labiées/ Lamiacea	Paracétamol	Méthanol	Peroxydes lipidiques, ALP, SGPT et SGOT.

Tableau III.2. Plantes médicinales ayant un effet sur l'hépatotoxicité induite par les médicaments anticancéreux.

Plantes	Médicament contre le cancer /induisant l'hépatotoxicité	Conception de l'étude	Type d'administration	Principaux Effets ou mécanismes
<i>Phyllanthus fraternus</i> (Kumari & Setty, 2012).	Cisplatine et cyclophosphamide	Expérimental (in vivo)	Extrait aqueux	Effet protecteur contre le dysfonctionnement mitochondrial induit par l'administration conjointe de cisplatine et de cyclophosphamide, sans modification significative de la bioénergétique de la membrane mitochondriale.
<i>Foeniculum vulgare</i> (Sheweita et al., 2016).	Cyclophosphamide	Expérimental (in vivo)	Huiles essentielles	Restauration des enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GR, GST et GPx)
<i>Morus nigra</i> (Tag, 2015).	Méthotrexate	Expérimental (in vivo)	Extrait éthanolique	Réduction de l'activité de l'AST, de l'ALT, de l'ALP et de la LDH
<i>Antrodia cinnamomea</i> (Huang et al., 2015).	Cisplatine	Expérimental (in vivo)	Extrait aqueux	Réduction de l'inflammation hépatique et de la mort cellulaire induites par le cisplatine.
<i>Marrubium vulgare</i> (Ettaya et al., 2016).	Cyclophosphamide	Expérimental (in vivo)	Extrait aqueux	Inhibition de la peroxydation des lipides et augmentation du système de défense enzymatique (SOD, CAT, GPx) contre le stress oxydatif.

III.3. Exemples des plantes hépatoprotectrices

III.3.1. *Rhantherium Suaveolens*

Dans un modèle d'hépatotoxicité induite par l'acide valproïque (VPA) chez des souris enceintes, les effets hépatoprotecteurs et antioxydants d'un extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* et de la vitamine E ont été étudiés. Une injection intrapéritonéale de 300 mg/kg de VPA entraîne une atteinte hépatique qui se traduit par une augmentation marquée des taux de transaminases hépatiques dans le sang. Des souris prétraitées avec 100 mg/kg de vitamine E et 100 mg/kg d'extrait de butanol sont protégées contre le stress oxydatif causé par le VPA, ce qui prévient les lésions hépatiques. Les propriétés antioxydantes et hépatoprotectrices des composants polyphénoliques de *Rhantherium suaveolens* semblent être à l'origine de l'impact de l'extrait butanolique ([Amrani et al., 2014](#)).

III.3.2. *Salanum Nigrum*

Une plante herbacée vivace appelée *Salanum nigrum* est fréquemment utilisée dans la médecine traditionnelle en raison de ses caractéristiques anti-inflammatoires, anti-ulcérogènes et antioxydantes. Il a été démontré que l'extrait aqueux de *S. nigrum* a un effet hépatoprotecteur in vitro et in vivo contre la toxicité induite par l'éthanol dans des expériences expérimentales utilisant un modèle de souris à qui l'on a administré de l'éthanol. Les résultats démontrent que le traitement par cette plante des lésions hépatiques induites par l'éthanol peut préserver l'intégrité des hépatocytes et réduire la production de GSTA1 (glutathion S-transférase alpha1) par le foie ([Liu et al., 2016](#)).

III.3.3. *Curcuma longa*

En utilisant des hépatocytes de rats en culture, ([Hikino, 1985](#)) a montré l'action protectrice du *Curcuma longa* contre la cytotoxicité induite par le CCl₄, l'o-galactosamine, le peroxyde et l'ionophore. Dans d'autres études ([Kiso et al., 1983](#)) ont confirmé ces résultats en suivant le GOT et le GPT dans des hépatocytes de rats en culture. Ils ont constaté que la curcumine (1 mg/ml) réduisait la GOT induite par le CCl₄ à 53 % et la GPT à 20 % du contrôle. L'augmentation de la GPT induite par l'o-galactosamine était réduite à 44 % du contrôle. Le p-coumaroyl (feruloyl) méthane et le di-p-coumaroyl méthane, deux analogues des curcumoïdes, ont montré une activité similaire.

III.4. Les substances hépatoprotectrices

III.4.1. L'acide ursolique et l'acide oléanolique

L'acide oléanolique et l'acide ursolique sont des composés triterpénoïdes largement présents dans les aliments, les herbes médicinales et d'autres plantes. L'acide oléanolique et l'acide ursolique protègent efficacement les animaux de laboratoire contre les lésions hépatiques induites par des produits chimiques. L'acide oléanolique a été commercialisé en Chine comme médicament oral contre les troubles hépatiques chez l'homme. Le mécanisme de l'hépatoprotection par ces deux composés peut impliquer l'inhibition de l'activation du toxique et le renforcement des systèmes de défense de l'organisme ([Liu, 1995](#)).

III.4.1.1. Effets hépatoprotecteurs

L'acide ursolique, l'isomère de l'acide oléanolique, a également été identifié comme un composant hépatoprotecteur actif dans la préparation de *Sambucus Chinesis* Lindl. ([Ma et al., 1986](#)), *Solanum incanum* L. ([Lin et al., 1988](#)), *Tripterospermum taiwanense* ([Gan & Lin, 1988](#)) et *Eucalyptus hybrides* ([Shukla et al., 1992](#)). Outre sa protection contre les lésions hépatiques induites par le CCl₄, l'acide ursolique protège également contre les lésions hépatiques induites par la D-galactosamine chez les rats et prévient la cholestase induite par l'acétaminophène ([Shukla et al., 1992](#)). En comparaison, l'acide ursolique est encore plus puissant que l'acide oléanolique pour réduire les lésions hépatiques induites chimiquement chez les souris ([Liu et al., 1994](#)).

L'acide oléanolique protège contre l'hépatotoxicité produite non seulement par le CCl₄ mais aussi par l'acétaminophène, le cadmium, le bromobenzène, la phalloïdine, le thioacétamide, le furosémide, la colchicine et la D-galactosamine plus l'endotoxine. Cependant, il est inefficace pour diminuer l'hépatotoxicité produite par l'alcool allylique, la diméthylnitrosamine, l' α -amanitine et le chloroforme ([Liu et al., 1995](#)). Les profils hépatoprotecteurs indiquent que l'acide oléanolique protège de nombreux hépatotoxiques, mais pas tous, et suggèrent que de multiples mécanismes peuvent être impliqués dans l'effet hépatoprotecteur de l'acide oléanolique. Dans les cultures d'hépatocytes primaires de rat, l'acide oléanolique diminue également la cytotoxicité produite par le CCl₄ et la D-galactosamine ([Hikino et al., 1984](#)).

III.4.2. Les antioxydants

Mécanismes de défense antioxydants :

Un antioxydant est une molécule capable de "neutraliser" l'oxydation des ERO avant qu'ils ne réagissent avec les biomolécules cellulaires et ne modifient leur structure ou leur fonction ([Salvayre et al., 2016](#); [Siekmeier et al., 2007](#)). La défense antioxydante a deux niveaux :

❖ Mécanisme de défense primaire :

Ce mécanisme de défense inhibe directement les dommages oxydatifs en piégeant les radicaux libres avant qu'ils ne puissent endommager les biomolécules intracellulaires. Les enzymes endogènes jouent un rôle important dans cette étape ([Curtin et al., 2002](#); [Goszcz et al., 2015](#); [Martinez-Cayuela, 1995](#)).

La superoxyde dismutase (SOD) convertit le radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

Le H₂O₂ est ensuite transformé par les enzymes catalase et glutathion peroxydase (GPx) en eau et en oxygène moléculaire.

La glutathion peroxydase est une enzyme qui catalyse la réduction de H₂O₂ en eau en utilisant le glutathion (GSH).

Le disulfure de glutathion (GSSG) est réduit en GSH par la GSH réductase.

❖ Mécanisme de défense secondaire (défense par rupture de chaîne) :

La vitamine C, la vitamine E et l'acide urique piègent les radicaux libres dans le cadre du système de défense secondaire. En outre, les enzymes nucléaires qui participent à la réparation de l'ADN peuvent être considérées comme un système de défense secondaire contre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres de l'oxygène ([Goszcz et al., 2015](#); [Martinez-Cayuela, 1995](#)).

Globalement, les antioxydants peuvent être classés en deux catégories : Les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques. Les antioxydants enzymatiques endogènes comprennent la superoxyde drffcismutase (SOD), la catalase (Cat), la glutathion peroxydase (GPx) et la thiorédoxine réductase (TrxR) ([Goszcz et al., 2015](#); [Kalyanaraman, 2013](#); [Lubrano & Balzan, 2015](#); [Salvayre et al., 2016](#)).

Les antioxydants non enzymatiques comprennent le glutathion (GSH), l'acide urique, la bilirubine, la coenzyme Q (CoQ)/CoQH₂) et l'acide lipoïque ([Rahman et al., 2005](#)). Des exemples d'antioxydants non enzymatiques exogènes sont représentés par l' α -tocophérol (vitamine E), l'acide ascorbique (vitamine C), les vitamines B, les caroténoïdes et les polyphénols ([Goszcz et al., 2015](#)).

III.4.2.1. Antioxydants enzymatiques endogènes

- **Superoxyde Dismutase (SOD) :**

La superoxyde dismutase neutralise le superoxyde, empêchant ainsi la formation de peroxy-nitrite et la réduction des ions des métaux de transition ([Malekmohammad et al., 2019](#)). La SOD catalyse le radical anion superoxyde pour produire du H₂O₂ et de l'O₂.

- **Catalase (CAT) :**

La catalase existe dans les peroxysomes et convertit le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) formé par la dismutation du superoxyde en H₂O ([Kirkman & Gaetani, 2007](#); [Malekmohammad et al., 2019](#); [Niki, 2004](#); [Shi et al., 2004](#)).

- **Glutathion peroxydase (GPx) :**

La GPx est une enzyme sélénocystéine qui réduit les peroxydes, en particulier les hydroperoxydes lipidiques, en alcools correspondants ([Malekmohammad et al., 2019](#)).

