

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF –MSILA

FACULTE : DES SCIENCES

**DEPARTEMENT : MICROBIOLOGIE &
BIOCHIMIE**

N° :



**DOMAINE : SCIENCES DE LA NATURE
ET DE LA VIE**

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

Chaanbi Omaima & Feidjel Zakia & Zahir Achouak

Intitulé

**Effet protecteur des plantes médicinales contre
l'hépatotoxicité du paracétamol**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Drif Seif Edine	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Kherbache Abdallah	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Harrar Abdenasser	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2024 /2025

Remerciement

Tout d'abord, nous tenons à remercier **ALLAH**, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre encadrant, **Monsieur Kherbache Abdellah**, pour son encadrement méthodique, la clarté de ses orientations et la qualité de son accompagnement tout au long de la réalisation de ce mémoire. Sa rigueur scientifique et sa disponibilité ont été d'une grande valeur pour nous.

Nous adressons également nos remerciements sincères à **Monsieur Drif Seif Edine** et **Monsieur Harar Abdenasser**, membres du jury, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour l'attention bienveillante qu'ils lui ont portée.

Nous exprimons enfin notre gratitude à toute personne ayant, de près ou de loin, apporté son aide ou son soutien au cours de ce projet, par un conseil, un mot bienveillant ou un geste d'encouragement.

Dédicace

*À Celui dont les bienfaits sont innombrables et les dons inestimables, À **ALLAH**, source de toute réussite et d'accomplissement, vont mes louanges et ma gratitude infinie.*

*À mon père bien-aimé, **Abd El Malek**, pilier de ma vie et fierté de mon cœur, qui a semé en moi la force, la persévérance et la droiture.*

*À ma douce mère, **Fatmi Zohra**, refuge éternel de mon âme, dont les prières silencieuses m'ont portée et protégée tout au long du chemin.*

*À mes sœurs chéries, **Amira** et **Nihad**, battements de mon cœur, alliées fidèles et tendres présences qui n'ont jamais failli.*

*À mes frères aimés, **Amin** et **Sohaib**, mes piliers silencieux, ma force tranquille, mes compagnons de toujours.*

À mes neveux et nièces, mes petits trésors, dont les sourires raniment en moi l'espoir à chaque instant et adoucissent chaque difficulté.

*À mes amies précieuses : **Rania, Kamar, Achouak, Rima, Zakia, Chaïma** et **Yousra**, et à toutes celles dont le nom ne figure pas ici mais qui ont laissé une empreinte profonde dans mon cœur...*

Vous avez été la douceur dans mes journées d'effort, et la lumière dans mes instants d'ombre.

*À mes chères collègues et amies de mémoire, **Achouak** et **Zakia**, Merci pour votre sincérité, votre patience et cette belle complicité partagée à chaque étape de ce travail.*

*À mon directeur de mémoire, **Dr Kherbache**, Je vous adresse ma profonde reconnaissance pour votre encadrement attentif, votre patience constante et votre confiance, qui ont été essentielles dans l'aboutissement de ce mémoire.*

Et à tous ceux qui ont touché ce travail de près ou de loin, par un mot, un geste ou un simple sourire sincère... Je vous dédie cette réussite, car elle est aussi un peu la vôtre.

Avec tout mon amour et ma gratitude,

Omaïma

Dédicace

Louange à ALLAH, par Sa grâce s'accomplissent les bonnes actions et se réalisent les objectifs. C'est par Sa lumière que j'ai avancé sur le chemin, par Sa force que j'ai supporté les épreuves, et par Sa miséricorde que j'ai trouvé la sérénité à chaque étape. Alhamdoulillah pour chaque souffle, chaque expérience et chaque réussite.

*À mon père, **Sahraoui**, ton nom est un honneur et ta personne un pilier. Il me suffit d'être ta fille pour marcher la tête haute parmi les gens. Tu m'as enseigné la dignité dans le silence et la force du cœur.*

*À ma tendre mère, **Zouina**, tu es la douceur qui m'apaise, la prière qui m'accompagne, et la lumière douce qui ne s'éteint jamais.*

*À mon frère, **Youssef**, mon refuge sûr, mon équilibre, ce lien indéfectible qui m'apaise.*

*À mes chères sœurs : **Katar El Nada, Aya, Niamat Allah**, vos noms sont une poésie et votre présence un chaleureux réconfort. Vous êtes mes alliées du cœur.*

*À mon époux, **Nafaa**, merci pour ta patience, ton soutien constant et ton amour sincère.*

*À mes chères amies : **Omaïma, Rima, Zakia, Rania, youssra, chaima** et toutes celles que le cœur n'oublie pas, même si la plume ne les cite pas, merci pour vos rires, votre douceur et votre présence sincère.*

*À mes précieuses camarades de mémoire, **Omaïma** et **Zakia**, merci pour votre engagement, votre bienveillance et votre énergie lumineuse qui ont accompagné chaque étape de ce travail.*

À tous ceux qui m'ont soutenue, même par un simple sourire : merci, car parfois un geste sincère suffit à apaiser l'âme.

*Et à mon encadrant, **Dr. Kherbache**, merci pour votre accompagnement, vos conseils éclairés et votre confiance, qui ont grandement contribué à la réussite de ce mémoire.*

Ce mémoire vous est dédié, avec tout mon amour, ma gratitude et la chaleur de mon cœur.

Achouak

Dédicace

Par la volonté d'ALLAH, Le Tout-Miséricordieux ce travail a pu voir le jour. C'est Lui qui m'a donné la force, la patience et la lumière pour avancer.

J'adresse cette dédicace à :

*Mon père, **Feidjel Semati**, pour tout ce qu'il a fait pour moi, avec amour et courage.*

*Ma mère, **Zebicha Rahma**, pour sa tendresse, ses prières et son soutien de chaque instant.*

*Mes frères : **Amrou, Hamza, Ahmed**, et à tous ceux que j'aime, pour leur amour et leur présence rassurante.*

*Mes sœurs : de **Fatima** à **Souad**, pour leur douceur et leur chaleur dans ma vie.*

*Mes amies : **Khawla, Nour, Louiza, Omaima, Achouak, Ryma**, et toutes celles que je n'ai pas nommées, mais qui comptent beaucoup pour moi.*

*Mes collègues dans ce travail : **Omaima** et **Achouak**, merci pour votre aide, votre sérieux et votre belle énergie.*

Ce mémoire est dédié à toutes les personnes que j'aime, et à tous ceux qui ont été là, de près ou de loin, avec sincérité

Zakia

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	v
Introduction	1
chapitreI. Hépatotoxicité du paracétamol et mécanismes de toxicité	2
I.1. Généralités sur le foie	2
I.1.1. Définition	2
I.1.2. Développement embryonnaire	2
I.1.3. Anatomie du foie.....	3
I.1.4. Histologie du foie.....	6
I.1.5. Fonctions hépatiques.....	8
I.1.6. Physiopathologie.....	10
I.2. Paracétamol.....	12
I.2.1. Définition et historique	12
I.2.2. Structure chimique	13
I.2.3. Mécanisme d'action.....	13
I.2.4. Pharmacocinétique	14
I.3. Hépatotoxicité induite par le paracétamol	15
I.3.1. Relation entre le paracétamol et la toxicité hépatique	15
I.3.1. Résultats statistiques	16
I.3.1. Mécanisme de la toxicité	20
I.3.2. Voie de toxicité oxydatif et cellulaire	20
I.3.3. Facteurs de risque de toxicité.....	24
I.3.4. Pronostic et traitement	25

chapitreII. Plantes médicinales à effet hépatoprotecteur	27
II.1. Phytothérapie	27
II.2. Plantes médicinales.....	27
II.2.1. Définition.....	27
II.2.2. Drogue végétales	28
II.2.3. Composés des plantes	28
II.2.4. Principes actifs.....	28
II.3. Principes actifs hépatoprotecteurs	31
II.3.1. Alcaloïdes	31
II.3.2. Composés phénoliques	33
II.3.3. Lignanes.....	34
II.3.4. Flavonoïdes.....	35
II.4. Mécanismes d'action des différents principes actifs à effets hépatoprotecteur.....	35
II.4.1. Boldine.....	35
II.4.2. Berbérine	36
II.4.3. Curcumine	37
II.4.4. Silymarine.....	38
II.5. Monographie de certaines plantes a effet hépatoprotecteur	39
II.5.1. Chardon-marie « <i>Silybum marianum</i> ».....	39
II.5.2. Chicoree « <i>Cichorium intybus</i> »	41
II.5.3. Artichaut « <i>Cynara scolymus</i> »	43
chapitreIII. Etudes expérimentales et perspectives d'avenir	46
III.1. Recherches expérimentales sur les effets hépatoprotecteurs des plantes médicinales	46
III.1.1. Études <i>in vivo</i> sur des modèles animaux	46
III.1.2. Études <i>in vitro</i> sur les mécanismes moléculaires	48
III.2. Intérêt et limites des compléments alimentaires à base de plantes médicinales	49
III.2.1. Définition et caractéristiques des compléments alimentaires à base de plantes	50

III.2.2. Rôle des compléments alimentaires à base de plantes dans la détox hépatique et la prévention de l'hépatotoxicité.....	50
III.2.3. Exemples de compléments naturels à effet hépatoprotecteur	51
III.2.4. Lésion hépatique induite par les compléments alimentaires et à base de plantes.	52
III.2.4.1. Quelques compléments alimentaires provoquant des lésions hépatiques	53
Conclusion.....	55
Références bibliographiques	56

ملخص

تندرج هذه الدراسة ضمن إطار علمي يهدف إلى تقييم السمية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول، وهو دواء مسكن وخافض للحرارة واسع الاستعمال، ويُعد الإفراط في استخدامه من أبرز أسباب الإصابة بالفشل الكبدي الحاد. يتناول الفصل الأول الكبد من منظور تكاملي يشمل البنية التشريحية والنسجية والوظائف الفيزيولوجية والمرضية، مع تسليط الضوء على الآليات الجزيئية للسمية، لاسيما الإجهاد التأكسدي، نفاذ الغلوتاثيون، والموت الخلوي الكبدي. أما الفصل الثاني، فيُخصص لدراسة النباتات الطبية ذات التأثير الواقي على الكبد، من خلال تحليل مركباتها النشطة كالفلافونويدات، القلويدات، والليغان، بالإضافة إلى شرح آليات عملها. وقد تم عرض مونوجرافيات مفصلة لعدد من النباتات ذات الفعالية المثبتة مثل الحرشف البري (*Silybum marianum*) والهندباء (*Cichorium intybus*) والخرشوف (*Cynara scolymus*). ويختتم الفصل الثالث بعرض لأحدث البيانات التجريبية المستمدة من دراسات داخل الجسم وخارجه، مع مناقشة آفاق استعمال المكملات الغذائية النباتية في الوقاية من أمراض الكبد. كما يتطرق إلى التحديات والمخاطر المرتبطة بها، خصوصًا حالات السمية الكبدية الناتجة عن بعض المنتجات الطبيعية.

الكلمات المفتاحية : الكبد، الباراسيتامول، التسمم الكبدي، الإجهاد التأكسدي، النباتات الطبية، حماية الكبد، المكملات الغذائية.

Abstract

This study is part of a scientific assessment of the hepatotoxicity induced by paracetamol, a widely used analgesic and antipyretic, overdose of which is a major cause of acute liver injury.

The first chapter proposes an integrative approach to the liver, ranging from its anatomical and histological structure to its pathophysiological functions, in order to gain a better understanding of its vulnerability to toxic aggression. Particular attention is paid to the molecular mechanisms responsible for paracetamol toxicity, including oxidative stress, glutathione depletion and hepatic cell death. The second chapter is devoted to medicinal plants with hepatoprotective effects, focusing on their active ingredients (flavonoids, alkaloids, lignans, etc.) and their mechanisms of action. Detailed monographs on certain promising plants such as *Silybum marianum*, *Cichorium intybus* and *Cynara scolymus* are presented, illustrating their therapeutic potential in the prevention of liver damage. Finally, the third chapter looks at recent experimental data from *in vitro* and *in vivo* studies, and examines future prospects for the use of herbal food supplements. This chapter also highlights the limitations and risks associated with these natural products, in particular the reported cases of hepatotoxicity secondary to their consumption.

Keywords: Liver, Paracetamol, Hepatotoxicity, Oxidative Stress, Medicinal Plants, Hepatoprotection, Food supplements.

Résumé

Ce travail s'inscrit dans une perspective d'évaluation scientifique de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, un antalgique et antipyrétique largement utilisé, dont le surdosage constitue une cause majeure de lésions hépatiques aiguës. Le premier chapitre propose une approche intégrative du foie, allant de sa structure anatomique et histologique jusqu'à ses fonctions physiopathologiques, pour mieux comprendre sa vulnérabilité face aux agressions toxiques. Une attention particulière est portée aux mécanismes moléculaires responsables de la toxicité du paracétamol, notamment le stress oxydatif, l'épuisement du glutathion, et la mort cellulaire hépatique. Le second chapitre est consacré à l'étude des plantes médicinales à effet hépatoprotecteur, en mettant l'accent sur leurs principes actifs (flavonoïdes, alcaloïdes, lignanes, etc.) ainsi que leurs mécanismes d'action. Des monographies détaillées de certaines plantes prometteuses telles que *Silybum marianum*, *Cichorium intybus* et *Cynara scolymus* sont présentées, illustrant leur potentiel thérapeutique dans la prévention des atteintes hépatiques. Enfin, le troisième chapitre s'attarde sur les données expérimentales récentes issues d'études *in vitro* et *in vivo*, et examine les perspectives d'avenir en lien avec l'utilisation des compléments alimentaires à base de plantes médicinales. Ce chapitre met également en lumière les limites et risques associés à ces produits naturels, notamment les cas rapportés d'hépatotoxicité secondaire à leur consommation.

Mots clés : Foie, Paracétamol, Hépatotoxicité, Stress Oxydatif, Plantes Médicinales, Hépatoprotection, Complément alimentaire.