III.4.2.2. Antioxydants exogènes non enzymatiques

- **Vitamine E :**

Les tocophérols, qui ont un noyau chromanol et une chaîne latérale saturée de 16 atomes de carbone, et les tocotriénols, qui diffèrent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur cette chaîne latérale, sont deux isomères qui relèvent de ce nom générique. Deux isomères du tocophérol, l' α - et le γ -tocophérol, sont particulièrement intéressants d'un point de vue biologique. En réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO \cdot) pour créer un radical tocophéryle et en inhibant la propagation de la peroxydation lipidique, ils jouent un rôle protecteur dans les membranes riches en acides gras polyinsaturés grâce à leur caractère hydrophobe ([Haleng et al., 2007](#)).

- **Vitamine C :**

La vitamine C (ascorbate) est un antioxydant soluble dans l'eau et omniprésent ([Lönn et al., 2012](#); [Mashima et al., 2001](#)), qui a la capacité de piéger les radicaux peroxydes et les HOCl ([Lönn et al., 2012](#); [Siekmeier et al., 2007](#)), assurant ainsi la stabilité de la membrane cellulaire. Les fruits et les légumes, en particulier les agrumes, le kiwi, le cantaloup, la mangue, les fraises et les poivrons, sont de riches sources de vitamine C ([Goszcz et al., 2015](#)). Il recycle également d'autres antioxydants endogènes, tels que la vitamine E ([Kagan et al., 1992](#)), décourage l'agrégation et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium ([Goszcz et al., 2015](#)), et élimine les ROS tels que le superoxyde, les radicaux hydroxyles, les radicaux peroxydes et de nombreux non-radicaux, tels que les agents nitrosants et l'acide chlorhydrique ([Goszcz et al., 2015](#)).

- **Les polyphénols :**

Ils appartiennent à une grande famille d'antioxydants présents dans les plantes. La plus grande source de polyphénols dans l'alimentation est constituée par les fruits, les légumes et les céréales venant en deuxième position et apportant environ 1 g de polyphénols par jour. On les trouve dans le vin rouge et les fruits rouges sous forme d'anthocyanes, dans les agrumes et l'huile de lin sous forme de flavonoïdes, et dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes sous forme d'épicatéchine. Dans l'ensemble, ils sont des chélateurs très efficaces des métaux de transition comme le fer et le cuivre et d'excellents piègeurs d'EOA ([Haleng et al., 2007](#)).

III.5. L'espèce *Silybum marianum* (L.) Gaertn

Le *Silybum marianum* est une plante médicinale dont l'histoire thérapeutique remonte à 2000 ans et qui était utilisée comme médicament hépatoprotecteur pour traiter la jaunisse et l'hypertrophie du foie et de la rate. À l'origine, *Silybum marianum* était originaire d'Asie et d'Europe du Sud, mais on le trouve aujourd'hui dans le monde entier ([Sewell & Rafieian-Kopaei, 2014](#)). La Food & Drug Administration en Allemagne a proposé cette plante médicinale pour traiter les digestifs, l'intoxication et le foie alcoolique et comme médicament complémentaire pour traiter l'hypertrophie du foie.

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont démontré que le *Silybum marianum*, avec son activité antioxydante et d'autres propriétés protectrices du foie, est un agent hépatoprotecteur unique. La Silymarine est le principal composant du *Silybum marianum* documenté comme étant hautement hépatoprotecteur. Elle a été utilisée pour le traitement de nombreux troubles hépatiques caractérisés par une déficience fonctionnelle ou une nécrose dégénérative. Bien que ses mécanismes d'action ne soient pas entièrement compris, il semble qu'il agisse de différentes manières, notamment par des activités antioxydantes et anti-inflammatoires, par la perméabilité des cellules et par l'élimination des toxines. Antioxydantes et anti-inflammatoires, régulateur de la perméabilité cellulaire et stabilisateur de membrane, stimulant la régénération du foie et inhibant le dépôt de fibres de collagène, qui peut conduire à la cirrhose. Le *Silybum marianum* et son principal flavonoïde, la silymarine, sont des antidotes efficaces et bien tolérés contre les hépatotoxiques, en particulier les médicaments psychotropes et les agents toxiques produits par l'*Amanita phalloïde* ([Jayaraj et al., 2007](#)).

La plupart des données documentées sur le *Silybum marianum* concernent les troubles hépatiques ; cependant, il a des propriétés bénéfiques sur une grande variété d'autres troubles tels que l'activité hypoglycémique et la réduction de la résistance à l'insuline chez les patients atteints

de diabète de type 2 et de ses complications ([Brodiewicz & Gryniewicz, 2012](#); [Wu et al., 2011](#)).

La silymarine est également capable de protéger les reins contre les agents néphrotoxiques. Les effets hépatoprotecteurs du *Silybum marianum* ont été bien documentés. Cependant, des recherches récentes l'ont considéré comme une clé pour toutes les maladies. Il est également utilisé comme remède alimentaire.

III.5.1. Histoire du chardon-marie

Silybum marianum (L.) Gaernt. (= *Cardus marianum* L.) est une plante annuelle à bisannuelle de la famille des *Asteraceae* qui peut atteindre 1,5 m ([Rambaldi et al., 2005](#)). "Silybum" est le nom que *Dioscoride* donnait aux chardons comestibles et "marianum" vient de la légende selon laquelle les veines blanches qui parcourent les feuilles de la plante sont dues à une goutte de lait de la *Vierge Marie*. Alors qu'elle cherchait un endroit pour allaiter l'enfant *Jésus* en quittant l'Égypte, Marie n'a pu trouver refuge que dans une charmille formée par les feuilles épineuses du chardon-marie ([Morazzoni & Bombardelli, 1995](#)). C'est de cette histoire qu'est née la croyance populaire selon laquelle cette plante était bonne pour les mères allaitantes. D'autres noms ont été attribués au chardon marial, au chardon de Marie, au chardon de Sainte-Marie, au chardon de Notre-Dame, au chardon sacré, au laitern, au chardon de la Sainte-Vierge, à la couronne du Christ, au chardon de la Vierge, au chardon de la guérison, au chardon panaché et à l'artichaut sauvage. *S. marianum* est originaire du sud de l'Europe, du sud de la Russie, de l'Asie mineure et du nord de l'Afrique et est naturalisé en Amérique du Nord et du Sud ainsi que dans le sud de l'Australie. La plante pousse dans un sol chaud et sec et fleurit en juillet-août. Le médicament brut est constitué de fruits obovoïdes (akènes) dont on a enlevé la pellicule argentée. Chaque fruit mesure environ 5-7 mm de long, jusqu'à 2-3 mm de large et 1,5 mm d'épaisseur, avec une enveloppe brillante, noire brunâtre à grisâtre, brune. La drogue commerciale provient principalement des sources cultivées, en partie d'Allemagne, mais surtout de Chine, d'Argentine, de Roumanie, de Hongrie et de quelques pays méditerranéens. Les fruits fraîchement moulus ont une odeur de cacao et un goût huileux et amer ([Capasso et al., 2003](#)). Chardon Marie est utilisée depuis l'époque des médecins et des herboristes de l'Antiquité pour traiter une série de troubles du foie et de la vésicule biliaire, notamment l'hépatite, la cirrhose et la jaunisse, et pour protéger le foie contre l'empoisonnement par des toxines chimiques et environnementales, notamment les morsures de serpent, les piqûres d'insectes, l'empoisonnement par les champignons et l'alcool ([Rambaldi et al., 2005](#)).

III.5.2. Origine

Le chardon-marie est originaire de la région méditerranéenne et est répandu en Europe centrale, en Asie centrale et occidentale, en Afrique du Nord, en Amérique du Nord et du Sud et dans le sud de l'Australie ([Libster, 2002](#)). La plante a été introduite en Amérique du Nord par les colons européens au cours du 19^{ème} siècle et est maintenant naturalisée aux États-Unis et en Amérique du Sud, en Australie, en Chine et en Europe centrale ([Das et al., 2008](#)).

III.5.3. Classification systématique

Classe : *Magnoliopsida* - Dicotylédones

Sous-classe : *Astérides*

Ordre : *Asterales*

Famille : *Asteraceae* - Famille des asters

Genre : *Silybum* Adans. - Chardon-Marie

Espèce : *Silybum marianum* (L.) Gaertn ([Cwalina-Ambroziak et al., 2012](#)).

Le chardon-marie est l'un des membres médicinaux les plus importants de la famille des astéracées. Le genre comprend deux espèces : *S. marianum* (L.) Gaertn, aux feuilles panachées, et *S. eburneum* Coss. Et Durieux, aux feuilles totalement vertes, mais les études génétiques de ces deux espèces ont montré qu'il ne s'agissait que de variantes ([Das et al., 2008](#); [Hetz et al., 1995](#)).

III.5.4. Botanique et description morphologique

Le *Silybum marianum* appartient à la famille des *Asteraceae* et porte plusieurs autres noms, notamment *Chardon marie*, *Chardon marial*, *Chardon de marie*, *Chardon de Sainte-Marie*, *Chardon béni*, *Chardon méditerranéen*, *Chardon panaché*, *Cardus marianus*, et *chardon écossais*. Le *Silybum marianum* a des feuilles brillantes de couleur vert pâle et des fleurs rouges à violettes avec des veines blanches. Dans les pays perses et arabes, il est appelé Mary thiqhal ([Simanek et al., 2000](#)).

Le *Silybum marianum* est une plante biennale, glabre, vert pâle, épineuse avec des tiges droites. Les feuilles de cette plante sont grandes et présentent des taches blanches autour des nervures. Elle possède plusieurs parties pennées comme des parties triangulaires-ovaires. *Silybum marianum* a des feuilles simples ou peu ramifiées ou relativement épaisses qui se terminent par une masse verte. Se terminent par une masse verte et des râteaux longitudinaux. Il pousse jusqu'à 200 cm de hauteur, avec une tige cotonneuse, de forme globalement conique. Forme conique. Ses feuilles sont oblongues à lancéolées et la tige est généralement creuse.

Le *Silybum marianum* est soit lobé, soit penné, avec des bords épineux et glabres, d'un vert brillant, avec des veines blanc laiteux (Fig. III.1). Les capitules de cette plante mesurent jusqu'à 12 cm de de long et de large, de couleur rouge-pourpre ([Simanek et al., 2000](#)).



Figure III.1. *S. marianum* ([Habán et al., 2015](#)).

III.5.5. Composition chimique

Les principaux composés de cette plante peuvent être divisés en deux groupes principaux : les composés flavonoïdes et les composés d'huile grasse. Les flavonolignanes sont les principaux ingrédients actifs de la SM, notamment la silybine, l'isosilybine et la silychristine ([Stolf et al., 2017](#)). Selon la pharmacopée chinoise, la quantité de silybine dans les plantes SM standardisées doit être $\geq 0,6$ %. En outre, la SM contient également des composés flavonoïdes, tels que la taxifoline, le dihydrokaempférol et la quercétine. L'huile grasse du SM se compose de phospholipides essentiels avec une teneur élevée en acides gras insaturés, tels que les acides oléique, linoléique (Fig.III.2) et palmitique ([Abouزيد et al., 2016](#)). Actuellement, la silymarine est largement utilisée comme extrait standardisé des graines de SM. La silymarine représente 70 à 80 % de l'extrait hydro-alcoolique de la plante et se compose de 40 à 65 % de silybine, de 20 à 45 % de silychristine et de silydianine, et de 10 à 20 % d'isosilybine. Selon la Pharmacopée européenne, la teneur nominale en silymarine de l'extrait sec raffiné et quantifié de SM se situe entre 30 et 65 % ([Csupor et al., 2016](#)). Selon la Pharmacopée Européenne et le United States National Formulary, les fruits matures de SM ne contiennent pas moins de 1,5 à 2 % de silymarine. Diverses approches visant à améliorer le rendement de la silymarine, telles que les

méthodes d'extraction et la biosynthèse, ont été étudiées. Pour obtenir des flavonolignanes, la farine de graines est généralement soumise à des lavages successifs à l'éther de pétrole pour éliminer les lipides, et les flavonolignanes sont ensuite extraits à l'éthanol. Une étude a montré que le prétraitement de la farine de graines de SM avec du H₂SO₄ et de la cellulase augmentait le rendement en silymarine par rapport à celui obtenu par prétraitement à l'éther de pétrole ([Subramaniam et al., 2008](#)). En outre, la méthode d'extraction au méthanol est une bonne méthode pour extraire la Silymarine ([Abouziid et al., 2016](#)). La biosynthèse des substances actives dans les tissus végétaux est fortement influencée par les conditions environnementales, et le stress de la sécheresse peut augmenter l'accumulation de silymarine dans les graines de Chardon-Marie ([Keshavarz et al., 2015](#)). La culture de tissus végétaux est une méthode potentielle pour la production continue et stable de silymarine. En outre, l'ajout de jasmonate de méthyle et d'éliciteur Ag⁺ augmente la production de silymarine dans les cultures de cellules SM traitées avec des β-cyclodextrines ([Ashtiani et al., 2010](#); [Belchi-Navarro et al., 2011](#)).

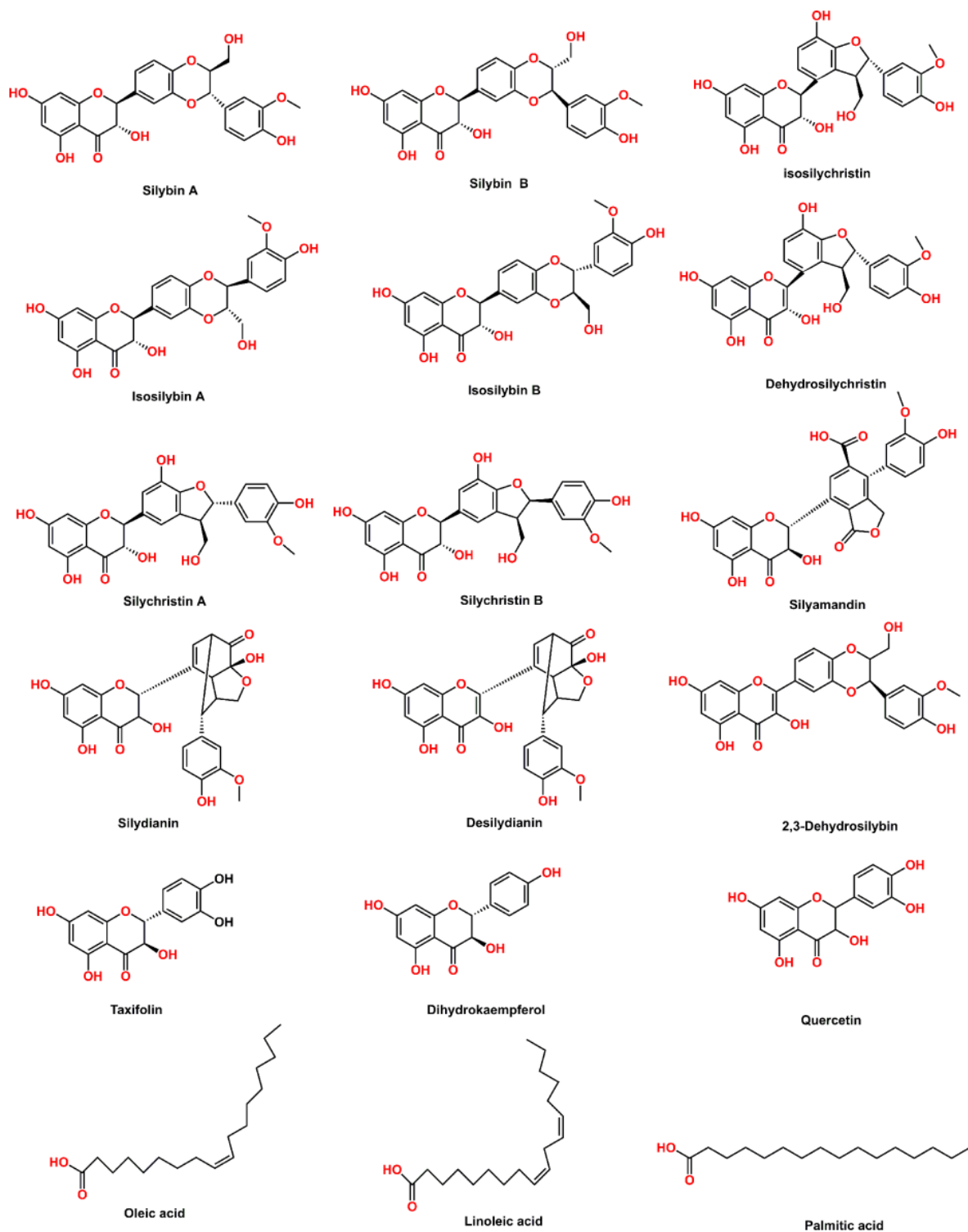


Figure III.2. Structures chimiques des composés isolés du *Silybum marianum* (Wang et al., 2020).

III.5.6. Propriétés pharmacologiques

Diverses utilisations traditionnelles de *S. marianum* ont motivé une série d'études expérimentales sur les propriétés pharmacologiques de la plante. Ces expériences ont tenté de démontrer les applications thérapeutiques de cette plante en tant que remède thérapeutique. Plusieurs études pharmacologiques ont été rapportées sur des extraits et des composés simples de *S. marianum*, telles que les propriétés hépatoprotectrices, anti-inflammatoires, antioxydantes ([Marmouzi et al., 2021](#)).

- **Propriétés antioxydantes**

Les propriétés antioxydantes du chardon-marie ont été évaluées en étudiant la capacité à réagir avec les ERO ou oxydants biologiques pertinents tels que le radical anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle (OH^-) et l'acide hypochloreux ($HOCl$) ([Kiruthiga et al., 2007](#)). ont montré que l'administration de silymarine augmente les activités des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), catalase, la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et la glutathion-S-transférase (GST), ainsi qu'une diminution des niveaux de malondialdéhyde (MDA), un marqueur de la peroxydation lipidique, dans les érythrocytes exposés à H_2O_2 ([Ramasamy & Agarwal, 2008](#)).

- **Activité anti-inflammatoire**

Les effets anti-inflammatoires de la silymarine sont liés à l'inhibition du facteur de transcription le facteur nucléaire- κB (NF- κB), qui régule et coordonne l'expression de divers gènes impliqués dans l'inflammation, la survie cellulaire, la différenciation et la croissance cellulaires ([Ramasamy & Agarwal, 2008](#)).

- **Activité hépatoprotectrice**

Le principal site d'action de la silymarine chez les mammifères est le foie ([Abenavoli et al., 2010](#)). En général, la silymarine est surtout connue pour ses effets antioxydants et chimioprotecteurs sur cet organe ([Loguercio et al., 2012](#); [Loguercio & Festi, 2011](#); [Post-White et al., 2007](#); [Trappoliere et al., 2009](#)), et elle est fréquemment prescrite et auto-prescrite en tant que médicament hépatoprotecteur supplémentaire et alternatif ([Testino et al., 2013](#)). Comme elle est efficace pour restaurer la fonction hépatique et régénérer les cellules du foie, la silymarine a été largement utilisée pour remédier à divers troubles hépatiques ([Dixit et al., 2007](#); [Govind, 2008](#); [Pradhan & Girish, 2006](#); [Tumová et al., 2010](#)), tels que la maladie alcoolique du foie, la stéatose hépatique non alcoolique, l'hépatite virale, les lésions hépatiques induites par les médicaments et l'empoisonnement par les champignons ([Abenavoli et al., 2018](#)), la stéatohépatite ([Milosevic et al., 2014](#)). Et la cirrhose ([Parés et al., 1998](#)). En ce qui concerne la fonction du foie en tant

qu'organe de détoxification, il a été démontré que la silymarine et les composés dérivés de la silymarine préservent le foie contre les dommages induits par les effets néfastes de divers xénobiotiques, tels que le tétrachlorure de carbone ([Lettéron et al., 1990](#)), la phalloïdine ([Vo et al., 2017](#)), l'alpha-amanitine ([Karimi et al., 2011](#)), l'acétaminophène ([Papackova et al., 2018](#)), l'éthanol ([Brandon-Warner et al., 2012](#)), et le médicament de chimiothérapie - la doxorubicine ([Patel et al., 2010](#)). Le mécanisme moléculaire sous-jacent de l'action hépatoprotectrice de la Silymarine est principalement attribué à sa capacité à piéger directement les radicaux libres produits au cours du métabolisme hépatique des substances toxiques susmentionnées ([Trouillas et al., 2008](#)). La silymarine exerce son activité hépatoprotectrice par des actions antivirales, anti-inflammatoires et immunomodulatrices dans les cellules hépatiques et immunitaires ([Morishima et al., 2010](#); [Polyak et al., 2007](#); [Wagoner et al., 2010](#)). Des études récentes ont montré que la silymarine est un traitement antiviral efficace contre le virus de l'hépatite C ([Wagoner et al., 2010](#)). Dans l'étude de ([Dehmlow et al., 1996](#)), l'inhibition sélective de la formation de leucotriènes par les cellules de Kupffer, induite par la silybine et responsable de la fonction hépatoprotectrice de la Silymarine, a été démontrée.