Liste des abréviations

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT : Alanine Aminotransférase

APAP: Acetaminophen, Paracetamol

ASAT: Aspartate Aminotransférase

ATP: Adénosine tri-phosphate

Bax: Bcl-2-associated X protein

CYP2E1: Cytochrome P450 2E1

DMSO : Diméthylsulfoxyde

GPx: Glutathione peroxydase

GSH: Glutathione

GSSG: Glutathione disulfide

HE: Encéphalopathie hépatique

HILI: Herb-induced liver injury

IL-6 : Interleukine-6

JNK : Jun N-terminal kinase

LPO : Peroxydation lipidique

NAC: N-acétylcystéine

NAPQI: N-acétyl-p-benzoquinone imine

NF- κ B: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SREBP-1c: Sterol regulatory element-binding protein 1c

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

α -SMA: Alpha-Smooth muscle action

Liste des figures

Figure I.1: Vue antérieure du foie.	3
Figure I.2: Face viscérale du foie.	4
Figure I.3: Lobule hépatique.	4
Figure I.4. Organisation d'un lobule hépatique illustrant les voies de circulation de la bile et du sang.....	5
Figure I.5: Vascularisation dans le foie.....	6
Figure I.6: Coupe transversale d'un lobule hépatique.	7
Figure I.7: Structures chimiques du A) paracétamol et du B) phénacétine.....	12
Figure I.8: Structure moléculaire du paracétamol.	13
Figure I.9: Proportion des cas d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis attribués à l'utilisation du paracétamol.	16
Figure I.10. Fréquence du paracétamol dans les intoxications aiguës.	16
Figure I.11. Répartition par tranche d'âge et par sex.....	17
Figure I.12. Répartition par symptômes cliniques.	18
Figure I.13. Echantillons biologiques reçus pour l'analyse du paracétamol.	18
Figure I.14. Mécanisme toxique du paracétamol et mécanisme d'action de l'acétylcystéine.....	20
Figure I.15. Sources de ROS dans l'hépatotoxicité de l'APAP par rapport à d'autres formes de lésions hépatiques.....	21
Figure I.16. Stress oxydatif mitochondrial et signalisation dans l'hépatotoxicité de l'APAP	23
Figure II.1. Structure chimique de la boldine.....	31
Figure II.2. Structure chimique de la protopine	31
Figure II.3. Structure chimique de la berbérine	32
Figure II.4. Structure chimique de l'acide rosmarinique.....	33
Figure II.5. Structure chimique du shogaol.....	33
Figure II.6. Structure chimique du gingérol	33
Figure II.7. Structure chimique de la curcumine.....	34

Figure II.8. Structure chimique de la silybine	34
Figure II.9. Structure chimique de la tiliroside	35
Figure II.10. Action de la berbérine sur les cellules cancéreuses.....	37
Figure II.11. Multiples mécanismes d'action hépatoprotecteurs de la <i>silymarine</i>	39
Figure II.12. Caractéristiques morphologiques des feuilles de <i>Silybum marianum</i> (A) et d'un capitule rouge pourpre avec bractées épineuses (B).	39
Figure II.13. Différentes partie de la plante <i>Cichorium intybus L.</i>	42
Figure II.14. Photo de <i>Cichorium intybus L.</i>	42
Figure II.15. Illustration botanique de l'artichaut. (<i>Cynara scolymus</i> par Adriana Morgante Giornetti).	43
Figure II.16. Photo de <i>Cynara scolymus</i>	43
Figure III.1. Forté Détox détoxifiant foie naturel enrichi en desmodium 2×500 ml.	51
Figure III.2. Granions Détox Foie cure de 1 mois 60 comprimés.....	52
Figure III.3. Nat &Form Drainocyte santé du foie détox 30 gélules.	52

Liste des tableaux

Tableau I.1. Informations concernant les patients souffrant de lésions hépatiques	19
---	----

Introduction

Introduction

Le foie est un organe vital et multifonctionnel, indispensable au maintien de l'homéostasie dans l'organisme. Il joue un rôle central dans de nombreux processus métaboliques, notamment la digestion des macronutriments, l'élimination des déchets métaboliques, la synthèse de la bile et de l'urée, ainsi que la biotransformation des substances exogènes et endogènes. En raison de sa fonction de détoxification, le foie est particulièrement exposé à divers agents toxiques, y compris les médicaments, ce qui en fait une cible majeure de lésions hépatocellulaires **(Gu et Manautou, 2012)**.

Les pathologies hépatiques regroupent un large éventail d'affections aiguës et chroniques, telles que l'hépatite, la stéatose hépatique, la cirrhose et l'insuffisance hépatique aiguë **(Bessone et al., 2018)**. Ces affections peuvent être aggravées par des facteurs physiologiques (âge, sexe, alimentation, grossesse) et génétiques (défauts enzymatiques). Parmi les causes iatrogènes, les lésions hépatiques induites par les médicaments représentent une préoccupation croissante, en particulier celles liées à la consommation excessive d'acétaminophène (paracétamol), dont le métabolite toxique peut provoquer un stress oxydatif sévère et une nécrose hépatique **(Chilvery et al., 2023)**.

Malgré la disponibilité de traitements conventionnels et de suppléments nutritionnels sur le marché, les options thérapeutiques actuelles restent limitées, d'où la nécessité de développer de nouvelles stratégies préventives et curatives. Dans ce contexte, l'intérêt pour les médecines traditionnelles et les plantes médicinales ne cesse de croître, notamment dans les régions où une grande partie de la population y a recours comme première ligne de soins. Ces remèdes naturels, riches en composés phytochimiques, offrent un potentiel hépatoprotecteur prometteur, en contribuant à la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène, à l'inhibition des voies pro-inflammatoires et à la régénération des cellules hépatiques **(Hamidah et al., 2009)**.

L'objectif de cette étude a été orienté vers l'exploration des effets protecteurs de diverses plantes médicinales contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, en mettant en évidence les mécanismes d'action impliqués ainsi que les résultats expérimentaux rapportés au cours des dernières décennies.

Chapitre I : Hépatotoxicité du paracétamol et mécanismes de toxicité

chapitre I. Hépatotoxicité du paracétamol et mécanismes de toxicité

I.1. Généralités sur le foie

I.1.1. Définition

Le foie, bien connu pour ses rôles métaboliques essentiels tels que la synthèse, le stockage et la détoxification, a récemment attiré l'attention pour sa participation active dans la régulation de la réponse immunitaire. En raison de sa position stratégique entre la circulation veineuse gastro-intestinale et systémique, il reçoit environ 75 % de son apport sanguin provenant de l'intestin et de la rate par l'intermédiaire de la veine porte. Cette configuration anatomique l'expose en permanence à une grande variété d'antigènes, qu'ils soient d'origine alimentaire, issus du microbiote intestinal ou encore apportés par des agents pathogènes (**Lapierre et Alvarez, 2007**). Par ailleurs, les lymphocytes en provenance de la rate doivent traverser les sinusoides hépatiques pour accéder à la circulation systémique, ce qui confère au foie un rôle central dans l'orchestration de réponses immunitaires. Il doit, en effet, assurer un équilibre délicat : d'une part, maintenir une tolérance immunitaire face aux antigènes intestinaux inoffensifs, et d'autre part, déclencher une réponse appropriée en cas d'infection. En outre, le foie contribue activement au maintien de l'homéostasie des lymphocytes T dans l'ensemble de l'organisme, en régulant leur apoptose et en éliminant les cellules activées devenues superflues après la fin d'une réponse immunitaire (**Lapierre et Alvarez, 2007**).

I.1.2. Développement embryonnaire

Au cours de la quatrième semaine du développement embryonnaire, le foie, la vésicule biliaire et les canaux biliaires, tout comme d'autres structures annexes du tube digestif, prennent forme à partir de l'intestin primitif embryonnaire. Les cellules endodermiques génèrent des colonnes d'hépatocytes autour des canaux sanguins (sinusoides) dans le tissu mésodermique qui va donner naissance au tissu hématopoïétique, aux cellules de Kupffer et à la capsule fibreuse. L'hématopoïèse commence à se manifester autour de la sixième semaine dans le foie embryonnaire et cesse avant la naissance. La production de bile commence généralement autour de la 16^{ème} semaine, et les pigments biliaires donnent une couleur au méconium. Le foie, qui se développe rapidement au cours de la vie fœtale, est particulièrement volumineux chez le nouveau-né. Il renferme des réserves substantielles de glucides qui peuvent être utilisés durant les premiers jours de vie jusqu'à ce que le nourrisson commence à se nourrir de manière efficace (**Brooker, 2001**).

I.1.3. Anatomie du foie

I.1.3.1. Aspect macroscopique

Le foie, dont les dimensions sont de 28 cm sur 10 cm sur 8 cm, est la plus grande glande de l'organisme. Son poids varie entre 1,6 et 2 kg. Elle se trouve sous le diaphragme, sur le côté droit, et présente une teinte brun-rouge. Elle est enveloppée par la capsule fibreuse hépatique, également connue sous le nom de capsule de Glisson. La surface supérieure est plane tandis que la surface inférieure est concave et expose le hile hépatique, par lequel transitent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires (**figure I.1**) (**Lacour et Belon, 2016**).

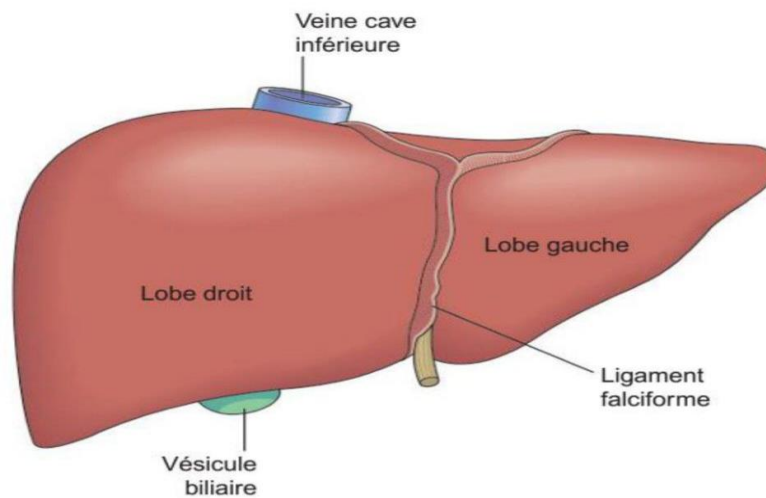


Figure I.1: Vue antérieure du foie (**Waugh et Grant, 2023**).

Le foie se compose de quatre lobes : deux grands lobes, le droit et le gauche, ainsi que deux lobes de taille plus réduite, le lobe caudé et le lobe carré, qui sont placés à l'arrière du foie de manière irrégulière (**figure I.2**). La vésicule biliaire se trouve dans une cavité sur la face arrière. Le foie est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif et il est en partie couvert par le péritoine. Il est attaché au diaphragme et à la paroi abdominale par des ligaments qui sont créés grâce à des plis de péritoine : le ligament falciforme, qui divise les lobes droit et gauche ; le ligament rond, qui se trouve sous le ligament falciforme, formé par un résidu embryonnaire fibreux de la veine ombilicale (**Brooker, 2001**).

I.1.3.2. Aspect microscopique

Le foie est composé de multiples unités fonctionnelles hexagonales appelées lobules (**figure I.3**). Chaque lobule, qui a un diamètre de 1 à 2 mm, renferme des hépatocytes (cellules

fonctionnelles du parenchyme hépatique), des vaisseaux sanguins, des canaux biliaires et des cellules phagocytaires du système immunitaire, également connues sous le nom de cellules de Kupffer. La structure du lobule inclut une veine centro-lobulaire (une branche de la veine hépatique) autour de laquelle s'étendent les travées d'hépatocytes (**figure I.3**). Les sinusoides, qui sont des capillaires sanguins discontinus, circulent entre ces travées et garantissent un flux sanguin très lent ainsi qu'un contact très étroit entre le sang et les hépatocytes (**Brooker, 2001**).

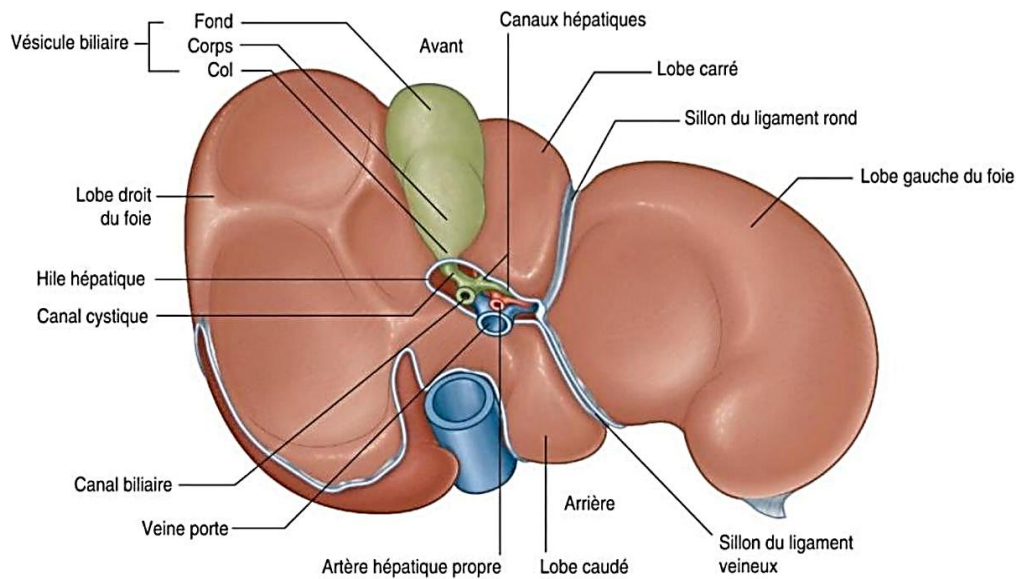


Figure I.2: Face viscérale du foie (Drake *et al.*, 2015).

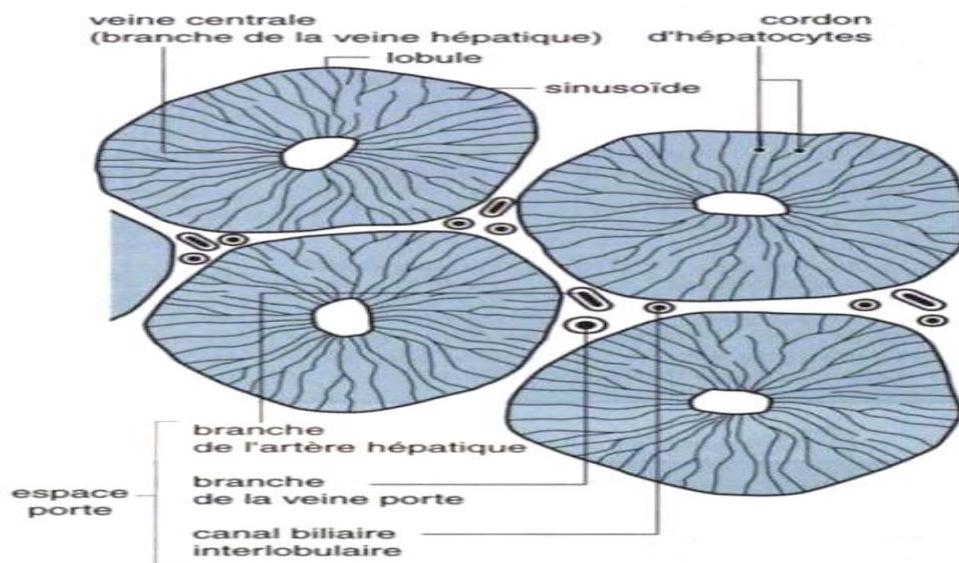


Figure I.3: Lobule hépatique (Brooker, 2001).

Un espace interlobulaire est présent à chaque extrémité du lobule hexagonal, formé par une division de l'artère hépatique, une subdivision de la veine porte et un canal biliaire. Le sang qui arrive par l'artère hépatique et la veine porte passe à travers le sinusoïde, avant de se déverser dans la veine centro-lobulaire, puis dans la veine hépatique et enfin dans la veine cave. Ainsi, le sang s'écoule de l'espace porte vers le centre du lobule, tandis que la bile suit un trajet inverse (**figure I.4**). La bile produite parcourt un système de petits conduits, appelés canalicules biliaires, qui sont localisés entre les hépatocytes. Ces conduits se déversent dans le canal biliaire interlobulaire de l'espace porte, qui formera les canaux hépatiques droit et gauche transportant la bile depuis le foie. Les macrophages qui composent les cellules de Kupffer, situées le long des sinusoïdes, font partie du système des cellules phagocytaires mononucléées. Elles participent à la phagocytose des globules rouges endommagés et des bactéries (**Brooker, 2001**).