Conclusion

Conclusion

Les mécanismes qui sous-tendent l'hépatotoxicité des médicaments peuvent être assez complexes et, grâce aux progrès constants des connaissances biologiques, de nouvelles voies sont toujours explorées. Par exemple, le rôle de récepteurs nucléaires et de facteurs de transcription spécifiques dans la toxicité hépatique des médicaments (et des xénobiotiques) est en cours d'étude. Malheureusement, la recherche se concentre sur quelques composés "modèles", tels que le paracétamol, l'acide valproïque et l'halothane, pour lesquels beaucoup de travail reste à faire. D'autre part, les mécanismes d'hépatotoxicité de nombreux autres composés (névirapine, statines, irinotécan, méthotrexate, etc.) sont peu connus et devraient faire l'objet d'études futures. Grâce à la recherche clinique et expérimentale, la connaissance des nombreux facteurs qui peuvent augmenter le risque d'hépatotoxicité induite par les médicaments doit également être élargie. Une méthode pour tester des hypothèses intéressantes sur ces susceptibilités consiste à créer plusieurs lignées de souris génétiquement modifiées pour des gènes spécifiques d'intérêt. Enfin, compte tenu de l'augmentation inquiétante du nombre de personnes obèses dans de nombreux pays, il est essentiel de découvrir le plus rapidement possible quels médicaments peuvent être particulièrement dangereux dans le cadre de l'obésité et du diabète de type 2.

Cette étude pourrait avoir réduit le nombre de cas d'hépatotoxicité induite par les médicaments, qui peut être fatale dans certains cas.

La phytothérapie est l'un des domaines les plus anciens et les plus importants de la médecine. Plusieurs études ont confirmé la présence de produits végétaux contenant des composants pharmacologiquement actifs dans les extraits de plantes médicinales. Ces composants peuvent avoir diverses activités pharmacologiques sur le corps humain, y compris des antioxydants naturels. Des recherches récentes ont démontré que l'abondance du *Silybum marianum* en flavonolignanes, notamment en flavonoïdes et en silymarine, ainsi qu'en silibinine, qui joue un rôle antioxydant par sa capacité à piéger les radicaux libres, a un impact hépatoprotecteur.

Ce travail confirme et ouvre les pistes pour des études plus profondes sur les recherches liées à l'importance de la phytothérapie contre les troubles hépatiques.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- Abdel-Razik, A., Elshamy, A., Nassar, M., El-Kousy, S., & Hamdy, H. (2009). Chemical constituents and hepatoprotective activity of *Juncus subulatus*. *Revista Latinoamericana de Química*, 37(1), 70-84.
- Abenavoli, L., Capasso, R., Milic, N., & Capasso, F. (2010). Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res*, 24(10), 1423-1432. <https://doi.org/10.1002/ptr.3207>
- Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2202-2213.
- Abo, T., Watanabe, H., Iiai, T., Kimura, M., Ohtsuka, K., Sato, K., Ogawa, M., Hirahara, H., Hashimoto, S., & Sekikawa, H. (1994). Extrathymic pathways of T-cell differentiation in the liver and other organs. *International Reviews of Immunology*, 11(1), 61-102.
- Abouzid, Chen, McAlpine, James B, Friesen, J. B., & Pauli, G. F. (2016). *Silybum marianum* pericarp yields enhanced silymarin products. *Fitoterapia*, 112, 136-143.
- Acocella, G. (1978). Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinet*, 3(2), 108-127. <https://doi.org/10.2165/00003088-197803020-00002>
- Al-Asmari, A. K., Al-Elaiwi, A. M., Athar, M. T., Tariq, M., Al Eid, A., & Al-Asmary, S. M. (2014). A review of hepatoprotective plants used in Saudi traditional medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Alejandra, C., Paniagua, P., & Amariles. (2017). Hepatotoxicity by Drugs. In M. Ntambwe (Ed.), *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs* (pp. Ch. 5). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72005>
- Allen, S. (2002). The liver: anatomy, physiology, disease and treatment. *BIO4161, Human Anatomy & Physiology*, Northeastern University.
- Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug metabolism in the liver. *Clinics in liver disease*, 21(1), 1-20.
- Amrani, A., Benaissa, O., Boubekri, N., Zama, D., Biod, K., Beroal, N., Benayache, F., Benayache, S., & Bettuzzi, S. (2014). Effet hépatoprotecteur et antiradicalaire d'un extrait butanolique. *Phytothérapie*, 12, 386-392.
- Anderson, G. D. (2005). Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)*, 14(1), 19-29. <https://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.19>
- Ashtiani, S. R., Hasanloo, T., & Bihamta, M. (2010). Enhanced production of silymarin by Ag+ elicitor in cell suspension cultures of *Silybum marianum*. *Pharmaceutical biology*, 48(6), 708-715.
- Béland, K., Lapierre, P., & Alvarez, F. (2009). Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 15(9), 1025-1034. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1025>
- Belchi-Navarro, S., Pedreno, M. A., & Corchete, P. (2011). Methyl jasmonate increases silymarin production in *Silybum marianum* (L.) Gaertn cell cultures treated with β -cyclodextrins. *Biotechnology letters*, 33, 179-184.
- Benichou, C. (1990). Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of hepatology*, 11(2), 272-276.

- Bénichou, C. (1990). Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*, 11(2), 272-276. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90124-a](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90124-a)
- Benichou, C., Danan, G., & Flahault, A. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*, 46(11), 1331-1336. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90102-7)
- Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.013>
- Bhawna, S., & Kumar, S. U. (2009). Hepatoprotective activity of some indigenous plants. *Int J Pharm Tech Res*, 4, 1330-1334.
- Böhmer, A. E., Mendes Ribeiro Corrêa, A., de Souza, D. G., Knorr, L., Hansel, G., Corbellini, L. G., Driemeier, D., Portela, L. V., & Souza, D. O. (2011). Long-term cyclosporine treatment: evaluation of serum biochemical parameters and histopathological alterations in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*, 63(1-2), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.10.005>
- Borel, J. F., Baumann, G., Chapman, I., Donatsch, P., Fahr, A., Mueller, E. A., & Vigouret, J. M. (1996). In vivo pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. *Adv Pharmacol*, 35, 115-246. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60276-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60276-8)
- Brabec, V., & Kasparkova, J. (2005). Modifications of DNA by platinum complexes. Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resist Updat*, 8(3), 131-146. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2005.04.006>
- Brandon-Warner, E., Eheim, A. L., Foureau, D. M., Walling, T. L., Schrum, L. W., & McKillop, I. H. (2012). Silibinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice. *Cancer letters*, 326(1), 88-95.
- Breiner, K. M., Schaller, H., & Knolle, P. A. (2001). Endothelial cell-mediated uptake of a hepatitis B virus: a new concept of liver targeting of hepatotropic microorganisms. *Hepatology*, 34(4), 803-808.
- Brodniewicz, T., & Gryniewicz, G. (2012). PLANT PHENOLICS AS DRUG LEADS ¿ WHAT IS MISSING?
- Bruno, S., Maisonneuve, P., Castellana, P., Rotmensz, N., Rossi, S., Maggioni, M., Persico, M., Colombo, A., Monasterolo, F., Casadei-Giunchi, D., Desiderio, F., Stroffolini, T., Sacchini, V., Decensi, A., & Veronesi, U. (2005). Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *Bmj*, 330(7497), 932. <https://doi.org/10.1136/bmj.38391.663287.E0>
- Burk, O., Koch, I., Raucy, J., Hustert, E., Eichelbaum, M., Brockmöller, J., Zanger, U. M., & Wojnowski, L. (2004). The induction of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) in the human liver and intestine is mediated by the xenobiotic sensors pregnane X receptor (PXR) and constitutively activated receptor (CAR). *J Biol Chem*, 279(37), 38379-38385. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404949200>
- Burke, Z. D., Thowfeequ, S., & Tosh, D. (2006). Liver specification: a new role for Wnts in liver development. *Current biology*, 16(17), R688-R690.
- Butura, A. (2008). *Drug and alcohol induced hepatotoxicity*. Karolinska Institutet (Sweden).
- Cantrell, F. L. (2005). Look what I found! Poison hunting on eBay®. *Clinical toxicology*, 43(5), 375-379.

- Capasso, F., Gaginella, T. S., Grandolini, G., & Izzo, A. A. (2003). *Phytotherapy: a quick reference to herbal medicine*. Springer Science & Business Media.
- Chalasanani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., Serrano, J., Yang, H., & Rochon, J. (2008). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, *135*(6), 1924-1934. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.011>
- Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*, *25*(10), 1135-1151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x>
- Chaudhari, N., Chittam, K., & Patil, V. (2009). Hepatoprotective activity of Cassia fistula seeds against paracetamol-induced hepatic injury in rats. *Arch Pharm Sci Res*, *1*(2), 218-221.
- Cover, C., Liu, J., Farhood, A., Malle, E., Waalkes, M. P., Bajt, M. L., & Jaeschke, H. (2006). Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, *216*(1), 98-107.
- Csupor, D., Csorba, A., & Hohmann, J. (2016). Recent advances in the analysis of flavonolignans of *Silybum marianum*. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *130*, 301-317.
- Curtin, J. F., Donovan, M., & Cotter, T. G. (2002). Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *Journal of immunological methods*, *265*(1-2), 49-72.
- Cwalina-Ambroziak, B., Wierzbowska, J., Damszel, M., & Bowszys, T. (2012). The effect of mineral fertilization on achenes yield and fungal communities isolated from the stems of milk thistle *Silybum marianum* (L.) Gaertner. *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*, *11*(4), 157-168.
- Danan, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology*, *46*(11), 1323-1330.
- Dara, L., Hewett, J., & Lim, J. K. (2008). Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol*, *14*(45), 6999-7004. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6999>
- Das, S. K., Mukherjee, S., & Vasudevan, D. (2008). Medicinal properties of milk thistle with special reference to silymarin—an overview.
- de Abajo, F. J., Montero, D., Madurga, M., & García Rodríguez, L. A. (2004). Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, *58*(1), 71-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>
- De Bari, B., Pointreau, Y., Rio, E., Mirabel, X., & Mornex, F. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: le foie. *Cancer/Radiothérapie*, *14*(4-5), 344-349.
- Degoul, F., Sutton, A., Mansouri, A., Cepanec, C., Degott, C., Fromenty, B., Beaugrand, M., Valla, D., & Pessayre, D. (2001). Homozygosity for alanine in the mitochondrial targeting sequence of superoxide dismutase and risk for severe alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, *120*(6), 1468-1474. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.24051>
- Dehmlow, C., Erhard, J., & de Groot, H. (1996). Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*, *23*(4), 749-754.
- Demeilliers, C., Maisonneuve, C., Grodet, A., Mansouri, A., Nguyen, R., Tinel, M., Lettéron, P., Degott, C., Feldmann, G., & Pessayre, D. (2002). Impaired adaptive resynthesis and prolonged depletion of hepatic mitochondrial DNA after repeated alcohol binges in mice. *Gastroenterology*, *123*(4), 1278-1290.

- Desmoulière, A. (2007). Hepatic stellate cells: the only cells involved in liver fibrogenesis? A dogma challenged. *Gastroenterology*, 132(5), 2059-2062.
- Detkova, Z., & Larrey, D. (2002). Actualités sur les hépatites médicamenteuses. *Concours médical (Paris)*, 124(4), 237-242.
- Dixit, N., Baboota, S., Kohli, K., Ahmad, S., & Ali, J. (2007). Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Indian journal of pharmacology*, 39(4), 172.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. (2017). *J Hepatol*, 67(2), 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. (2018). *J Hepatol*, 69(1), 154-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. (2011). *J Hepatol*, 55(2), 245-264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>
- El-Beshbishy, H. A., Tork, O. M., El-Bab, M. F., & Autifi, M. A. (2011). Antioxidant and antiapoptotic effects of green tea polyphenols against azathioprine-induced liver injury in rats. *Pathophysiology*, 18(2), 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2010.08.002>
- Etchevers, M. J., Aceituno, M., & Sans, M. (2008). Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(36), 5512.
- Ettaya, A., Dhibi, S., Samout, N., Elfeki, A., & Hfaiedh, N. (2016). Hepatoprotective activity of white horehound (*Marrubium vulgare*) extract against cyclophosphamide toxicity in male rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(4), 441-447.
- Fabregat, I. (2009). Dysregulation of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*, 15(5), 513-520. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.513>
- Fee, J. P., Black, G. W., Dundee, J. W., McIlroy, P. D., Johnston, H. M., Johnston, S. B., Black, I. H., McNeill, H. G., Neill, D. W., Doggart, J. R., Merrett, J. D., McDonald, J. R., Bradley, D. S., Haire, M., & McMillan, S. A. (1979). A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. *Br J Anaesth*, 51(12), 1133-1141. <https://doi.org/10.1093/bja/51.12.1133>
- Fernandez, F. G., Ritter, J., Goodwin, J. W., Linehan, D. C., Hawkins, W. G., & Strasberg, S. M. (2005). Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*, 200(6), 845-853. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.01.024>
- Friedman, S. L. (2008). Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological reviews*, 88(1), 125-172.
- Fromenty, B. (2010). Mécanismes De L'hépatotoxicité Médicamenteuse. *Hepatology-Elsevier*.
- Fromenty, B., & Pessayre, D. (1995). Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*, 67(1), 101-154.
- Gan, K., & Lin, C. (1988). Studies on the constituents of Fonnosan gentianaceous plants XI— Constituents of *Gentiana flavomaculata* and *Tripterospennum taiwanense* and the antihepatotoxic activity of ursolic acid derivatives. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 40, 77-84.
- Gebhardt, R., & Mecke, D. (1983). Heterogeneous distribution of glutamine synthetase among rat liver parenchymal cells in situ and in primary culture. *The EMBO journal*, 2(4), 567-570.

- Gonzalez, F. J. (2005). Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 569(1-2), 101-110.
- Goszcz, K., Deakin, S. J., Duthie, G. G., Stewart, D., Leslie, S. J., & Megson, I. L. (2015). Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope? *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2, 29.
- Govind, P. (2008). Hepatogenic efficacy of livol, Eclipta alba and Silybum marianum against paracetamol altered serum protein levels. *Biomed*, 3(1), 62-65.
- Graham, G. G., Scott, K. F., & Day, R. O. (2005). Tolerability of paracetamol. *Drug safety*, 28(3), 227-240.
- Grisham, J. (1983). Cell types in rat liver cultures: their identification and isolation. *Enzyme Induction and Modulation*, 23-33.
- Habán, M., Grančai, D., & Luščáková, D. (2015). Interesting and less well-known herbal drugs in the Pharmacopoeia and Pharmaceutical Codex (7). *Liečivé rastliny*, 52(1), 29-30.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). [Oxidative stress]. *Rev Med Liege*, 62(10), 628-638. (Le stress oxydant.)
- Hendriks, H. F., Brouwer, A., & Knook, D. L. (1990). Isolation, purification, and characterization of liver cell types. *Methods Enzymol*, 190, 49-58.
[https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)90008-o](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)90008-o)
- Henninger, C., Huelsenbeck, J., Huelsenbeck, S., Grösch, S., Schad, A., Lackner, K. J., Kaina, B., & Fritz, G. (2012). The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 261(1), 66-73.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.03.012>
- Hetz, E., Liersch, R., & Schieder, O. (1995). Genetic investigations on Silybum marianum and S. eburneum with respect to leaf colour, outcrossing ratio, and flavonolignan composition. *Planta medica*, 61(01), 54-57.
- Hikino, H. (1985). Antihepatotoxic activity of crude drugs. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 105(2), 109-118.
- Hikino, H., Ohsawa, T., Kiso, Y., & Oshima, Y. (1984). Analgesic and antihepatotoxic actions of dianosides, triterpenoid saponins of Dianthus superbus var. longicalycinus Herb. *Planta medica*, 50(04), 353-355.
- Hostettmann, K., Potterat, O., & Wolfender, J.-L. (1998). The potential of higher plants as a source of new drugs. *Chimia*, 52(1-2), 10-10.
- Huang, T.-H., Chiu, Y.-H., Chan, Y.-L., Wang, H., Li, T.-L., Liu, C.-Y., Yang, C.-T., Lee, T.-Y., You, J.-S., & Hsu, K.-H. (2015). Antrodia cinnamomea alleviates cisplatin-induced hepatotoxicity and enhances chemo-sensitivity of line-1 lung carcinoma xenografted in BALB/cByJ mice. *Oncotarget*, 6(28), 25741.
- Huang, Y. S., Chern, H. D., Su, W. J., Wu, J. C., Chang, S. C., Chiang, C. H., Chang, F. Y., & Lee, S. D. (2003). Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 37(4), 924-930.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50144>
- Huang, Y. S., Su, W. J., Huang, Y. H., Chen, C. Y., Chang, F. Y., Lin, H. C., & Lee, S. D. (2007). Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol*, 47(1), 128-134.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.009>

- Hussain, A., Ali, A. A., Ayaz, S., Akram, M., Ali, A., Mehar, P., & Tariq, Y. (2021). Hepatoprotective effects of various medicinal plants: A systematic review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 10(3), 109-121.
- Jackson, A., Ten Haken, R., Robertson, J., Kessler, M., Kutcher, G., & Lawrence, T. (1995). Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 31(4), 883-891.
- Jadhav, V. B., Thakare, V. N., Suralkar, A. A., & Naik, S. R. (2013). Ameliorative effect of *Luffa acutangula* Roxb. on doxorubicin induced cardiac and nephrotoxicity in mice. *Indian J Exp Biol*, 51(2), 149-156.
- James, L. P., Mayeux, P. R., & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*, 31(12), 1499-1506. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.12.1499>
- Jamis-Dow, C. A., Katki, A. G., Collins, J. M., & Klecker, R. W. (1997). Rifampin and rifabutin and their metabolism by human liver esterases. *Xenobiotica*, 27(10), 1015-1024. <https://doi.org/10.1080/004982597239994>
- Jayaraj, R., Deb, U., Bhaskar, A., Prasad, G., & Rao, P. L. (2007). Hepatoprotective efficacy of certain flavonoids against microcystin induced toxicity in mice. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 22(5), 472-479.
- Jeejeebhoy, K. N., & Phillips, M. J. (1976). Isolated mammalian hepatocytes in culture. *Gastroenterology*, 71(6), 1086-1096.
- Joos, S., Glassen, K., & Musselmann, B. (2012). Herbal Medicine in Primary Healthcare in Germany: The Patient's Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 294638. <https://doi.org/10.1155/2012/294638>
- Kagan, V. E., Serbinova, E., Forte, T., Scita, G., & Packer, L. (1992). Recycling of vitamin E in human low density lipoproteins. *Journal of Lipid Research*, 33(3), 385-397.
- Kalyanaraman, B. (2013). Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox biology*, 1(1), 244-257.
- Kaplowitz, N. (2001). Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. In (Vol. 33, pp. 308-310): LWW.
- Karimi, G., Vahabzadeh, M., Lari, P., Rashedinia, M., & Moshiri, M. (2011). "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iranian journal of basic medical sciences*, 14(4), 308.
- Kent, P. D., Luthra, H. S., & Michet, C., Jr. (2004). Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 31(9), 1727-1731.
- Keshavarz, A., Reza, Chaichi, M. R., Ansari Jovini, M., Jahanzad, E., & Hashemi, M. (2015). Accumulation of silymarin in milk thistle seeds under drought stress. *Planta*, 242, 539-543.
- Kirkman, H. N., & Gaetani, G. F. (2007). Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in biochemical sciences*, 32(1), 44-50.
- Kiruthiga, P. V., Shafreen, R. B., Pandian, S. K., & Devi, K. P. (2007). Silymarin protection against major reactive oxygen species released by environmental toxins: exogenous H₂O₂ exposure in erythrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 100(6), 414-419. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00069.x>
- Kiso, Y., Suzuki, Y., Watanabe, N., Oshima, Y., & Hikino, H. (1983). Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes. *Planta medica*, 49(11), 185-187.