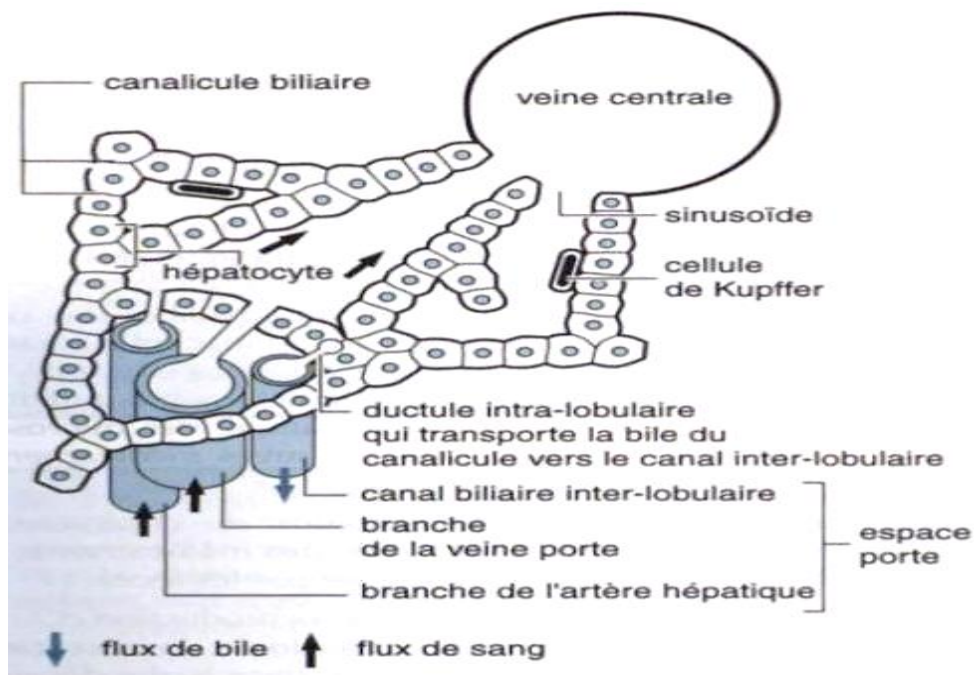


Figure I.4. Organisation d'un lobule hépatique illustrant les voies de circulation de la bile et du sang (**Brooker, 2001**).

I.1.3.3. Vascularisation du foie

Sa grande importance est due au fait que le foie, organiquement très vascularisé, reçoit entre 25 et 30 % du flux sanguin cardiaque. Le hile hépatique reçoit le flux sanguin au foie, qui arrive pour les deux tiers par la veine porte, apportant un sang riche en nutriments et pauvre en O₂, et pour un tiers par l'artère hépatique, fournissant du sang hautement oxygéné (**figure I.5**). Le sang porté se combine avec le sang artériel à l'entrée des sinusoïdes hépatiques, qui sont des capillaires étroitement connectés aux cellules hépatiques. Ces sinusoïdes se déversent au centre

des lobules via les veinules centro-lobulaires, qui constituent les trois veines sus-hépatiques se déversant dans la veine cave inférieure (**Lacour et Belon, 2016**).

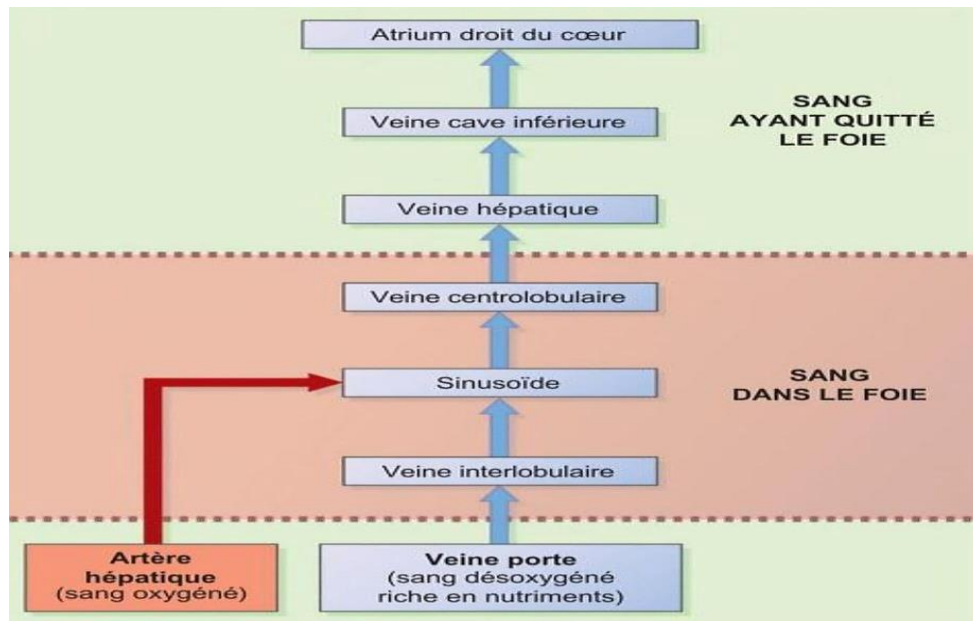


Figure I.5: Vascularisation dans le foie (**Waugh et Grant, 2023**).

I.1.3.4. Innervation

Le foie reçoit des impulsions nerveuses à partir des fibres parasympathiques du pneumogastrique et des fibres sympathiques du ganglion cœliaque, stimulant ainsi la glycogénolyse (**Brooker, 2001**).

I.1.4. Histologie du foie

I.1.4.1. Organisation en unités fonctionnelles

Le parenchyme hépatique est composé de structures microscopiques fonctionnelles appelées lobules hépatiques hexagonaux de Kiernan. Ces lobules se distinguent par la présence de trois éléments principaux, les capillaires radiés, ou sinusoides, entourés par un cylindre de cellules hépatiques formant les travées hépatocytaires de Remak, ainsi que les canalicules biliaires (**figure I.6**).

I.1.4.2. Cellules du foie

A. Hépatocytes, ou cellules parenchymateuses

Ces cellules constituent 65 % du total des cellules hépatiques. Il s'agit de cellules de grande dimension, aptes à réaliser un métabolisme significatif. Ces cellules possèdent deux pôles fonctionnels : un pôle sinusoidal ou vasculaire, qui est en contact direct avec les cellules

endothéliales des capillaires au niveau de l'espace de Disse. Ces dernières n'ayant pas de lame basale, cela favorise les échanges entre le sang et l'hépatocyte. L'autre pôle est le pôle canaliculaire ou biliaire, qui définit le canalicule biliaire qui ne dispose pas de paroi propre (Lacour et Belon, 2016).

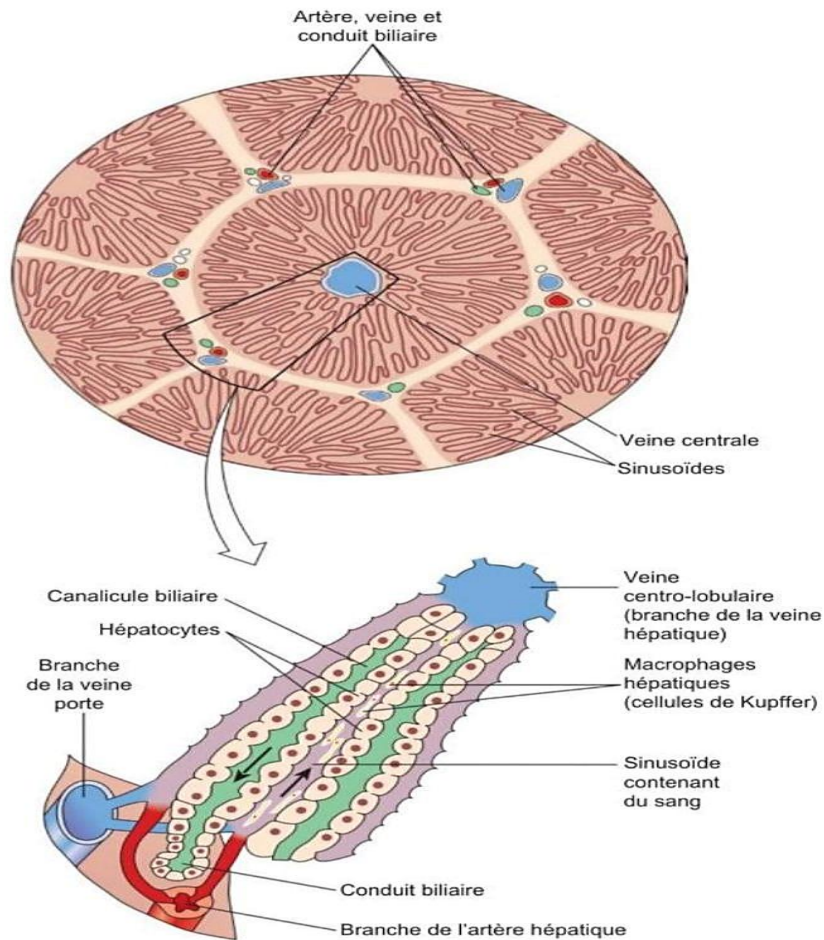


Figure I.6: Coupe transversale d'un lobule hépatique (Vaugh et Grant, 2023).

B. Cellules endothéliales

Elles constituent 20% des cellules du foie et se distinguent par la présence de fenêtres larges, garantissant des échanges significatifs entre le sinusoiède et l'hépatocyte (Lacour et Belon, 2016).

C. Cellules de kuppfer

Il s'agit de macrophages en bordure, situés dans l'espace de Disse, qui possèdent une activité phagocytaire robuste. Ils ont un rôle crucial dans la protection de l'organisme et composent approximativement 10 % des cellules du foie (Lacour et Belon, 2016).

D. Cellules de Ito

Ces cellules, situées dans l'espace de Disse, sont dédiées à la conservation des graisses et constituent 5% des cellules du foie (**Lacour et Belon, 2016**).

I.1.5. Fonctions hépatiques

Véritable pilier de l'homéostasie et du bon fonctionnement de l'organisme, le foie assume de multiples fonctions essentielles. Il est notamment responsable de la synthèse de la bile, de la production d'une variété de protéines et d'autres molécules vitales, ainsi que de la détoxification des substances potentiellement nocives telles que l'alcool, les médicaments et les hormones. De plus, le foie agit comme une réserve importante et joue un rôle central dans le métabolisme des glucides, des protéines, des lipides et des vitamines, soulignant son importance capitale pour l'équilibre interne.

A. La production de bile

La bile est un liquide important car elle contribue à l'excrétion des matières non excrétées par les reins et à l'absorption et à la digestion des lipides par la sécrétion de sels et d'acides biliaires. La bile est produite par les hépatocytes et se compose principalement d'eau, d'électrolytes, de sels biliaires, d'acides biliaires, de cholestérol, de pigments biliaires, de bilirubine et de phospholipides, ainsi que d'autres substances. La bile est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires, où elle passe de petits conduits à des conduits plus larges, pour finir dans le duodénum ou être stockée dans la vésicule biliaire où elle sera stockée et concentrée en fonction de la pression des conduits et du sphincter d'Oddi. Après avoir été sécrétée dans le duodénum, la bile subit une circulation entéro-hépatique, où elle remplit sa fonction dans l'intestin, et les composants biliaires qui ne sont pas excrétés sont recyclés par conversion en acides biliaires par les bactéries intestinales pour être réutilisés par absorption dans l'iléon et transportés à nouveau vers le foie (**Kalra et al., 2023**).

B. Stockage et/ou métabolisme des vitamines liposolubles

La plupart des vitamines liposolubles atteignent le foie par absorption intestinale sous forme de chylomicrons ou de VLDL. Le foie stocke et/ou métabolise les vitamines liposolubles. La vitamine A est stockée dans les cellules d'Ito. Elle peut subir une oxydation en rétinal puis en acide rétinoïque pour la phototransduction, ou l'acide rétinoïque peut être conjugué en glucuronide pour être sécrété dans la bile. Que la vitamine D3 provienne de la peau, de produits animaux ou de produits végétaux, elle doit subir une 25-hydroxylation par le système CYP-450 hépatique, qui est ensuite hydroxylée dans les reins pour obtenir sa forme fonctionnelle. Le

système CYP-450 hépatique hydroxyle ensuite le carbone 24 pour rendre la vitamine D inactive. Le foie reçoit la vitamine E sous ses formes alpha et gamma-tocophérol. L'alpha-tocophérol est intégré aux VLDL ou aux HDL dans le foie et est ensuite réinjecté dans la circulation, tandis que le foie métabolise la forme gamma-tocophérol en vue de son excrétion. Bien que la vitamine K ne soit pas stockée ou métabolisée dans le foie, sa présence est essentielle car l'enzyme hépatique gamma-glutamyl carboxylase en a besoin pour la gamma-carboxylation des facteurs de coagulation II, VII, IX, X, de la protéine C et de la protéine S (Kalra *et al.*, 2023).

C. Métabolisme des médicaments

Une autre fonction essentielle du foie est le métabolisme et/ou la détoxification des xénobiotiques. Le foie utilise les lysosomes pour certaines de ces substances, mais la biotransformation est une voie majeure du métabolisme et de la détoxification. Le foie transforme les xénobiotiques en les faisant passer d'une forme lipophile à une forme hydrophile par le biais de deux réactions : la phase I et la phase II. Ces réactions se déroulent principalement dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes (Almazroo *et al.*, 2017). Les réactions de la phase I créent un soluté plus hydrophile par oxydation, réduction et hydrolyse en utilisant principalement les enzymes de la famille du cytochrome P450 (CYP450). Le produit de la phase I possède une espèce d'oxygène qui réagit mieux avec les enzymes impliquées dans les réactions de la phase II. Les réactions de la phase II conjuguent les métabolites créés lors de la phase I pour les rendre plus hydrophiles afin qu'ils puissent être sécrétés dans le sang ou la bile. Il existe trois voies principales de conjugaison dans les réactions de phase II : la conjugaison au glucuronate, au glutathion ou au sulfate. La conjugaison au glucuronate, comme dans le cas de la bilirubine, a lieu dans le réticulum endoplasmique lisse. Les substances qui subissent une conjugaison en sulfate, comme les alcools, sont généralement conjuguées dans le cytosol en raison de la localisation des enzymes nécessaires. La conjugaison du glutathion se produit principalement dans le cytosol, une minorité se produisant dans les mitochondries (Almazroo *et al.*, 2017). Il est essentiel que le glutathion soit réduit, et l'épuisement du glutathion réduit pour la conjugaison peut permettre l'accumulation de métabolites toxiques, comme on le voit dans le cas d'un surdosage en acétaminophène. Certains décrivent le transport des métabolites produits par ces réactions comme la phase III. D'autres organes, tels que les reins et l'intestin, peuvent contribuer au métabolisme des médicaments. De multiples facteurs tels que l'âge, le sexe, les interactions médicamenteuses, le diabète, la grossesse, les maladies hépatiques ou rénales, l'inflammation ou la génétique, pour n'en citer que quelques-uns, affectent le métabolisme des médicaments (Almazroo *et al.*, 2017).

D. Métabolisme de la bilirubine

Le foie joue un rôle important dans la dégradation de l'hème. L'hémolyse a lieu à plusieurs endroits dans l'organisme, notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. L'hème est décomposé en biliverdine, qui est ensuite réduite en bilirubine non conjuguée. Le foie reçoit de la circulation la bilirubine non conjuguée liée à l'albumine. La bilirubine non conjuguée subit alors une conjugaison via le système uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), un processus de phase II, pour devenir hydrophile. La bilirubine nouvellement conjuguée est alors sécrétée dans la bile via les canalicules biliaires, ou de petites quantités se dissolvent dans le sang, où elles sont ensuite filtrées pour être excrétées par les reins. La majeure partie de la bilirubine conjuguée pénètre dans la bile et est excrétée avec la bile dans les fèces, car elle n'est pas absorbable par la paroi intestinale. Une partie de la bilirubine est convertie en urobilinogène ou en bilirubine non conjuguée par les bactéries intestinales pour être réabsorbée dans la circulation entérohépatique (O'Brien *et al.*, 2015 ; Stec *et al.*, 2016).

E. Autres fonctions

Le foie joue un rôle dans la fonction des hormones thyroïdiennes en tant que site de déiodination de la T4 en T3. Le foie gère la synthèse de presque toutes les protéines plasmatiques de l'organisme, notamment l'albumine, les globulines de liaison, la protéine C, la protéine S et tous les facteurs de coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque, en plus du facteur VIII (Kalra *et al.*, 2023).

I.1.6. Physiopathologie

La cirrhose est le résultat de lésions, d'inflammations, de fibroses et de nécroses continues du foie. L'alcoolisme et les hépatites chroniques B et C sont souvent à l'origine de la cirrhose. La fibrose dans la cirrhose est due à la sécrétion de TGF-beta par les cellules Ito dans l'espace de Disse. La cirrhose représente généralement une maladie hépatique en phase terminale et, en tant que telle, la fonction hépatique est fortement compromise (Kalra *et al.*, 2023). Lorsque la capacité du foie à synthétiser des protéines et à détoxifier l'organisme diminue, divers symptômes peuvent apparaître. Parmi ceux-ci figurent l'hypertension portale, une élévation anormale de la pression sanguine dans la veine porte, ainsi que l'hyperestrinisme, caractérisé par un excès d'œstrogènes. On observe également fréquemment une hypoalbuminémie, qui se manifeste par un taux anormalement bas d'albumine dans le sang. Ces manifestations cliniques témoignent de l'impact d'une fonction hépatique compromise sur l'ensemble de l'organisme. (Nishikawa et Osaki, 2015).

Les séquelles de l'hypertension portale comprennent des shunts porto-systémiques qui provoquent des varices à divers endroits, des caput medusae et des hémorroïdes. Les autres manifestations de l'hypertension portale sont l'ascite, les angiomes en araignée, l'encéphalopathie hépatique, le syndrome hépatorénal et la splénomégalie. Les varices œsophagiennes sont la cause la plus fréquente de décès chez les patients cirrhotiques (**Kalra et al., 2023**).

Le score de Child-Pugh et le score MELD (model for end-stage liver disease) sont tous deux utilisés pour évaluer et déterminer le pronostic des patients atteints de cirrhose. Tous deux se basent sur une combinaison de variables pour évaluer le patient. Le score de Child-Pugh évalue l'ascite, l'encéphalopathie hépatique (HE), la bilirubine totale, l'albumine et le temps de prothrombine ou INR. Le score MELD utilise la créatinine, la bilirubine et l'INR. Bien que les deux soient utilisés pour créer un modèle prédictif pour les patients cirrhotiques, le score MELD est l'échelle de choix pour l'évaluation des patients ayant subi une transplantation hépatique (**Peng et al., 2016**).

L'ictère est souvent le signe d'une altération du métabolisme de la bilirubine. Le premier signe de l'ictère est souvent un jaunissement sous la langue, suivi d'un ictère scléral (jaunissement de la sclérotique). Il existe de nombreuses causes d'ictère, que l'on peut généralement classer en obtenant une bilirubine fractionnée où l'on mesure la bilirubine indirecte (bilirubine non conjuguée) et la bilirubine directe (bilirubine conjuguée). Le résultat de la bilirubine fractionnée peut aider à identifier l'étiologie de la cholestase en causes préhépatiques et intrahépatiques ou extrahépatiques (**Kalra et al., 2023**).

L'étiologie courante de l'ictère préhépatique est l'hémolyse, où le niveau d'hémolyse dépasse la capacité de conjugaison du foie, entraînant une accumulation de bilirubine non conjuguée, ce qui provoque l'ictère. La cholestase intrahépatique peut être due à des maladies congénitales, telles que le syndrome de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar. Dans ces maladies congénitales, l'enzyme responsable de la conjugaison de la bilirubine, l'UGT, est légèrement déficiente ou complètement déficiente. Le syndrome de Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor sont des causes de bilirubinémie directe, car il existe un défaut de transport canaliculaire de la bilirubine conjuguée. D'autres causes de cholestase post-hépatique sont une obstruction, due par exemple à un calcul ou à une tumeur maligne. L'hépatite virale peut entraîner une hyperbilirubinémie directe et indirecte (**Hashmi et Mehta, 2023**).

I.2. Paracétamol

I.2.1. Définition et historique

Le paracétamol (acétaminophène, N-acétyl-p-aminophénol) est l'un des médicaments analgésiques et antipyrétiques en vente libre les plus répandus. Il a été synthétisé pour la première fois par Joseph von Mering en 1893 en faisant réagir du p-nitrophénol avec de l'étain et de l'acide acétique glacial. Dans les années 1880, on a découvert que le paracétamol et la phénacétine (**figure I.7**) possédaient une activité antipyrétique, puis analgésique. Au départ, la phénacétine a gagné en popularité par rapport au paracétamol et a été commercialisée en 1887 ; cependant, en raison des effets secondaires graves associés à la phénacétine, tels que l'anémie hémolytique et la formation de méthémoglobine, son utilisation clinique a diminué et l'attention s'est portée sur le paracétamol, qui a été commercialisé en 1893 (**Ayoub, 2021**).

En outre, d'autres études sur la phénacétine menées dans les années 1940 ont montré que le paracétamol est l'un de ses principaux métabolites et que ses effets pharmacologiques sont donc attribués au paracétamol. En conséquence, le paracétamol est devenu librement disponible à partir des années 1950 et est devenu l'analgésique non narcotique en vente libre le plus largement utilisé pour le traitement des douleurs légères à modérées et de la fièvre (**Ayoub, 2021**).

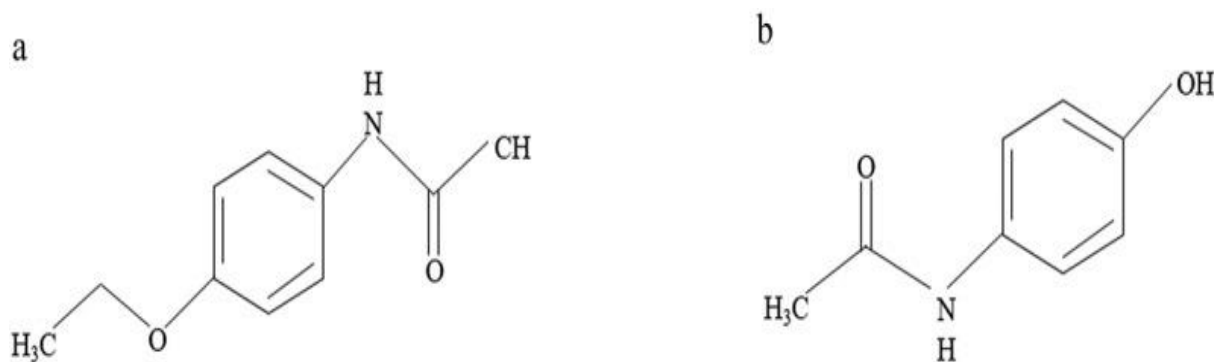


Figure I.7: Structures chimiques du A) paracétamol et du B) phénacétine (**Ayoub, 2021**).

Le paracétamol domine aujourd'hui le marché des analgésiques non narcotiques en vente libre, après la démonstration de son profil d'innocuité à des doses thérapeutiques et surtout après que l'utilisation de l'aspirine a commencé à diminuer depuis les années 1960 en raison de sa toxicité gastro-intestinale et de son association avec le syndrome de Reye chez l'enfant (**Schrör, 2007**). Aujourd'hui, le paracétamol est le traitement standard et de première intention de la fièvre

et de la douleur aiguë, et l'on pense qu'il le restera pendant de nombreuses années encore (Prescott, 2000). Cela s'explique principalement par sa sécurité exceptionnelle aux doses thérapeutiques par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les ventes de paracétamol, le médicament analgésique en vente libre le plus largement consommé, ont augmenté au cours des dernières années - une tendance qui devrait se poursuivre (Hider-Mlynarz *et al.*, 2018).

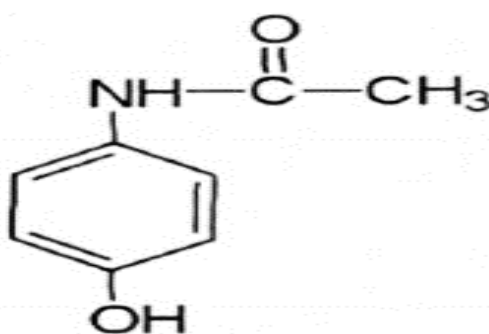


Figure I.8: Structure moléculaire du paracétamol (Clayden *et al.*, 2003).

I.2.2. Structure chimique

Le paracétamol est un composé phénolique dérivé, dont la structure comprend un noyau benzénique substitué par un groupe hydroxyle et un groupe acétamide en position para (Figure I.8). Ce médicament ne présente aucun carbone asymétrique, ce qui signifie qu'il n'a pas de stéréo-isomères (Clayden *et al.*, 2003).

I.2.3. Mécanisme d'action

L'acétaminophène est l'un des médicaments analgésiques et antipyrétiques en vente libre les plus largement utilisés (Bunchorntavakul et Reddy, 2013). Bien que le mécanisme d'action exact du médicament ne soit pas clair, il est historiquement classé parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison de son inhibition des voies de la cyclo-oxygénase (COX) (Smith, 2009; Ghanem *et al.*, 2016). L'acétaminophène possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques similaires à celles des AINS, mais n'a pas d'effets anti-inflammatoires périphériques. L'acétaminophène peut inhiber la voie COX dans le système nerveux central (SNC) mais pas dans les tissus périphériques. En outre, l'acétaminophène ne semble pas se lier au site actif de l'enzyme COX-1 ou COX-2. Il réduit plutôt l'activité de la COX par un autre

mécanisme. Il existe également une proposition théorique selon laquelle l'acétaminophène inhibe une variante d'épissage de la COX-1, appelée COX-3, bien que cette hypothèse n'ait pas été vérifiée chez l'homme (**Chandrasekharan et al., 2002**).

Quoi qu'il en soit, la réduction de l'activité de la voie COX par l'acétaminophène inhiberait la synthèse des prostaglandines dans le SNC, ce qui conduirait à ses effets analgésiques et antipyrétiques. Les propriétés analgésiques peuvent être dues à un effet stimulant sur les voies sérotoninergiques descendantes dans le SNC. D'autres recherches ont proposé que l'acétaminophène ou l'un de ses métabolites, l'AM404, puisse activer le système cannabinoïde. Cette activation pourrait se produire en inhibant l'absorption ou la dégradation de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol, contribuant ainsi à son action analgésique. L'AM404 exerce des effets analgésiques par une double modulation de la transmission synaptique glutamatergique dans la corne dorsale de la moelle épinière. Cela implique la facilitation de la transmission spontanée et l'inhibition de la transmission provoquée par les fibres C, grâce à l'activation des récepteurs TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subtype-1) (**Ohashi et al., 2017**).

I.2.4. Pharmacocinétique

- **Absorption** : L'acétaminophène administré par voie orale est absorbé rapidement et efficacement à partir du tractus gastro-intestinal, atteignant des concentrations plasmatiques maximales en 30 à 60 minutes. L'administration intraveineuse (IV) d'acétaminophène entraîne des pics de concentration plasmatique immédiats et plus élevés. La voie rectale est préférée pour l'administration afin de contourner le métabolisme de premier passage, en particulier chez les patients inconscients et les enfants. Cette approche offre une alternative à l'administration parentérale, atténuant ainsi l'irritation gastrique et permettant une absorption efficace grâce à la richesse de l'apport vasculaire dans le rectum. L'absorption dans le haut rectum guide les médicaments dans la circulation portale par la veine hémorroïdaire supérieure, tandis que l'absorption dans le bas rectum entraîne une entrée directe dans la circulation systémique (**Mahajan et al., 2017**).
- **Distribution** : L'acétaminophène se lie faiblement aux protéines plasmatiques (10 à 25 %) et se distribue largement dans tout l'organisme, à l'exception du tissu adipeux (**Mazaleuskaya et al., 2015**).
- **Métabolisme** : L'acétaminophène subit principalement un métabolisme hépatique selon une cinétique de premier ordre, utilisant trois voies distinctes : la conjugaison avec le glucuronide, la conjugaison avec le sulfate et l'oxydation facilitée par le système enzymatique du cytochrome P450, principalement le CYP2E1. Le CYP3A4 joue un rôle

limité dans le métabolisme de l'acétaminophène. Ce processus forme un métabolite intermédiaire réactif connu sous le nom de N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Aux doses thérapeutiques, la NAPQI se combine rapidement avec le glutathion et subit ensuite un métabolisme supplémentaire pour générer des conjugués de cystéine et d'acide mercapturique (Li *et al.*, 2023).

- **Élimination** : La plupart des métabolites de l'acétaminophène sont excrétés dans l'urine, moins de 5 % apparaissant sous forme d'acétaminophène non conjugué ou libre. Plus de 90 % de la dose administrée est éliminée dans les 24 heures (Gerriets *et al.*, 2024).

I.3. Hépatotoxicité induite par le paracétamol

I.3.1. Relation entre le paracétamol et la toxicité hépatique

Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol, APAP) est l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus utilisés au monde depuis qu'il est devenu disponible en vente libre dans les années 1950. Bien qu'il soit historiquement considéré comme un médicament relativement sûr lorsqu'il est pris à la dose thérapeutique (jusqu'à 4 g par jour pour les adultes), on observe une augmentation préoccupante des cas d'hépatotoxicité grave chaque année. Actuellement, le paracétamol est la principale cause d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dans les services d'urgences aux États-Unis et en Europe. Une étude prospective multicentrique menée entre 1998 et 2003 aux États-Unis a révélé un constat alarmant (Larson *et al.*, 2005). En 2003, le paracétamol était responsable de 51 % des cas d'insuffisance hépatocellulaire, incluant aussi bien les surdoses intentionnelles que non intentionnelles, un chiffre qui a presque doublé en six ans par rapport à 1998, où il était de 28 % (**figure I.9**). Plus inquiétant encore, des cas de toxicité hépatique sévère sont désormais observés même chez des patients prenant le médicament à des doses thérapeutiques (inférieures à 4 g par jour) ce qui contredit les anciennes assurances de sécurité concernant ce médicament, surtout en comparaison avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette évolution nécessite une prise de conscience accrue, notamment pour identifier précocement les individus à risque. Une stratification des risques par les professionnels de santé devient essentielle pour adapter la prise en charge thérapeutique. Dans cette optique, il est important de discuter des mécanismes de la toxicité du paracétamol, ainsi que des facteurs de risque qui influent sur cette toxicité, afin de formuler des recommandations pratiques pour une utilisation plus sûre de ce médicament (Kurtovic et Riordan, 2003; Watkins *et al.*, 2006).

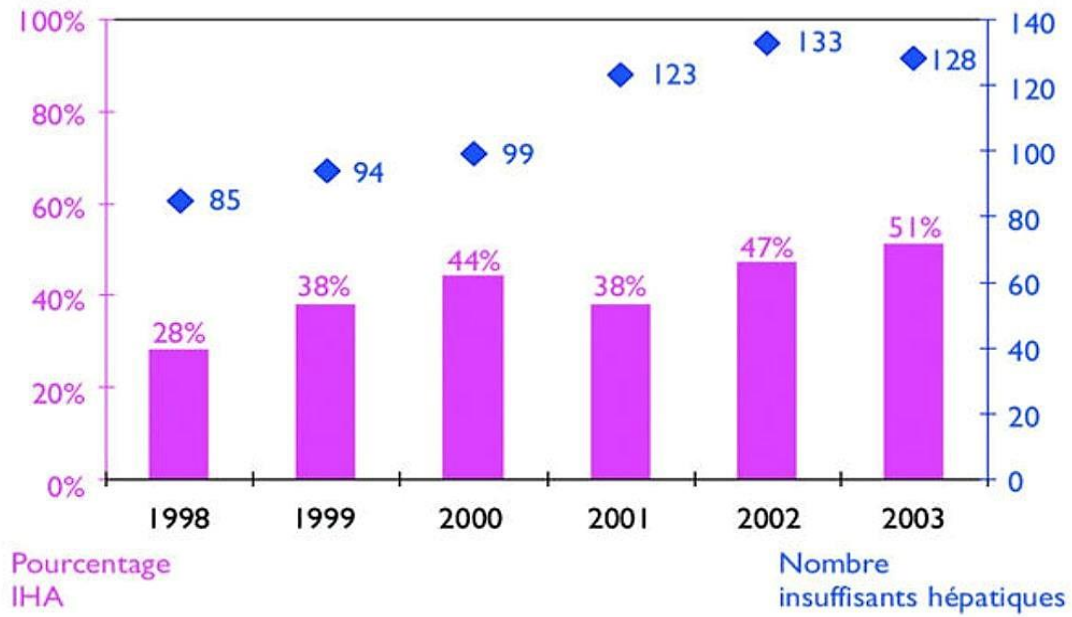


Figure I.9: Proportion des cas d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis attribués à l'utilisation du paracétamol (Seirafi *et al.*, 2007).