- Kmiec, Z. (2001). Cooperation of Liver Cells in Health and Disease (Series, Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology, vol. 161). In: Berlin: Springer.
- Knook, D., Blansjaar, N., & Sleyster, E. C. (1977). Isolation and characterization of Kupffer and endothelial cells from the rat liver. *Experimental cell research*, 109(2), 317-329.
- Knook, D., Seffelaar, A., & De Leeuw, A. (1982). Fat-storing cells of the rat liver: their isolation and purification. *Experimental cell research*, 139(2), 468-471.
- Koh, K. H., Jurkovic, S., Yang, K., Choi, S.-Y., Jung, J. W., Kim, K. P., Zhang, W., & Jeong, H. (2012). Estradiol induces cytochrome P450 2B6 expression at high concentrations: implication in estrogen-mediated gene regulation in pregnancy. *Biochemical pharmacology*, 84(1), 93-103.
- Konate, A., Diarra, M., Kaya, A. S., Sow, H., Samaké, K. D., Sanghata, M., Kallé, A., Dembélé, M., Traoré, H., & Maïga, M. (2011). Hépatites médicamenteuses en milieu hospitalier en 2006 à Bamako (Mali). *Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie*, 5(2), 107-110.
- Krähenbühl, S., Brandner, S., Kleinle, S., Liechti, S., & Straumann, D. (2000). Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver*, 20(4), 346-348. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2000.020004346.x>
- Kramvis, A. (2014). Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirolgy*, 57(3-4), 141-150. <https://doi.org/10.1159/000360947>
- Krawitt, E. L. (2006). Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*, 354(1), 54-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050408>
- Kumari, K. K., & Setty, O. (2012). Protective effect of Phyllanthus fraternus against mitochondrial dysfunction induced by co-administration of cisplatin and cyclophosphamide. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 44, 179-188.
- Kwon, Y. S., Koh, W.-J., Suh, G. Y., Chung, M. P., Kim, H., & Kwon, O. J. (2007). Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*, 131(3), 803-808.
- Labbe, G., Pessayre, D., & Fromenty, B. (2008). Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundamental & clinical pharmacology*, 22(4), 335-353.
- Lacour, B., & Belon, J. (2015). Physiologie du système digestif. *Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson*, 225-258.
- Lammert, C., Einarsson, S., Saha, C., Niklasson, A., Bjornsson, E., & Chalasani, N. (2008). Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*, 47(6), 2003-2009. <https://doi.org/10.1002/hep.22272>
- Langman, G., Hall, P. M., & Todd, G. (2001). Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 16(12), 1395-1401. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02644.x>
- Larrey, D. Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses: généralités. *EMC Hépatologie*, 7, 15.
- Larrey, D. (1997). Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol*, 26 Suppl 1, 47-51. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)82333-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)82333-1)
- Larrey, D. (2000). Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*, 32(1 Suppl), 77-88. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80417-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80417-1)

- Larrey, D. (2001). Pathologies hépatiques mitochondriales. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 25(4), B117-B122.
- Larrey, D. (2002a). Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Seminars in liver disease*,
- Larrey, D. (2002b). Hépatotoxicité: la liste des médicaments s'allonge. *La Revue du praticien. Médecine générale*(575), 773-777.
- Larrey, D. (2008). [Hepatotoxicity of immunosuppressants. Diagnostic approach]. *Gastroenterol Clin Biol*, 32(5 Pt 2), S194-204. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.04.010> (Hépatotoxicité des immunosuppresseurs. Conduite diagnostique.)
- Larrey, D. (2009). [Hepatotoxicity of drugs and chemicals]. *Gastroenterol Clin Biol*, 33(12), 1136-1146. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.10.003> (Foie, médicaments et agents chimiques.)
- Larrey, D. (2011). Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses: généralités. *EMC Hépatologie*, 7, 15.
- Larrey, D., & Pageaux, G.-P. (2005). Drug-induced acute liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 17(2), 141-143. https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2005/02000/Drug_induced_acute_liver_failure_2.aspx
- Laub, D. N., Elmagbari, N. O., Elmagbari, N. M., Hausburg, M. A., & Gardiner, C. S. (2000). Effects of acetaminophen on preimplantation embryo glutathione concentration and development in vivo and in vitro. *Toxicological Sciences*, 56(1), 150-155.
- Lee, W. M. (2000). Assessing causality in drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 33(6), 1003-1005.
- Lee, W. M. (2003). Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 349(5), 474-485. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021844>
- Lee, W. M., Larrey, D., Olsson, R., Lewis, J. H., Keisu, M., Auclert, L., & Sheth, S. (2005). Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf*, 28(4), 351-370. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528040-00006>
- Lee, W. M., Squires Jr, R. H., Nyberg, S. L., Doo, E., & Hoofnagle, J. H. (2008). Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology*, 47(4), 1401-1415.
- Lettéron, P., Labbe, G., Degott, C., Berson, A., Fromenty, B., Delaforge, M., Larrey, D., & Pessayre, D. (1990). Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice: evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochemical pharmacology*, 39(12), 2027-2034.
- Lewis, J., Larrey, D., Olsson, R., Lee, W., Frison, L., & Keisu, M. (2008). Utility of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) to analyze the hepatic findings in a clinical trial program: evaluation of the direct thrombin inhibitor ximelagatran. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 46(7), 327-339.
- Libster, M. (2002). *Delmar's integrative herb guide for nurses*. Delmar/Thomson Learning.
- Lin, C.-N., Chung, M.-I., & Gan, K.-H. (1988). Novel Antihepatotoxic Principles of Solanum incanum1. *Planta medica*, 54(03), 222-222.
- Liu, F.-P., Ma, X., Li, M.-M., Li, Z., Han, Q., Li, R., Li, C.-W., Chang, Y.-C., Zhao, C.-W., & Lin, Y.-X. (2016). Hepatoprotective effects of Solanum nigrum against ethanol-induced

- injury in primary hepatocytes and mice with analysis of glutathione S-transferase A1. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(2), 65-71.
- Liu, J. (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*, 49(2), 57-68.
- Liu, J., Liu, Y., & Klaassen, C. (1995). The effect of oleanolic acid on chemical-induced liver injury in mice. *Acta Pharmacologica Sinica* 15, 16, 23.
- Liu, J., Liu, Y., Mao, Q., & Klaassen, C. D. (1994). The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 22(1), 34-40.
- Liu, Z. X., Han, D., Gunawan, B., & Kaplowitz, N. (2006). Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*, 43(6), 1220-1230.
- Loguercio, C., Andreone, P., Brisc, C., Brisc, M. C., Bugianesi, E., Chiamonte, M., Cursaro, C., Danila, M., de Sio, I., Floreani, A., Freni, M. A., Grieco, A., Groppo, M., Lazzari, R., Lobello, S., Loreface, E., Margotti, M., Miele, L., Milani, S., . . . Federico, A. (2012). Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med*, 52(9), 1658-1665. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008>
- Loguercio, C., & Festi, D. (2011). Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*, 17(18), 2288-2301. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i18.2288>
- Lönn, M. E., Dennis, J. M., & Stocker, R. (2012). Actions of “antioxidants” in the protection against atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(4), 863-884.
- Lorber, M. I., Van Buren, C. T., Flechner, S. M., Williams, C., & Kahan, B. D. (1987). Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation*, 43(1), 35-40. <https://doi.org/10.1097/00007890-198701000-00009>
- Louvet, A., Boitard, J., Dharancy, S., Duriez, A., Deltenre, P., Paris, J.-C., & Mathurin, P. (2006). Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 30(5), 769-774.
- Low, T. Y., Leow, C. K., Salto-Tellez, M., & Chung, M. C. (2004). A proteomic analysis of thioacetamide-induced hepatotoxicity and cirrhosis in rat livers. *Proteomics*, 4(12), 3960-3974.
- Lubrano, V., & Balzan, S. (2015). Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World journal of experimental medicine*, 5(4), 218.
- Lucena, M. I., Camargo, R., Andrade, R. J., Perez-Sanchez, C. J., & De La Cuesta, F. S. (2001). Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*, 33(1), 123-130.
- Ma, X., Zhao, Y., Yin, L., Xu, R., Han, D., & Wang, M. (1986). Studies on the preventive and therapeutic effects of ursolic acid (UA) on acute hepatic injury in rats. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 21(5), 332-335.
- Majno, P., Loubeyre, P., Mentha, G., Morel, P., Becker, C., & Fasel, J. (2005). Segmental Anatomy of the Liver. *Focal Liver Lesions: Detection, Characterization, Ablation*, 53-61.
- Malekmohammad, K., Sewell, R. D. E., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/biom9080301>

- Maria, V., & Victorino, R. (1997). Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 26(3), 664-669.
- Marmouzi, I., Bouyahya, A., Ezzat, S. M., El Jemli, M., & Kharbach, M. (2021). The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *Journal of ethnopharmacology*, 265, 113303.
- Martinez-Cayueta, M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 77(3), 147-161.
- Mashima, R., Witting, P. K., & Stocker, R. (2001). Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 12(4), 411-418. <https://doi.org/10.1097/00041433-200108000-00007>
- Mattila, P. S., Ullman, K. S., Fiering, S., Emmel, E. A., McCutcheon, M., Crabtree, G. R., & Herzenberg, L. A. (1990). The actions of cyclosporin A and FK506 suggest a novel step in the activation of T lymphocytes. *Embo j*, 9(13), 4425-4433. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07893.x>
- Mcclain, C. J., Price, S., Barve, S., Devalarja, R., & Shedlofsky, S. (1999). Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep*, 1(1), 42-49. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0086-3>
- Menzies, D., Dion, M. J., Rabinovitch, B., Mannix, S., Brassard, P., & Schwartzman, K. (2004). Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(4), 445-449. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-478OC>
- Miller, L. W. (2002). Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*, 2(9), 807-818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20902.x>
- Milosevic, N., Milanovic, M., Abenavoli, L., & Milic, N. (2014). Phytotherapy and NAFLD—from goals and challenges to clinical practice. *Reviews on recent clinical trials*, 9(3), 195-203.
- Moore, K. L., & Dalley, A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. https://archive.org/details/clinicallyorient00moor_1
- Morazzoni, P., & Bombardelli, E. (1995). *Silybum marianum* (*Carduus marianus*). *Fitoterapia*, 66, 3-42.
- Morishima, C., Shuhart, M. C., Wang, C. C., Paschal, D. M., Apodaca, M. C., Liu, Y., Sloan, D. D., Graf, T. N., Oberlies, N. H., & Lee, D. Y. W. (2010). Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 138(2), 671-681. e672.
- Munthe-Kaas, A., Berg, T., & Seljelid, R. (1976). Distribution of lysosomal enzymes in different types of rat liver cells. *Experimental cell research*, 99(1), 146-154.
- Muruges, K. S., Channabasappa Yeligar, V., Maiti, B. C., & Kumar Maity, T. (2005). Hepato protective and antioxidant role of *Berberis tinctoria* Lesch leaves on paracetamol induced hepatic damage in rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 4(1), 64-60.
- Naqshbandi, A., Khan, W., Rizwan, S., & Khan, F. (2012). Studies on the protective effect of flaxseed oil on cisplatin-induced hepatotoxicity. *Hum Exp Toxicol*, 31(4), 364-375. <https://doi.org/10.1177/0960327111432502>
- Nardone, G., Romano, M., Calabro, A., Pedone, P. V., de Sio, I., Persico, M., Budillon, G., Bruni, C. B., Riccio, A., & Zarrilli, R. (1996). Activation of fetal promoters of insulinlike growth factors II gene in hepatitis C virus-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 23(6), 1304-1312.

- Naveau, S., Giraud, V., Borotto, E., Aubert, A., Capron, F., & Chaput, J. C. (1997). Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 25(1), 108-111. <https://doi.org/10.1002/hep.510250120>
- Nguyen, G. C., Sam, J., & Thuluvath, P. J. (2008). Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology*, 48(4), 1336-1341.
- Niki, E. (2004). Antioxidants and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*, 32(1), 156-159. <https://doi.org/10.1042/bst0320156>
- Njølstad, P. R., Skjeldal, O. H., Agsteribbe, E., Huckriede, A., Wannag, E., Søvik, O., & Waaler, P. E. (1997). Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and fatal valproate toxicity. *Pediatr Neurol*, 16(2), 160-162. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(96\)00318-9](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(96)00318-9)
- Ozougwa, J., & Eyo, J. (2014). Hepatoprotective effects of *Allium cepa* (onion) extracts against paracetamol-induced liver damage in rats. *African Journal of Biotechnology*, 13(26).
- Ozougwu, J., C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 4(8), 13-24.
- Özyurt, B., Güleç, M., Özyurt, H., Ekici, F., Ömer, A., & Akbaş, A. (2006). The effect of antioxidant caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on some enzyme activities in cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *European Journal of General Medicine*, 3(4), 167-172.
- Parés, A., Planas, R., Torres, M., Caballería, J., Viver, J. M., Acero, D., Panés, J., Rigau, J., Santos, J., & Rodés, J. (1998). Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *Journal of hepatology*, 28(4), 615-621.
- Park, B. K., Kitteringham, N. R., Maggs, J. L., Pirmohamed, M., & Williams, D. P. (2005). The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, 177-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.100058>
- Patel, N., Joseph, C., Corcoran, G. B., & Ray, S. D. (2010). Silymarin modulates doxorubicin-induced oxidative stress, Bcl-xL and p53 expression while preventing apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Toxicology and applied pharmacology*, 245(2), 143-152.
- Pessayre, D., Haouzi, D., Fau, D., Robin, M. A., Mansouri, A., & Berson, A. (1999). Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol*, 31(4), 760-770. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80360-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80360-2)
- Petit, E., Langouet, S., Akhdar, H., Nicolas-Nicolaz, C., Guillouzo, A., & Morel, F. (2008). Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes. *Toxicology in vitro*, 22(3), 632-642.
- Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*, 6(11), 1.
- Polyak, S. J., Morishima, C., Shuhart, M. C., Wang, C. C., Liu, Y., & Lee, D. Y. W. (2007). Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-κB signaling, and HCV infection by standardized silymarin. *Gastroenterology*, 132(5), 1925-1936.
- Post-White, J., Ladas, E. J., & Kelly, K. M. (2007). Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther*, 6(2), 104-109. <https://doi.org/10.1177/1534735407301632>
- Pradhan, S. C., & Girish, C. (2006). Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res*, 124(5), 491-504.

- Rahman, I., Biswas, S. K., Jimenez, L. A., Torres, M., & Forman, H. J. (2005). Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxidants & redox signaling*, 7(1-2), 42-59.
- Ramasamy, K., & Agarwal, R. (2008). Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett*, 269(2), 352-362. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.053>
- Rambaldi, A., Jacobs, B. P., Iaquinto, G., & Glud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases—a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 100(11), 2583-2591.
- Rezzani, R. (2004). Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies. *Prog Histochem Cytochem*, 39(2), 85-128. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2004.04.001>
- Robin, M. A., Demeilliers, C., Sutton, A., Paradis, V., Maisonneuve, C., Dubois, S., Poirel, O., Lettéron, P., Pessayre, D., & Fromenty, B. (2005). Alcohol increases tumor necrosis factor alpha and decreases nuclear factor-kappaB to activate hepatic apoptosis in genetically obese mice. *Hepatology*, 42(6), 1280-1290. <https://doi.org/10.1002/hep.20949>
- Saad, E. I., El-Gowilly, S. M., Sherhaa, M. O., & Bistawroos, A. E. (2010). Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of α -lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid–rifampicin-induced hepatotoxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, 48(7), 1869-1875.
- Salvayre, R., Negre-Salvayre, A., & Camaré, C. (2016). Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie*, 125, 281-296.
- Sarin, S., Kumar, M., Lau, G., Abbas, Z., Chan, H., Chen, C., Chen, D., Chen, H., Chen, P., & Chien, R. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10, 1-98.
- Scott, L., ND. (1998). A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Alternative medicine review*, 3(6), 410-421.
- Sewell, R., & Rafieian-Kopaei, M. (2014). The history and ups and downs of herbal medicine usage. *J HerbMed Pharmacol*, 3(1), 1-3.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., Lenoir, C., Lemoine, A., & Hillon, P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 36(2), 451-455.
- Shaik, A. A., Elumalai, A. A., Eswaraiah, M. C., & Swathi, S. (2012). An updated review on hepatoprotective medicinal plants. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(2).
- Sheweita, S. A., El-Hosseiny, L. S., & Nashashibi, M. A. (2016). Protective effects of essential oils as natural antioxidants against hepatotoxicity induced by cyclophosphamide in mice. *PloS one*, 11(11), e0165667.
- Shi, M., Yang, H., Motley, E. D., & Guo, Z. (2004). Overexpression of Cu/Zn-superoxide dismutase and/or catalase in mice inhibits aorta smooth muscle cell proliferation. *American journal of hypertension*, 17(5), 450-456.
- Shuai-Cheng, W., Xiu-Ling, C., Jian-Qing, S., Zong-Mei, W., Zhen-Jiang, Y., & Lian-Tao, L. (2019). Saikosaponin A protects chickens against pullorum disease via modulation of cholesterol. *Poult Sci*, 98(9), 3539-3547. <https://doi.org/10.3382/ps/pez197>
- Shukla, B., Visen, P., Patnaik, G., Tripathi, S., Srimal, R., Dayal, R., & Dobhal, P. (1992). Hepatoprotective activity in the rat of ursolic acid isolated from Eucalyptus hybrid. *Phytotherapy Research*, 6(2), 74-79.

- Siekmeier, R., Steffen, C., & März, W. (2007). Role of oxidants and antioxidants in atherosclerosis: results of in vitro and in vivo investigations. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 12(4), 265-282.
- Simanek, V., Kren, V., Ulrichová, J., Vicar, J., & Cvak, L. (2000). Silymarin: what is in the name...? An appeal for a change of editorial policy. *Hepatology*, 32(2), 442-444.
- Sirica, A. E., & Pitot, H. (1979). Drug metabolism and effects of carcinogens in cultured hepatic cells. *Pharmacological Reviews*, 31(3), 205-228.
- Smedsrød, B., Pertoft, H., Eggertsen, G., & Sundström, C. (1985). Functional and morphological characterization of cultures of Kupffer cells and liver endothelial cells prepared by means of density separation in Percoll, and selective substrate adherence. *Cell and tissue research*, 241, 639-649.
- Smith, M. T., & Wills, E. D. (1981). Effects of dietary lipid and phenobarbitone on the distribution and concentration of cytochrome P-450 in the liver studied by quantitative cytochemistry. *FEBS letters*, 127(1), 33-36.
- Stickel, F., Patsenker, E., & Schuppan, D. (2005). Herbal hepatotoxicity. *Journal of hepatology*, 43(5), 901-910.
- Stickel, F., & Schuppan, D. (2007). Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Digestive and Liver Disease*, 39(4), 293-304.
- Stolf, A. M., Cardoso, C. C., & Acco, A. (2017). Effects of silymarin on diabetes mellitus complications: a review. *Phytotherapy Research*, 31(3), 366-374.
- Subramaniam, S., Vaughn, K., Carrier, D. J., & Clausen, E. C. (2008). Pretreatment of milk thistle seed to increase the silymarin yield: an alternative to petroleum ether defatting. *Bioresource Technology*, 99(7), 2501-2506.
- Sundari, K., Karthik, D., Ilavenil, S., Kaleeswaran, B., Srigopalram, S., & Ravikumar, S. (2013). Hepatoprotective and proteomic mechanism of *Sphaeranthus indicus* in paracetamol induced hepatotoxicity in wistar rats. *Food Bioscience*, 1, 57-65.
- Tabassum, N., & Agrawal, S. S. (2003). Hepatoprotective activity of *Embelia ribes* against paracetamol induced acute hepatocellular damage in mice. *JK practitioner*, 10(1), 43-44.
- Tag, H. M. (2015). Hepatoprotective effect of mulberry (*Morus nigra*) leaves extract against methotrexate induced hepatotoxicity in male albino rat. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 1-9.
- Tanaka, E., Yamazaki, K., & Misawa, S. (2000). Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *J Clin Pharm Ther*, 25(5), 325-332. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2000.00301.x>
- Tanaka, E., Yamazaki, K., & Misawa, S. (2000). Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 25(5), 325-332.
- Taniguchi, H., Toyoshima, T., Fukao, K., & Nakauchi, H. (1996). Presence of hematopoietic stem cells in the adult liver. *Nature medicine*, 2(2), 198-203.
- Tarantino, G., Conca, P., Basile, V., Gentile, A., Capone, D., Polichetti, G., & Leo, E. (2007). A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, 37(6), 410-415. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00072.x>
- Testino, G., Leone, S., Ansaldi, F., & Borro, P. (2013). Silymarin and S-adenosyl-L-methionine (SAME): two promising pharmacological agents in case of chronic alcoholic