I.3.1. Résultats statistiques

Une étude descriptive rétrospective a été réalisée sur une période de 8 ans (2010-2017) sur les cas d'intoxication aiguë au Paracétamol reçus au service de Pharmacologie Toxicologie du CHU d'Oran (UHO). Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignements préétablie. L'analyse toxicologique a été réalisée par méthode colorimétrique et par méthode immuno-enzymatique (EMIT) (Chefirat *et al.*, 2020).

Au total, 400 cas d'intoxication aiguë au paracétamol ont été enregistrés, ce qui représente 7 % du total des intoxications aiguës et 10 % du total des intoxications médicamenteuses (**Figure I.10**) (Chefirat *et al.*, 2020).



Figure I.10. Fréquence du paracétamol dans les intoxications aiguës (Chefirat *et al.*, 2020).

L'âge moyen des personnes intoxiquées est de 20 ± 10 ans (les âges varient de 4 mois à 70 ans). La tranche des adolescents (16 à 25 ans) est majoritaire, suivie par celle des jeunes adultes (26 à 35 ans). Ensemble, ces deux tranches représentent 70 % du nombre total de cas (**Figure I.11**) (**Chefirat et al., 2020**).

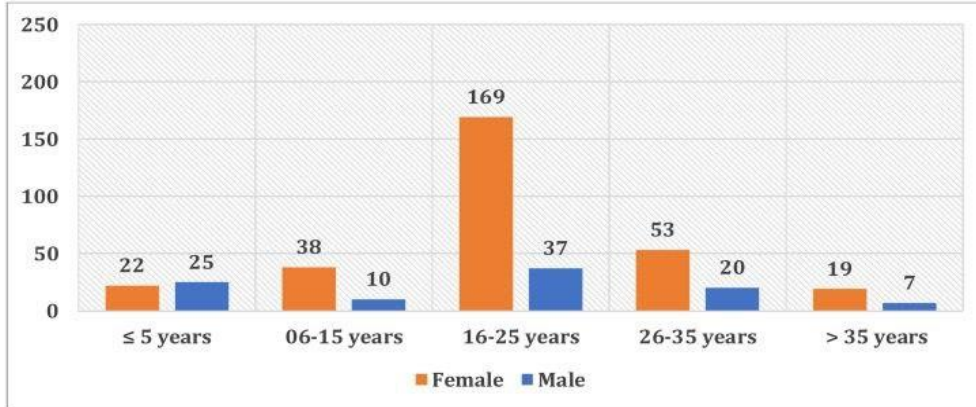


Figure I.11. Répartition par tranche d'âge et par sexe (**Chefirat et al., 2020**).

Les enfants ≤ 15 ans représentaient un quart des cas, principalement dus à la curiosité ou au manque de sensibilisation. Les femmes étaient les plus touchées (75 %), surtout dans la tranche d'âge de 16 à 25 ans. Le paracétamol a parfois été utilisé par des femmes enceintes à des fins abortives. Exemple : une femme de 29 ans a ingéré 72 g de paracétamol et a été sauvée après un traitement par N-acétylcystéine (**Chefirat et al., 2020**).

➤ Motivations de l'intoxication

- 82 % des cas étaient des tentatives de suicide, notamment chez les adolescents.

Les causes incluent : dépression, problèmes familiaux ou scolaires, maladies chroniques, violence, dépendances.

- 12 % étaient accidentels, exclusivement chez les enfants de 1 à 5 ans (89 %), en raison de leur curiosité et du goût sucré du paracétamol.
- 2 % des cas relevaient d'un surdosage thérapeutique :

- usage concomitant de plusieurs médicaments contenant du paracétamol (ex. : codéine),
- non-respect des posologies ou des intervalles d'administration.

➤ Symptômes cliniques

50 % des patients étaient asymptomatiques durant les 24 premières heures (phase faussement rassurante).

Les symptômes les plus fréquents :

- Neurologiques : somnolence, vertiges, céphalées, troubles de la conscience (souvent dus à des médicaments associés).
- Digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements — notamment dans l’hypochondre droit, évoquant une atteinte hépatique (**Figure I.12**) (Chefirat *et al.*, 2020).

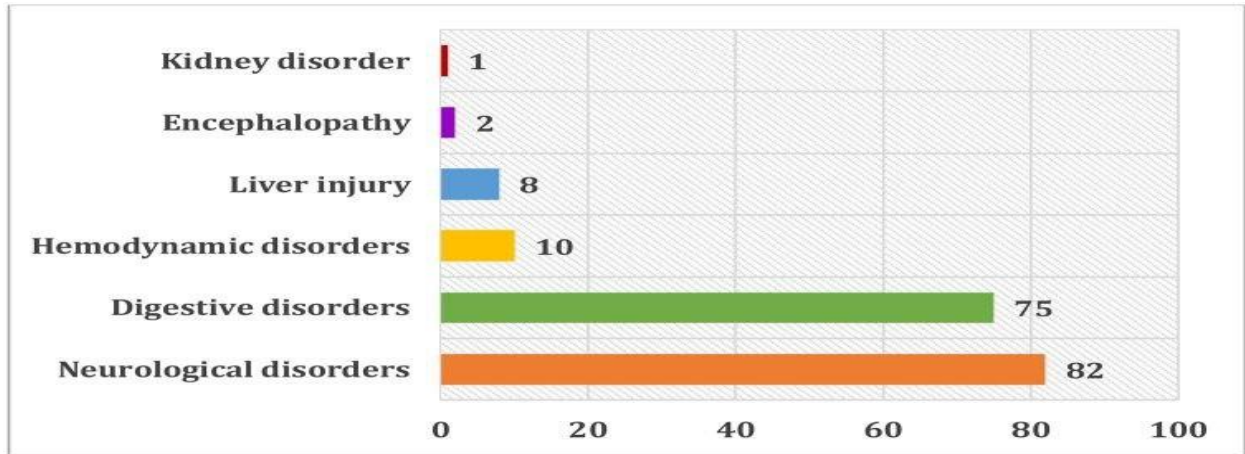


Figure I.12. Répartition par symptômes cliniques (Chefirat *et al.*, 2020).

Sur les 400 cas d'intoxication, 305 patients (76%) ont fait l'objet d'analyses toxicologiques, dont 247 d'analyses quantitatives des taux sanguins de paracétamol. Le sang est l'échantillon le plus utilisé (99%), suivi de l'urine (48,5%) et du liquide de lavage gastrique (16%) (**Figure I.13**) (Chefirat *et al.*, 2020).

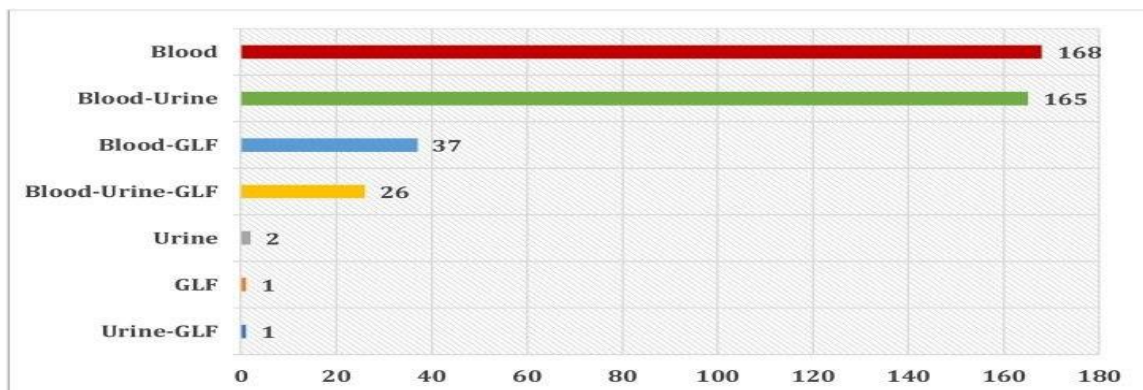


Figure I.13. Echantillons biologiques reçus pour l'analyse du paracétamol (Chefirat *et al.*, 2020).

L'évolution a été favorable pour 336 patients, soit 84 % des cas. Dans notre série, 8 cas de lésions hépatiques ont été enregistrés ainsi que 5 décès, soit 1,25 % de l'ensemble des intoxications aiguës au paracétamol (**Tableau I.1**) (Chefirat *et al.*, 2020).

Tableau I.1. Informations concernant les patients souffrant de lésions hépatiques (**Chefirat et al., 2020**).

Le sexe, l'âge, les circonstances	Prise de paracétamol	Concentration sérique de paracétamol	Traitement	L'évolution
Femme, 15 ans, intoxication volontaire au paracétamol/codéine	38 g	107,3 mg/L 5 heures après l'ingestion. 6,7 mg/L 48 h après l'ingestion.	Charbon activé, NAC par voie orale	Favorable
Femme, 26 mois, exposition accidentelle au paracétamol	NIP	2,4 mg/L le 10e jour après l'ingestion	Ventilation, fentanyl, diazépam	Décès après un arrêt cardiaque
Fillette de 2 ans, exposition accidentelle au paracétamol et à l'amoxicilline	1.5 g	0,6 mg/L 2 heures après l'ingestion	NAC par voie orale	Favorable
Homme, 26 ans, patient hypertendu, suspicion d'empoisonnement au paracétamol	NIP	0,8 mg/L (délai post-ingestion non précisé)	Lavage gastrique, hypnovel, fentanyl	Décès quelques jours après l'admission
Homme, 34 ans, intoxication volontaire poly-médicamenteuse : rispéridone, ibuprofène, paracétamol/triprolidine/pseudoéphédrine, lévomépromazine, Néбиволol, etc.)	NIP	8,9 mg/L (délai post-ingestion non précisé) Présence d'amitriptyline et de phénothiazines dans l'urine	Non reçu	Décès après un arrêt cardiaque
Femme enceinte, 20 ans, intoxication volontaire au paracétamol, anti-inflammatoire, halopéridol, solution de nettoyage à l'eau de Javel.	NIP	Le dosage du paracétamol dans le sérum n'a pas été effectué	NIP	Mydriase, hémorragie et convulsions puis Mort.
Homme, 28 ans, séropositif, suspicion d'empoisonnement au paracétamol	NIP	Absence de paracétamol dans le sérum	Non reçu	Décès 3 jours après l'admission
Fille, 10 ans, surdosage thérapeutique de paracétamol et d'acide acétylsalicylique	300 mg toutes les 4 heures pendant 2 jours	Le dosage du paracétamol dans le sérum n'a pas été effectué. Présence de paracétamol et d'acide acétylsalicylique dans l'urine	NIP	Favorable

NIP : Aucune information n'est fournie.

I.3.1. Mécanisme de la toxicité

Le paracétamol est un médicament initialement non toxique qui est métabolisé dans le foie en un métabolite toxique, le NAPQI, via les enzymes CYP2E1 et CYP3A4. Normalement, le NAPQI est neutralisé rapidement par le glutathion. En cas de surdosage, les réserves de glutathion sont épuisées, ce qui permet au NAPQI de se lier aux protéines cellulaires et de former des composés toxiques. Les mitochondries sont une cible majeure de ce processus, où l'accumulation de NAPQI génère un stress oxydatif activant la voie JNK. Cela provoque un dysfonctionnement mitochondrial, l'arrêt de la production d'ATP et la rupture de la membrane mitochondriale, conduisant à la nécrose des cellules hépatiques. Ce dommage affecte les fonctions vitales du foie, entraînant des complications graves comme les troubles de la coagulation, l'hypoglycémie, l'acidose lactique et l'encéphalopathie hépatique. L'acétylcystéine est utilisée comme antidote, car elle restaure la synthèse du glutathion en fournissant de la cystéine (**Figure I.14**) (Chidiac *et al.*, 2023).

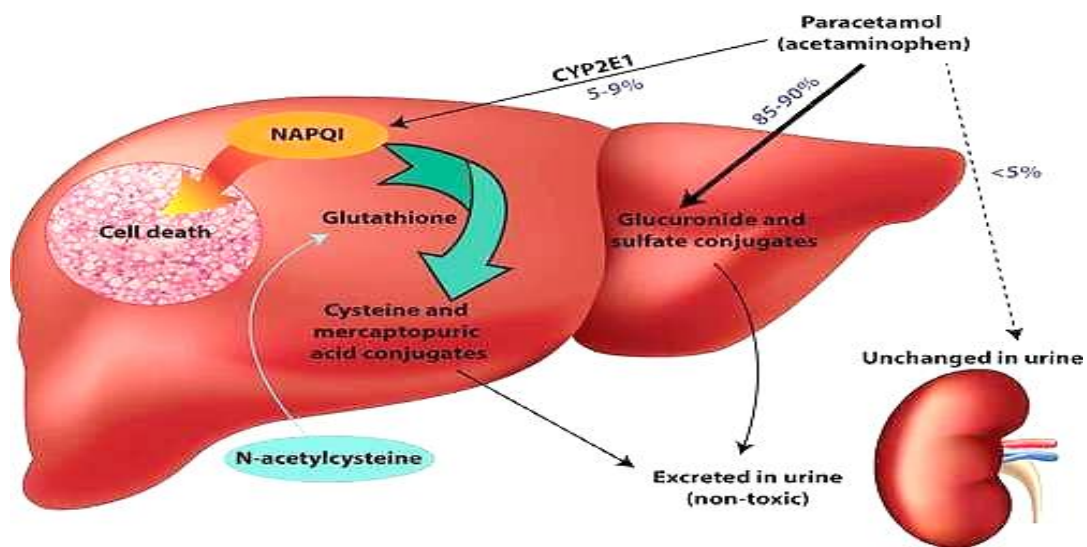


Figure I.14. Mécanisme toxique du paracétamol et mécanisme d'action de l'acétylcystéine (Chidiac *et al.*, 2023).

I.3.2. Voie de toxicité oxydatif et cellulaire

I.3.2.1. Stress oxydatif :

- **Stress oxydatif d'origine enzymatique :**
 - **Production des ROS par le cytochrome P450 et les mitochondries**

Dans les années 1980, il a été établi que les enzymes du cytochrome P450 dans les microsomes génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS), notamment le superoxyde et le

peroxyde d'hydrogène. En particulier, le CYP2E1 joue un rôle dans les lésions hépatiques induites par l'alcool. Des études récentes suggèrent également que le stress oxydatif provenant des mitochondries et des cellules immunitaires contribue à la progression des lésions (**Fig I.15**). Par ailleurs, le métabolisme du paracétamol par les enzymes P450 génère des ROS qui provoquent la peroxydation lipidique et des lésions hépatiques, comme l'ont montré les effets des inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 sur ce processus (**Du et al., 2016**).

○ **Controverse sur le rôle du stress oxydant pendant le métabolisme de l'APAP**

Les études suggèrent que l'idée d'un stress oxydant survenant pendant le métabolisme de l'acétaminophène (APAP) a été remise en question, car aucune augmentation du Glutathione disulfide (GSSG), un marqueur sensible du stress oxydant hépatique, n'a été observée à ce stade. Des recherches ultérieures ont confirmé que la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ne commence qu'après l'épuisement du glutathion (GSH), comme observé dans les hépatocytes de souris et les cellules humaines HepaRG. Toutefois, des technologies récentes utilisant des nanocapteurs ultrasensibles ont détecté la formation de H₂O₂ pendant le métabolisme, indiquant un stress oxydant de faible toxicité lié aux enzymes P450, dont l'impact sur la mort cellulaire reste probablement limité (**Du et al., 2016**).

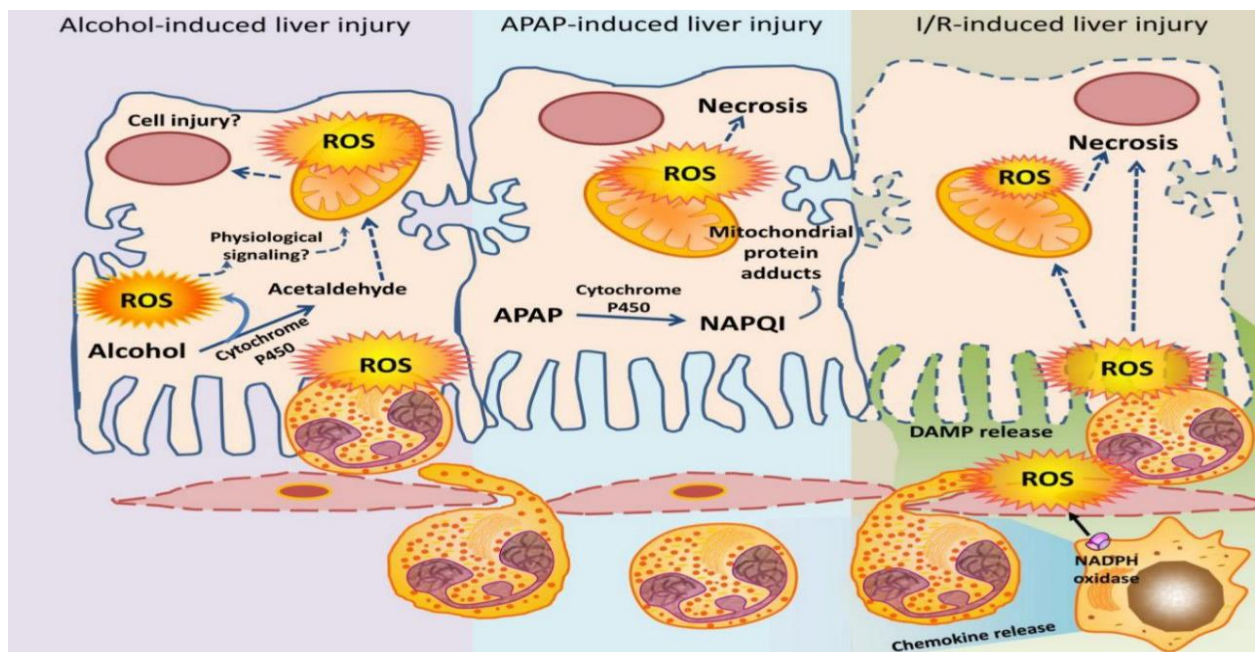


Figure I.15. Sources de ROS dans l'hépatotoxicité de l'APAP par rapport à d'autres formes de lésions hépatiques (**Du et al., 2016**).

- **Péroxydation lipidique:**

- **Implication de la peroxydation lipidique dans la toxicité hépatique induite par les ROS**

La peroxydation lipidique (LPO) est un mécanisme clé dans la mort cellulaire causée par les ROS. Elle conduit à la destruction des membranes cellulaires, à la perturbation des enzymes et même à l'altération de l'ADN. Son rôle est suggéré lorsque les marqueurs de la LPO augmentent dans les tissus lésés et diminuent après un traitement antioxydant, ce qui relie la LPO aux lésions hépatiques (Du *et al.*, 2016).

- **Données expérimentales soutenant le rôle du LPO dans l'hépatotoxicité de l'APAP**

Des études initiales ont proposé que la toxicité de l'APAP est liée à la LPO induite par les enzymes P450. Cette hypothèse est appuyée par l'augmentation des marqueurs de LPO comme l'éthane et les TBARS chez des animaux déficients en vitamine E, rendant ces derniers plus sensibles au stress oxydant (Du *et al.*, 2016).

- **Limites du rôle du LPO en conditions nutritionnelles normales**

Chez des animaux nourris avec une alimentation normale, l'APAP provoque des lésions hépatiques sans augmentation significative de la LPO. Le traitement avec la vitamine E n'a pas eu d'effet protecteur, suggérant que la LPO n'est pas une voie principale de cytotoxicité dans ces conditions. Néanmoins, plusieurs études récentes attribuent encore les effets protecteurs de produits naturels antioxydants à la réduction de la LPO (Du *et al.*, 2016).

- **Stress oxydatif mitochondrial :**

- **Rôle des mitochondries dans la génération du stress oxydant après surdosage en APAP**

Les mitochondries sont reconnues comme la principale source de stress oxydant après surdosage en paracétamol (APAP) (Fig I.16). L'épuisement du GSH et la formation d'adduits protéiques, surtout mitochondriaux, sont des événements clés dans la toxicité (Du *et al.*, 2016).

- **Cibles mitochondriales de la NAPQI et conséquences fonctionnelles**

La NAPQI se lie à plusieurs protéines mitochondriales comme la GPx (réduction de son activité de 60%) et l'ATP synthase, altérant leur fonction. Ces adductions perturbent la respiration mitochondriale, contribuant au stress oxydatif (Fig I.16) (Du *et al.*, 2016).

- **Chaîne de transport d'électrons, complexe I et rôle de la metformine**

Le complexe I de la chaîne respiratoire est un site majeur de génération de ROS après surdosage en APAP. Son activité est corrélée à la sévérité des lésions hépatiques. La metformine inhibe le complexe I, réduisant ainsi le stress oxydatif et les dommages mitochondriaux, y compris dans les cellules HepaRG (Fig I.16) (Du *et al.*, 2016).

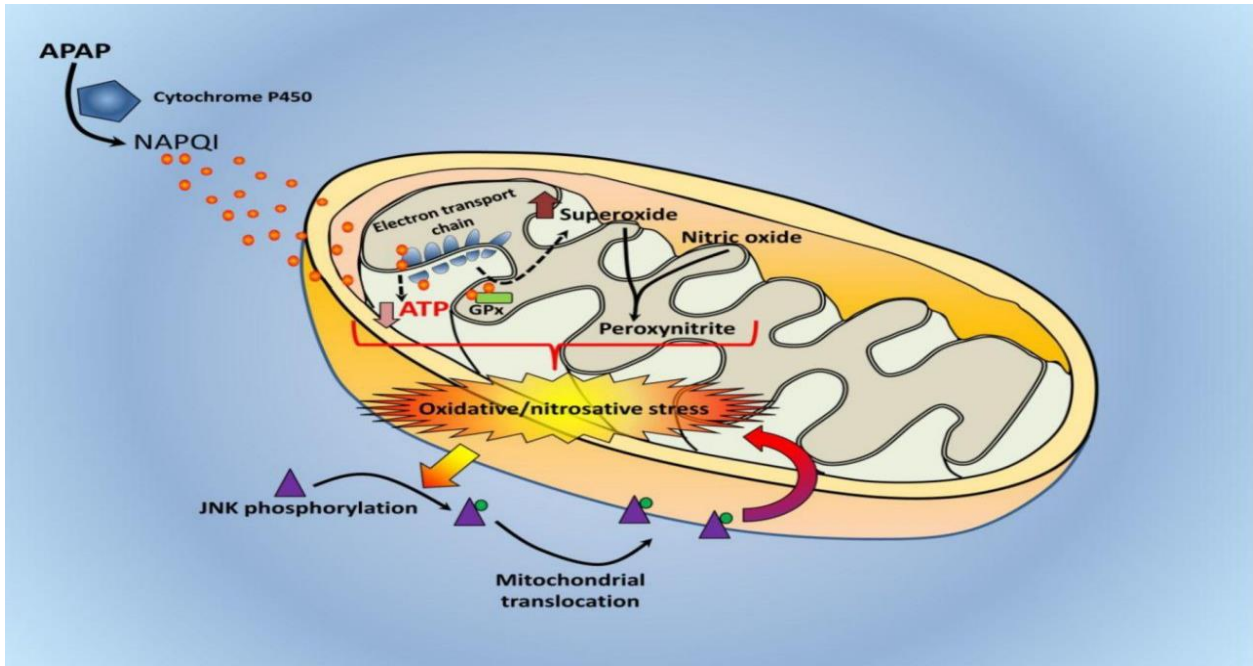


Figure I.16. Stress oxydatif mitochondrial et signalisation dans l'hépatotoxicité de l'APAP (Du *et al.*, 2016).

I.3.2.2. Épuisement intrahépatique du glutathion :

- **Importance du glutathion dans le foie**

Le glutathion (GSH) est un tripeptide intracellulaire essentiel à l'équilibre redox cellulaire, surtout dans le foie où il est abondant. Sa concentration dépend de la disponibilité en cystéine, de l'activité enzymatique de la glutamate cystéine ligase, de son recyclage et de sa consommation lors de la détoxification de composés électrophiles comme le NAPQI (Kalsi *et al.*, 2011).

- **Mécanisme de neutralisation du NAPQI**

Dans les hépatocytes, le NAPQI est rapidement détoxifié par le glutathion via la glutathion S-transférase, formant un conjugué GSH-NAPQI. Celui-ci est ensuite transformé en métabolites inertes (conjugués de cystéine et de mercapturate) éliminés par voie urinaire. Ce mécanisme constitue une défense essentielle contre la toxicité du paracétamol, mais entraîne une consommation irréversible du glutathion (Kalsi *et al.*, 2011).

- **Risque hépatotoxique lié à la déplétion en glutathion**

En temps normal, le glutathion (GSH) est régénéré efficacement. Cependant, lors d'un excès de production de NAPQI, dépassant la capacité de régénération du GSH, ce métabolite toxique se lie aux macromolécules cellulaires, provoquant des lésions hépatiques. Des études ont montré que la toxicité hépatique apparaît lorsque les niveaux de GSH chutent de plus de 70 %. À l'inverse, des animaux ayant des taux élevés de GSH, comme les rats Zucker obèses, sont protégés malgré une exposition au phénobarbital, un inducteur de la toxicité du paracétamol (Kalsi *et al.*, 2011).

I.3.3. Facteurs de risque de toxicité

- **Surdoses massives**

L'ingestion d'une surdose massive de paracétamol (> 30 g) entraîne une augmentation significative de la production du métabolite réactif NAPQI. Ce phénomène est aggravé lorsque les principales voies métaboliques, telles que la glucuronidation et la sulfatation, sont saturées. La voie de sulfatation, en particulier, se sature à des concentrations plus faibles que celle de la glucuronidation, ce qui contribue davantage à l'accumulation de NAPQI en cas de surdosage massif. Le risque d'hépatotoxicité chez les patients ayant ingéré une telle dose est estimé entre 13 % et 24 %. Notons que l'hépatotoxicité peut survenir même si un traitement précoce par N-acétylcystéine est administré dans les huit heures suivant l'ingestion (Lewis *et al.*, 2022).

- **Présentation retardée**

Les symptômes d'hépatotoxicité peuvent apparaître jusqu'à 48 heures après l'ingestion. Ils comprennent des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, ou une sensibilité, et peuvent inciter une personne à consulter. Le traitement à l'acétylcystéine doit être initié dans les 8 heures suivant l'ingestion pour être le plus efficace possible. Par conséquent, les personnes qui se présentent tardivement sont plus à risque et présentent souvent déjà une hépatotoxicité sévère (Gloor *et al.*, 2019).

- **Inducteurs enzymatiques**

Les médicaments qui induisent l'activité de l'enzyme CYP2E1 du cytochrome P450, comme la carbamazépine ou l'isoniazide, peuvent théoriquement augmenter la production de NAPQI et contribuer à la toxicité (Flockhart *et al.*, 2022).

- **Appauvrissement en glutathion**

La détoxification de la NAPQI dépend des niveaux de glutathion. Les personnes à jeun, mal nourries ou anorexiques présentent un risque accru de toxicité en raison de niveaux de glutathion plus faibles. L'hépatotoxicité peut survenir malgré des ingestions ou des concentrations inférieures aux seuils toxiques habituels (Nguyen *et al.*, 2008).

- **Consommation d'alcool**

La consommation chronique d'alcool peut être associée à un risque accru d'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage de paracétamol. Cela peut être dû à l'induction du CYP2E1 ou à une mauvaise alimentation et à des réserves de glutathion plus faibles. Dans ce contexte, il est déconseillé d'utiliser régulièrement du paracétamol. Les consommateurs chroniques d'alcool constituent une population plus susceptible d'être victime d'overdoses et qui se présente souvent tardivement, ce qui pourrait être à l'origine de résultats moins favorables. Les personnes qui consomment de grandes quantités d'alcool de manière chronique sont également plus susceptibles de prendre des surdoses de paracétamol (Flockhart *et al.*, 2022).

I.3.4. Pronostic et traitement

- Le pronostic général des patients dépend des critères suivants :

- Taux de créatinine supérieur à 3,4 mg/dL.
- PH artériel inférieur à 7,3 malgré une hydratation adéquate.
- Temps de prothrombine supérieur à 1,8 fois le temps de contrôle ou INR supérieur à 6,5.
- Développement d'une encéphalopathie de grade 3 ou 4 (Agrawal et Khazaeni, 2023).

- Le traitement de l'intoxication à l'acétaminophène :

Le traitement dépend du délai depuis l'ingestion. Si le patient consulte dans l'heure, une décontamination digestive au charbon actif peut être tentée, bien que le lavage gastrique soit inefficace (Alempijevic *et al.*, 2017). La N-acétyl-cystéine (NAC) est le traitement de référence, particulièrement efficace si administrée dans les 8 heures. Elle agit en neutralisant le NAPQI, en remplaçant le glutathion, en fournissant du sulfate et en réduisant le NAPQI en acétaminophène. Elle est indiquée selon le nomogramme de Rumack-Matthew, ou en cas d'ingestion incertaine ou massive, ou de signes de toxicité hépatique (Fukumoto, 2010). La NAC peut être donnée par voie orale (72 h) ou intraveineuse (20 h), cette dernière étant mieux tolérée, surtout chez les femmes enceintes et les patients en insuffisance hépatique. Si la dégradation hépatique progresse (encéphalopathie, IR, acidose, etc.), une transplantation hépatique doit être envisagée. Même

après 24 h, la NAC peut encore améliorer la survie en agissant comme antioxydant. L'hémodialyse est indiquée en cas d'atteinte rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les alcooliques, les malades chroniques, ni pendant la grossesse, et il est inutile de répéter les dosages d'APAP une fois le traitement commencé. En cas d'insuffisance hépatique fulminante, la NAC doit être poursuivie jusqu'à récupération, greffe ou décès (**Muñoz Romo et al., 2018**).