- hepatopathy. A review and a point of view. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 59(4), 341-356.
- Thiele, K., Kessler, T., Arck, P., Erhardt, A., & Tiegs, G. (2013). Acetaminophen and pregnancy: short-and long-term consequences for mother and child. *Journal of reproductive immunology*, 97(1), 128-139.
- Thirumalai, T., David, E., Therasa, S. V., & Elumalai, E. (2011). Restorative effect of *Eclipta alba* in CCl₄ induced hepatotoxicity in male albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1(4), 304-307.
- Trappoliere, M., Caligiuri, A., Schmid, M., Bertolani, C., Failli, P., Vizzutti, F., Novo, E., di Manzano, C., Marra, F., Loguercio, C., & Pinzani, M. (2009). Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol*, 50(6), 1102-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.02.023>
- Trouillas, P., Marsal, P., Svobodová, A., Vostalova, J., Gažák, R., Hrbáč, J., Sedmera, P., Křen, V., Lazzaroni, R., & Duroux, J.-L. (2008). Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2, 3-dehydrosilybin flavonolignans: a joint experimental and theoretical study. *The journal of physical chemistry A*, 112(5), 1054-1063.
- Tůmová, L., Tůma, J., Megusar, K., & Dolezal, M. (2010). Substituted pyrazinecarboxamides as abiotic elicitors of flavolignan production in *Silybum marianum* (L.) gaertn cultures in vitro. *Molecules*, 15(1), 331-340. <https://doi.org/10.3390/molecules15010331>
- Vermeulen, N., Bessems, J., & Van de Straat, R. (1992). Molecular aspects of paracetamol-induced hepatotoxicity and its mechanism-based prevention. *Drug metabolism reviews*, 24(3), 367-407.
- Vo, K. T., Montgomery, M. E., Mitchell, S. T., Scheerlinck, P. H., Colby, D. K., Meier, K. H., Kim-Katz, S., Anderson, I. B., Offerman, S. R., & Olson, K. R. (2017). *Amanita phalloides* mushroom poisonings—Northern California, december 2016. *Morbidity and mortality weekly report*, 66(21), 549.
- Wagoner, J., Negash, A., Kane, O. J., Martinez, L. E., Nahmias, Y., Bourne, N., Owen, D. M., Grove, J., Brimacombe, C., & McKeating, J. A. (2010). Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology*, 51(6), 1912-1921.
- Wang, X., Zhang, Z., & Wu, S.-C. (2020). Health benefits of *Silybum marianum*: Phytochemistry, pharmacology, and applications. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(42), 11644-11664.
- Wanson, J., Bernaert, D., & May, C. (1979). Morphology and functional properties of isolated and cultured hepatocytes. *Progress in Liver diseases*, 6, 1-22.
- Watelet, J., Laurent, V., Bressenot, A., Bronowicki, J. P., Larrey, D., & Peyrin-Biroulet, L. (2007). Toxicity of chronic paracetamol ingestion. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(11-12), 1543-1544.
- Watkins, P. B., & Seeff, L. B. (2006). Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology*, 43(3), 618-631.
- Watkins, P. B., Seligman, P. J., Pears, J. S., Avigan, M. I., & Senior, J. R. (2008). Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology*, 48(5), 1680-1689. <https://doi.org/10.1002/hep.22633>
- Watt, A. J., Zhao, R., Li, J., & Duncan, S. A. (2007). Development of the mammalian liver and ventral pancreas is dependent on GATA4. *BMC developmental biology*, 7(1), 1-11.

- Welz, A. N., Emberger-Klein, A., & Menrad, K. (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
- West, S. G. (1997). Methotrexate hepatotoxicity. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 23(4), 883-915.
- WHO. (1993). Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. In (pp. 94).
- Wu, C.-H., Huang, S.-M., & Yen, G.-C. (2011). Silymarin: a novel antioxidant with antiglycation and antiinflammatory properties in vitro and in vivo. *Antioxidants & redox signaling*, 14(3), 353-366.
- Yan, Z., Li, J., Huebert, N., Caldwell, G. W., Du, Y., & Zhong, H. (2005). Detection of a novel reactive metabolite of diclofenac: evidence for CYP2C9-mediated bioactivation via arene oxides. *Drug Metab Dispos*, 33(6), 706-713. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.003095>
- You, M., & Crabb, D. W. (2004). Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of sterol regulatory element-binding proteins. *Alcohol*, 34(1), 39-43.
- Young, R. C., Ozols, R. F., & Myers, C. E. (1981). The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med*, 305(3), 139-153. <https://doi.org/10.1056/nejm198107163050305>
- Zaret, K. S. (1996). Molecular genetics of early liver development. *Annual review of physiology*, 58(1), 231-251.
- Zhang, A., Sun, H., & Wang, X. (2013). Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases. *European journal of medicinal chemistry*, 63, 570-577.
- Zhang, J., Huang, W., Chua, S. S., Wei, P., & Moore, D. D. (2002). Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science*, 298(5592), 422-424.
- Zimmerman, H. J. (1999). Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.
- Zorzi, D., Laurent, A., Pawlik, T. M., Lauwers, G. Y., Vauthey, J. N., & Abdalla, E. K. (2007). Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 94(3), 274-286. <https://doi.org/10.1002/bjs.5719>

يعد الكبد عضوًا مهمًا للحفاظ على توازن الجهاز الهضمي ووظيفة الجسم بشكل عام. العديد من الأدوية سامة للكبد ويمكن أن تسبب ضررًا شديدًا أو يهدد حياة الكبد لدى بعض المرضى. لسوء الحظ، لا تزال آليات السمية الكبدية الشديدة لجميع المواد الكيميائية المعنية غير معروفة. ومع ذلك، تم إجراء أبحاث مكثفة على العديد من الأدوية (الباراسيتامول، حمض الغاليروييك، الهالوثان، نظائر النوكليوزيد المضادة للفيروسات القهريّة) وقد حددت هذه الدراسات العديد من آليات السمية الكبدية التي قد تفسر سبب معاناة الخلايا الكبدية من ضرر لا رجعة فيه. حاليًا، يتم تصنيف أكثر من 1200 دواء على أنها سامة للكبد.

تهدف هذه الدراسة إلى تسليط الضوء على فوائد العديد من النباتات الطبية التي يفضل محتواها من مضادات الأكسدة، الموجودة في شكل مواد كيميائية مختلفة توفر مجموعة من الفوائد لصحة الإنسان، لها تأثير وقائي ضد السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية.

فشوك الحليب *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

هو أحد أكثر النباتات الطبية قيمة المستخدمة في علاج اضطرابات الكبد. المكونات النشطة الرئيسية لهذا النبات هي فلافينولينان والمعروفة مجتمعة باسم السيليمارين، وهو مزيج من ثلاثة نظائر: السيليبين والسيليديانين والسيليكريستين.

ترجع خصائصه العلاجية إلى وجود السيليمارين. تحتوي البذور على أكبر كمية من السيليمارين، بينما تحتوي أجزاء أخرى من النبات على كميات أقل. يعتمد محتوى السيليمارين من الثمار على نوع الشوك والظروف الجغرافية والمناخية.

الكلمات المفتاحية: السمية الكبدية، الأدوية، الكبد، طب الأعشاب

Silybum marianum (L.) Gaertn.

Abstract

The liver is a crucial organ for maintenance of gastrointestinal homeostasis and body function in general. Many drugs are toxic to the liver, and can cause severe, even fatal, liver damage in some patients. Unfortunately, the mechanisms of severe hepatotoxicity for all the chemicals involved remain unknown. However, extensive research has been carried out on various drugs (paracetamol, valproic acid, halothane, antiretroviral nucleoside analogues) and these studies have identified several mechanisms of hepatotoxicity that may explain why hepatocytes can suffer irreversible damage. Currently, over 1,200 drugs are classified as potentially hepatotoxic.

The aim of this study is to highlight the benefits of several medicinal plants which, thanks to their antioxidant content, present in the form of various chemicals that provide a range of benefits for human health, have a protective impact against drug-induced hepatotoxicity.

Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) is one of the most valuable medicinal plants used in the treatment of liver disorders. The main active constituents of this plant are flavonolignans, collectively known as silymarin, which is a mixture of three isomers: silybin, silydianin and silycristin. Its therapeutic properties are due to the presence of silymarin. The seeds contain the highest amount of silymarin, while the other parts of the plant contain less. The silymarin content of the fruit depends on the variety of Milk Thistle and the geographical and climatic conditions.

Key words: hepatotoxicity, medicaments, liver, phytotherapy, *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Résumé

Le foie est un organe crucial pour le maintien de l'homéostasie gastro-intestinale et du fonctionnement de l'organisme en général. De nombreux médicaments sont toxiques pour le foie et peuvent entraîner des lésions hépatiques graves, voire mortelles, chez certains patients.

Malheureusement, les mécanismes de l'hépatotoxicité grave pour tous les produits chimiques concernés restent inconnus. Cependant, des recherches approfondies ont été menées sur divers médicaments (paracétamol, acide valproïque, halothane, analogues nucléosidiques antirétroviraux) et ces études ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité qui pourraient expliquer pourquoi les hépatocytes peuvent subir des dommages irréversibles. Actuellement, plus de 1 200 médicaments sont classés comme potentiellement hépatotoxiques.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence les avantages de plusieurs plantes médicinales qui, grâce à leur teneur en antioxydants, présents sous la forme de divers produits chimiques qui procurent une série de bienfaits pour la santé humaine, ont un impact protecteur contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments.

Le chardon-marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) est l'une des plantes médicinales les plus précieuses utilisées dans le traitement des troubles hépatiques. Les principaux constituants actifs de cette plante sont les flavonolignanes, collectivement connus sous le nom de Silymarine, qui est un mélange de trois isomères : la silybine, la silydianine et la silycristine. Ses propriétés thérapeutiques sont dues à la présence de silymarine. Les graines contiennent la plus grande quantité de silymarine, tandis que les autres parties de la plante en contiennent moins. La teneur en silymarine des fruits dépend de la variété de chardon-marie et des conditions géographiques et climatiques.

Mots clés : Hépatotoxicité, médicaments, le foie, phytothérapie, *Silybum marianum* (L.) Gaertn