Chapitre II :
Plantes médicinales à effet
hépatoprotecteur

chapitreII. Plantes médicinales à effet hépatoprotecteur

II.1. Phytothérapie

La phytothérapie, du grec *phyton* signifiant « plante » et *therapeuo* signifiant « traitement », est le terme utilisé pour désigner la thérapie à base de plantes médicinales. La phytothérapie, également appelée phytopharmacologie ou herboristerie (médecine par les plantes), concerne la production de médicaments à base de plantes à partir de matières premières naturelles ou transformées provenant de plantes médicinales (y compris les champignons, les produits apicoles et certains minéraux), ainsi que leur utilisation dans la prévention et le traitement des maladies.

Un autre objectif de la phytothérapie est d'étudier les propriétés des plantes médicinales, c'est-à-dire les mécanismes d'action des médicaments à base de plantes et leurs effets sur les organismes vivants, le métabolisme des substances actives qu'elles contiennent, les dosages des préparations individuelles, ainsi que les éventuels effets indésirables ou interactions entre les produits à base de plantes et les médicaments synthétiques (Molski, 2013).

Cependant, les composants les plus importants et les plus recherchés des médicaments à base de plantes sont les substances biologiquement actives qu'ils contiennent (par exemple, les glycosides, les tanins, les huiles essentielles ou les résines) ; l'efficacité de la phytothérapie dépend principalement de leur nature et de leur concentration dans les différentes parties de la plante. En outre, la phytothérapie s'intéresse à la recherche de nouveaux médicaments d'origine végétale et à la découverte de nouvelles applications phytothérapeutiques de plantes médicinales déjà connues (Molski, 2013).

II.2. Plantes médicinales

II.2.1. Définition

Une plante médicinale est définie comme toute espèce végétale contenant des métabolites secondaires qui peuvent être utilisés à des fins médicinales ou servir de précurseurs pour la fabrication de nouveaux produits thérapeutiques. Il s'agit d'une plante qui contient un ou plusieurs de ses organes, des matériaux qui peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou des matériaux primaires pour former des médicaments utiles. La valeur médicinale de ces plantes réside dans certains composés chimiques efficaces dans différentes parties des plantes qui produisent un effet physiologique spécifique sur le corps humain (Al Shehri *et al.*, 2022).

II.2.2. Drogue végétales

Les plantes médicinales sont principalement des parties de plantes ou des plantes elles-mêmes utilisées généralement sous forme déshydratée ou fraîche. Celles-ci peuvent provenir de cultures spécifiques ou être issues de la nature, et on pourrait dire qu'elles représentent la portion « active » de la plante médicinale. Pour garantir la qualité de cette drogue, il est crucial d'assurer des conditions adéquates pour la collecte, la culture, la récolte, le séchage, le stockage et la conservation (**Rombi, 1994**).

II.2.3. Composés des plantes

Il a été observé que de nombreuses plantes ont des effets pharmacologiques dus à la présence de métabolites. Les métabolites végétaux sont des composés organiques qui peuvent être classés en métabolites primaires et métabolites secondaires. Les métabolites primaires sont des composés organiques comprenant le glucose, l'amidon, les polysaccharides, les protéines, les lipides et les acides nucléiques qui sont bénéfiques pour la croissance et le développement du corps humain. Les plantes synthétisent des métabolites secondaires qui comprennent des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des terpénoïdes, des stéroïdes, des glycosides, des tanins, des huiles volatiles, etc. L'efficacité thérapeutique des plantes est due à ces métabolites secondaires qui permettent de guérir de nombreuses maladies (**Maurya et al., 2008**).

II.2.4. Principes actifs

II.2.4.1. Définition

Pour qu'une plante soit considérée comme médicinale, elle doit contenir certaines substances chimiques développées par elle, qui confèrent une qualité thérapeutique au produit concerné. Ces substances sont appelées substances actives (**Butnariu, 2024**).

II.2.4.2. Classification

a) Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques comportant au moins un atome d'azote dans un anneau hétérocyclique. D'importants métabolites secondaires sont reconnus pour leurs bienfaits médicaux. Les alcaloïdes ont été divisés en de nombreux groupes en fonction de leur précurseur biosynthétique et de leur système d'anneau hétérocyclique, notamment les alcaloïdes indole, pipéridine, tropane, purine, pyrrolizidine, imidazole, quinolizidine, isoquinoline et pyrrolidine (**Roy, 2017**).

b) Terpénoïdes

La famille des terpènes constitue la classe la plus importante et la plus diversifiée de composés naturels. Ils sont divisés en catégories mono, di, tri, tétra et sesquiterpènes en fonction de la quantité d'unités isoprènes qu'ils contiennent. Ils sont principalement présents dans les plantes et constituent la majeure partie des huiles essentielles fabriquées à partir de plantes. Les sources végétales courantes de terpènes sont le thé, le thym, le cannabis, la sauge espagnole et les agrumes, par exemple le citron, l'orange et la mandarine (Cox Georgian *et al.*, 2019). Les odeurs essentielles des plantes comme l'eucalyptus, la lavande, le thym et la menthe, ainsi que les goûts comme la cannelle, le clou de girofle et le gingembre, et les couleurs comme le jaune des tournesols et le rouge des tomates, sont tous influencés par les terpénoïdes. Ils défendent la plante contre les prédateurs et les ravageurs (herbivores, insectes, champignons, micro-organismes, etc.) (Alamgir, 2018).

c) Phénols

Les plantes produisent une grande variété de produits secondaires qui contiennent un groupe phénolique, un groupe fonctionnel hydroxyle sur un anneau aromatique appelé phénol, un groupe chimiquement hétérogène également. Ils pourraient constituer une partie importante du système de défense des plantes contre les ravageurs et les maladies, y compris les nématodes parasites des racines (Wuyts *et al.*, 2006).

On trouve :

- Coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques simples très répandus dans les plantes vasculaires et semblent intervenir à différents niveaux dans les mécanismes de défense des plantes contre les insectes herbivores et les champignons (Brookeret *al.*, 2008). Le furano est également un type de coumarine présentant un intérêt particulier en termes de phytotoxicité, abondant dans les membres de la famille des ombellifères, notamment le céleri, le panais et le persil (Ali *et al.*, 2008).

- Lignines

La lignine est un polymère hautement ramifié de groupes phénylpropanoïdes, formé à partir de trois alcools différents, à savoir le coniféryl, le coumaryl et le synapyl, qui, oxydés en ROS par une enzyme végétale omniprésente, la peroxydase, réagit simultanément et de manière aléatoire pour former la lignine (Pagare *et al.*, 2015).

- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés métaboliques secondaires polyphénoliques de faible poids moléculaire, répartis dans le règne végétal. Ils se rassemblent dans les vacuoles cellulaires des plantes et sont responsables de la couleur et de l'arôme des fleurs et des fruits (**Samanta et al., 2011**). Les flavonoïdes sont des composés détoxifiants et antimicrobiens, que l'on trouve également en abondance dans les aliments et les boissons d'origine végétale, tels que les fruits, les légumes, le thé, le cacao et le vin ; c'est pourquoi on les appelle flavonoïdes alimentaires (**Panche et al., 2016**).

- Tannins

Les tanins sont des substances de nature végétale qui ne contiennent pas d'azote dans leur molécule et qui appartiennent à la classe des polyphénols. Ce sont des produits amorphes (en général), solubles dans l'eau et qui ont la propriété de former avec les protéines des composés imperméables et putréfiants (**Kimura et al., 1987**).

- Saponines

Les saponosines sont des hétérosides formés d'une chaîne glucidique soluble dans l'eau et d'une structure liposoluble triterpénique ou stéroïdienne (**Betina Bencharif, 2014**).

d) Glucosinolates

Les glucosinolates, tels que le GSH, le GSL, les phytoalexines, la thionine et l'allinine, sont directement ou indirectement associés à la protection des plantes contre les agents pathogènes microbiens. Le GSH, qui est l'une des principales manifestations de soufre organique dans la partie soluble des plantes, joue un rôle crucial dans leur croissance et agit en tant qu'antioxydant cellulaire en réaction au stress oxydatif (**Pagare et al., 2015**).

Les glucosinolates, précédemment désignés sous le nom d'hétérosides soufrés ou « thioglucosides », sont des molécules organiques qui se regroupent autour d'un atome de carbone relié à un glucose par l'intermédiaire d'un soufre, un groupe sulfate grâce à l'atome d'azote du groupement oxime et une génine variable issue d'un acide aminé. Ces métabolites secondaires, présents dans seize familles de plantes appartenant à l'ordre des Capparales, notamment la famille des Brassicaceae (les crucifères tels que le chou et le radis), jouent un rôle défensif face aux parasites. Ils sont à l'origine du goût amer ou piquant de plusieurs aliments courants tels que la moutarde, les radis, le cresson, le chou-fleur, etc (**Wilson, 2011**).

II.3. Principes actifs hépatoprotecteurs

II.3.1. Alcaloïdes

a. Boldine

Structure :

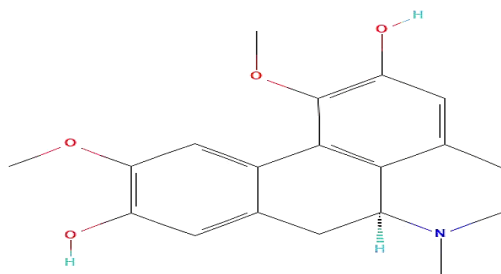


Figure II.1. Structure chimique de la boldine

Source végétale : Boldo [*Peumus boldus* Molina, Monimiaceae], feuilles (**Baky et Abouelela, 2022**).

Cible moléculaire et propriétés pharmacologiques :

- Protecteur hépatique, préserve contre la toxicité du cisplatine, des lésions hépatiques causées par l'hydroperoxyde de tert-butyle (**Fernández et al., 2009**).
- Favorise l'action de la glutathion S-transférase (détoxification) (**Kubínová et al., 2001**).

b. Protopine

Structure :

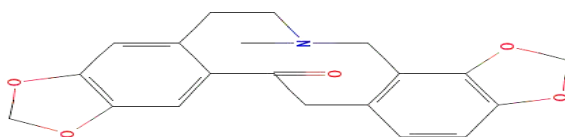


Figure II.2. Structure chimique de la protopine

Famille moléculaire : Alcaloïde isoquinoléique.

Source végétale : Fumeterre [*Fumaria officinalis* L. *Fumariaceae*] (Paltinean *et al.*, 2016).

Argémone [*Argemone mexicana* L. *Papaveraceae*] (MIR *et al.*, 2014).

propriétés pharmacologiques :

- Effet hépatoprotecteur : protège le foie contre les dommages induits par des toxines et réduit les marqueurs de l'atteinte hépatique (Gupta *et al.*, 2020).

- Inhibe la production des cytokines inflammatoires et module la voie NF-κB (Kim *et al.*, 2022).

c. Berbérine

Structure :

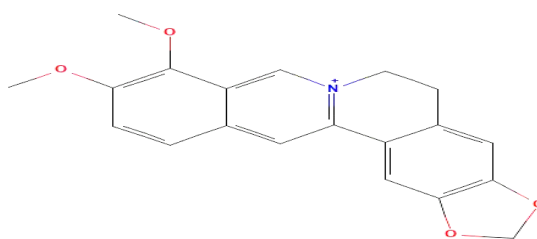


Figure II.3. Structure chimique de la berbérine

Famille moléculaire : Alcaloïde isoquinoléique.

Source végétale :

- *Berberis aristata* : Inde himalayenne, Népal et zones humides du Sri Lanka.
- *Berberis vulgaris* L (épine vinette) écorce de racine.
- *Hydrastis canadensis* L (hydraste du Canada).
- *Berberis aquifolium* (mahonia à feuille de houx).
- *Coptis japonica*.
- *Thalictrum flavum* L. (pigamon jaune).
- *Papaver dubium* (pavot douteux) (Mat *et al.*, 2000).

Propriétés pharmacologiques :

- Protectrice du foie en cas d'inflammation due à une infection.
- Soutien dans les traitements du cancer.
- Cholagogue (Mohan et Abhimannue, 2017).

II.3.2. Composés phénoliques

II.3.2.1. Acides phénols

- Acide rosmarinique

Structure :

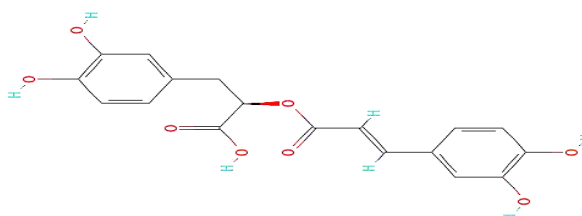


Figure II.4. Structure chimique de l'acide rosmarinique.

Source végétale : romarin [*Salvia rosmarinus* spenn., Lamiaceae], feuilles ; sauge [*Salvia sp L.*, Lamiaceae], feuilles ; thym [*Thymus sp L.*, Lamiaceae], feuilles (AGE BREAKER, 2019).

Cible moléculaire : Les transaminases (ALAT, ASAT) et la LDH (protection hépatique) (El-Demerdash *et al.*, 2016). Stress oxydant (antioxydant) (Zhang *et al.*, 2015).

- Gingérol et Shogaol

Structure :

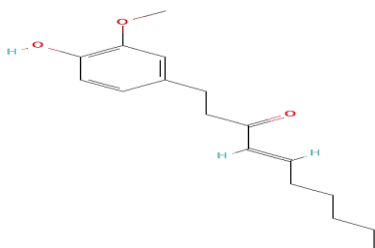


Figure II.5. Structure chimique du shogaol

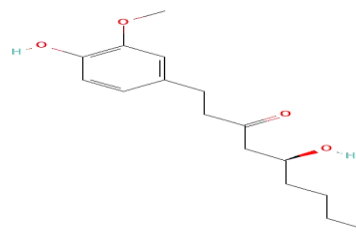


Figure II.6. Structure chimique du gingérol

Source végétale: gingembre [*Zingiber officinale* Roscoe., Zingiberaceae], rhizome (Kuete, 2017).

Cible moléculaire : Cytokine pro-inflammatoire (Kuete, 2017).

- Curcumanoïdes (la curcumine)

Structure :

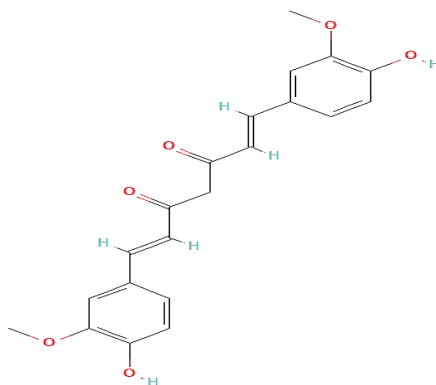


Figure II.7. Structure chimique de la curcumine

Source végétale : Curcuma.

Cible moléculaire : La glycoprotéine-P, Le glutathion (GSH) (Hombourger, 2010).

II.3.3. Lignanes

- Silymarines (silybine)

Structure : Flavolignanes

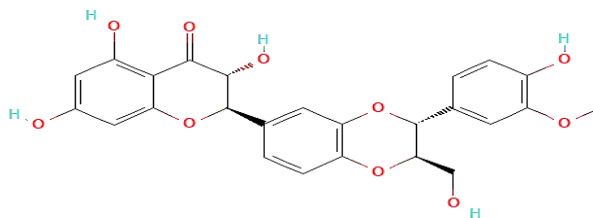


Figure II.8. Structure chimique de la silybine

Source végétale : chardon marie [*Silybum marianum* L., Asteraceae], graines, boutons floraux et feuilles.

Cible moléculaire : L'inhibition de la peroxydation des lipides membranaires et la défense anti-radicalaire, l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, les sites engagés dans la récolte de la toxine des amanites (concurrence), stimulation de l'ARN-polymérase, les cellules tumorales (qui freinent la libération de facteurs proangiogéniques) (**Pharmacognosie, 1999**).

II.3.4. Flavonoïdes

- Tiliroside

Structure :

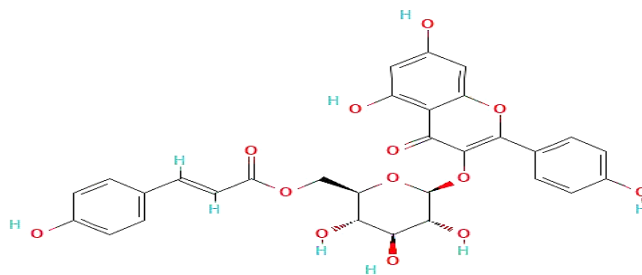


Figure II.9. Structure chimique de la tiliroside

Source végétale : Églantier [*Rosa canina* L., Rosaceae], fruits ; tilleul [*Tilia sp* L., Malvaceae], les fleurs (**Grochowski et al., 2018**).

Cible moléculaire : TNF- α , ASAT et ALAT (**Matsuda et al., 2002**).

II.4. Mécanismes d'action des différents principes actifs à effets hépatoprotecteur

II.4.1. Boldine

- Action sur le stress oxydant :

La boldine est considérée comme l'un des antioxydants naturels les plus puissants. Selon les travaux de Lanhers et ses collaborateurs (**Lanhers et al., 1991**). Un extrait hydroalcoolique de boldo, contenant des concentrations équivalentes à 0,5 et 1 mg/ml de boldine, ainsi que la boldine pure à une concentration de 33 μ g/ml, exercent un effet hépatoprotecteur contre la

toxicité hépatique induite par le tert-butyl hydroperoxyde. À une concentration de 1,5 µM, cette molécule inhibe de 50 % la peroxydation lipidique microsomale dans le foie de rat. De plus, la boldine atténue les dommages cellulaires induits par le tert-butyl hydroperoxyde chez des hépatocytes isolés de rat, comme le montrent les tests au bleu trypan et la diminution de l'activité de la lactate déshydrogénase (LDH), et ce de manière dépendante à la concentration. Une préincubation avec la boldine ou son administration simultanée avec le tert-butyl hydroperoxyde (à des concentrations respectives de 200 µM et 0,87 mM) permet de préserver totalement la viabilité cellulaire. Par ailleurs, la boldine prévient la peroxydation lipidique catalysée par l'ATP ferrique dans les microsomes hépatiques humains et protège contre l'inactivation du cytochrome P450E1. Ces données ne constituent qu'une partie des nombreuses études ayant confirmé les propriétés antioxydantes remarquables de la boldine (O'Brien *et al.*, 2006).

- Stimule l'activité de glutathion S-transférase :

Les glutathion S-transférases constituent une famille d'enzymes essentielles qui participent activement à la détoxification cellulaire des composés toxiques, qu'ils soient d'origine exogène (environnementale) ou endogène (produits par l'organisme) (Lau *et al.*, 2015).

II.4.2. **Berbérine**

- Activation de l'AMPK et effets métaboliques :

La berbérine active l'enzyme AMPK, un régulateur clé de l'équilibre énergétique cellulaire. Cette activation favorise l'oxydation des acides gras, inhibe la synthèse du cholestérol, des triglycérides et la lipogenèse, tout en stimulant l'absorption du glucose et la régulation de l'insuline. L'AMPK est exprimée dans plusieurs tissus (foie, cerveau, muscles) et sa diminution est liée à des maladies métaboliques telles que le diabète et l'obésité. La berbérine améliore la fonction hépatique, notamment chez les patients atteints d'hépatite chronique et de diabète de type 2 (Yao *et al.*, 2015).

- Inhibition de la voie mTOR et effet anticancéreux :

Un des mécanismes cruciaux impliqués dans le développement des cancers est l'activation de la voie de signalisation mTOR (mammalian Target of Rapamycin), connue pour jouer un rôle central dans la régulation de la synthèse des protéines. Cette voie fait partie du réseau PI3K/AKT/mTOR, un ensemble de protéines kinases intracellulaires qui s'activent en cascade. De nombreuses altérations génétiques affectant les composants de cette voie ont été identifiées dans divers types de cancers, conduisant à une dérégulation des processus biologiques essentiels tels que la croissance, la prolifération, la survie cellulaire et même la formation de nouveaux

vaisseaux sanguins (angiogénèse). La berbérine agit en inhibant cette voie de signalisation, ce qui se traduit expérimentalement par une diminution notable de la prolifération des cellules tumorales. L'effet anticancéreux de la berbérine peut être résumé comme suit : elle inhibe le complexe I mitochondrial, active à la fois la glycolyse et l'AMPK, ce qui conduit indirectement à l'inhibition de mTOR. Cette inhibition empêche la prolifération cellulaire. Selon le type de cellule concernée, ces effets peuvent également s'accompagner de l'autophagie, l'apoptose (mort cellulaire programmée), ainsi qu'un arrêt du cycle cellulaire, contribuant ainsi à bloquer la progression tumorale (**Figure II.10**)(Brusq *et al.*, 2006).

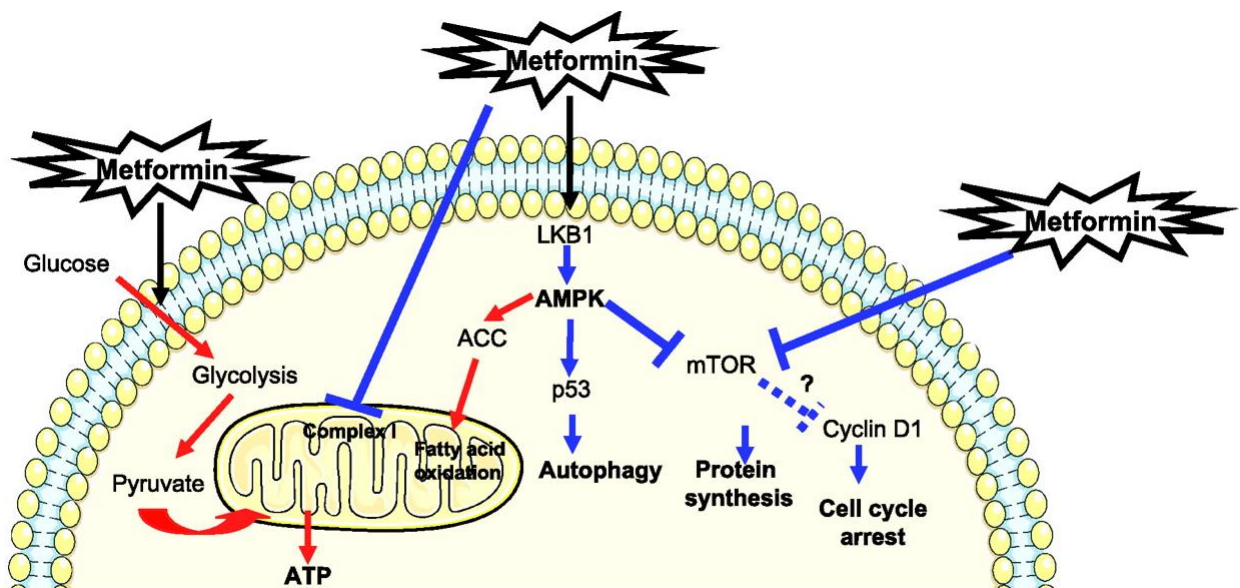


Figure II.10. Action de la berbérine sur les cellules cancéreuses (Ben Sahra *et al.*, 2010).

- Synergie avec les traitements anticancéreux :

La berbérine sensibilise certaines cellules cancéreuses à la doxorubicine, renforçant son efficacité. Elle montre un potentiel thérapeutique contre plusieurs types de cancers (cerveau, sein, foie, côlon, etc.). Comme la metformine, elle active l'AMPK, limitant les voies anaboliques qui consomment beaucoup d'énergie, ce qui freine la croissance tumorale. Sa capacité à cibler le métabolisme énergétique accru des cellules cancéreuses en fait un agent prometteur en thérapie complémentaire (Zhou *et al.*, 2007).

II.4.3. Curcumine

- Action de la curcumine sur le stress oxydatif et la fibrose hépatique :

La curcumine, antioxydant puissant et pigment naturel du curry dérivé du curcuma, figure parmi les composés naturels les plus étudiés pour ses nombreuses propriétés thérapeutiques potentielles. De plus en plus d'études mettent en évidence ses effets inhibiteurs sur la fibrose

hépatique, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Il a notamment été démontré que la curcumine augmente l'expression du récepteur PPAR γ dans les cellules stellaires hépatiques (HSCs), dans un modèle de fibrose induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) chez le rat, ce qui contribue à l'effet antifibrotique observé. De plus, la curcumine est capable d'inhiber la prolifération des HSCs et de réduire l'expression des gènes codant pour les composants de la matrice extracellulaire (ECM), et ce via une régulation positive de l'expression et de l'activité de PPAR γ (Zhai *et al.*, 2015).

II.4.4. Silymarine

- Effet antioxydant :

La silymarine active plusieurs enzymes antioxydantes et stimule les voies non enzymatiques du facteur nucléaire Nrf2, ce qui réduit le stress oxydatif. Elle augmente également les niveaux des enzymes antioxydantes endogènes et diminue l'expression des gènes FAS, LXR α et SREBP-1c, améliorant ainsi l'oxydation des acides gras et réduisant leur accumulation hépatique (**Figure II.11**) (Wadhwa *et al.*, 2022).

- Effet anti-inflammatoire :

La silymarine inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-12 β . La silybine empêche également l'activation de l'inflammasome NLRP3 en augmentant les niveaux de NAD⁺ et en activant la SIRT2, ce qui inhibe la voie inflammatoire médiée par l' α -tubuline acétylée (Wadhwa *et al.*, 2022).

- Effet sur les voies apoptotiques :

La silymarine inhibe la voie de signalisation JNK induite par le stress oxydatif, réduisant ainsi l'expression de Bid, Bax, caspase-3, caspase-8, ainsi que la clivage de la PARP, ce qui protège les hépatocytes contre l'apoptose (Wadhwa *et al.*, 2022).

- Effet anti-fibrotique :

La silymarine inhibe la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques (HSC) en myofibroblastes, réduisant l'expression des gènes du collagène, de l' α -SMA et des TIMP, tout en augmentant l'activité des MMP-2, ce qui empêche la fibrose. Elle inhibe également la production de TGF- β 1 et régule négativement la voie NF- κ B, impliquée dans l'activation des cellules fibrogéniques (Wadhwa *et al.*, 2022).

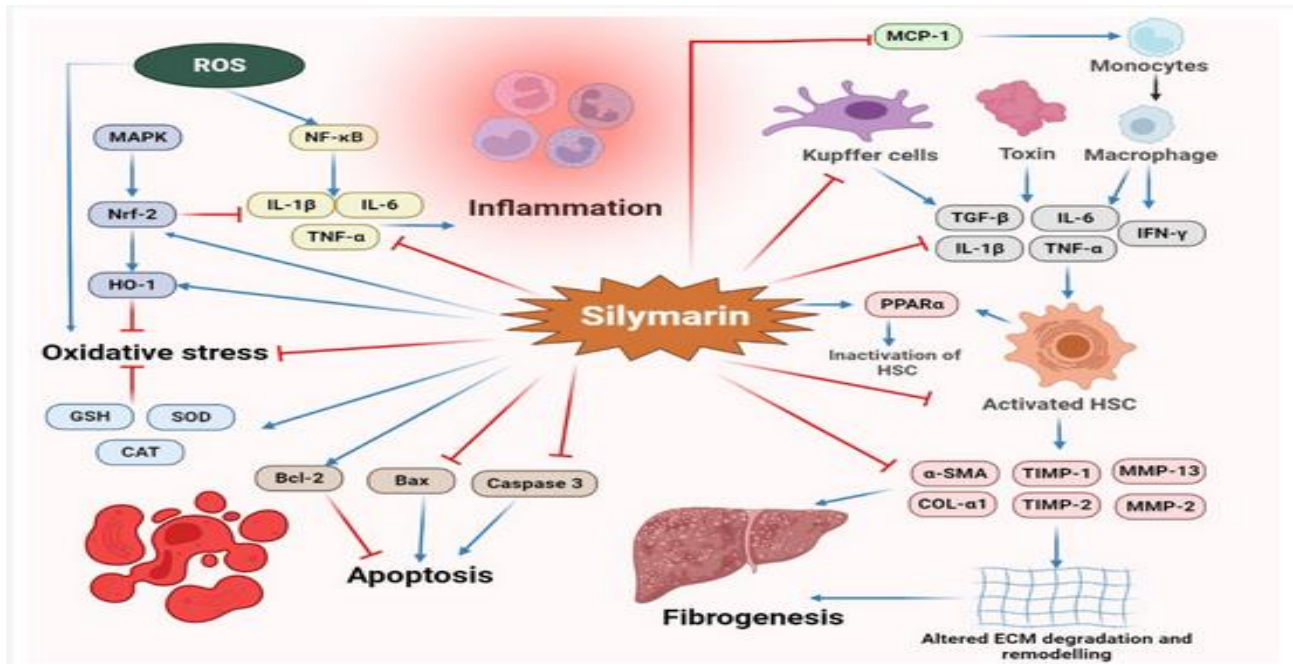


Figure II.11. Multiples mécanismes d'action hépatoprotecteurs de la *silymarine* (Wadhwa *et al.*, 2022).

II.5. Monographie de certaines plantes a effet hépatoprotecteur

II.5.1. Chardon-marie « *Silybum marianum* »



Figure II.12. Caractéristiques morphologiques des feuilles de *Silybum marianum* (A) et d'un capitule rouge pourpre avec bractées épineuses (B) (Marceddu *et al.*, 2022).

II.5.1.1. Dénomination

Français : Artichaut sauvage, Chardon marie.

Anglais : Holy thistle, Lady's thistle, Milk thistle.

Grecque : Silybon (**Kumar et al., 2011**).

Arabe : Shawk Sennari, Shok El-Gamal (**Hassan et Abdallah, 2020**).

II.5.1.2. Classification

Domaine : Eukaryota.

Règne : Plantae.

Sous-royaume : Viridiaeplantae.

Embranchement : Tracheophyta.

Sous-phylum : Euphyllophytina.

Infraphylum : Radiatopses.

Classe : Magnoliopsida.

Sous-classe : Asteridae.

Superordre : Asteranae.

Ordre : Asternales.

Famille : Asteraceae.

Genre : *Silybum*.

Espèces : *Marianum*.

Nom botanique : *Silybum marianum* (**Kumar et al., 2011**).

II.5.1.3. Morphologie

Racines : Généralement des racines pivotantes, parfois fibreuses.

Tiges : 20-150 cm de haut, rarement plus courtes, glabres ou légèrement duveteuses, dressées et ramifiées dans la partie supérieure.

Feuilles : Alternes, grandes, veinées de blanc, glabres avec des marges fortement épineuses.

Inflorescences : Ce sont de grands capitules ronds, solitaires à l'apex de la tige ou de ses branches, entourés de bractées épineuses.

Fleurs : Les fleurs sont hermaphrodites, de forme tubulaire avec une corolle rouge-violet.

Fruits : Akènes à peau dure de 6 à 8 mm de long, généralement de couleur brunâtre avec un pappus blanc semblable à de la soie à l'apex (**Kumar et al., 2011**).

II.5.1.4. Mode d'utilisation et indication

En Europe, le chardon-marie est utilisé dans les cas de jaunisse et d'autres affections biliaires. En régime ou en infusion, il est considéré comme un galactagogue fiable. La silymarine est souvent utilisée comme traitement de soutien en cas d'intoxication alimentaire due à des champignons.

Racine : La racine est consommée bouillie comme herbe à pot.

Herbe : L'herbe est utilisée pour les fièvres intermittentes, l'hydropisie et les troubles utérins. On dit qu'une décoction est bénéfique en application externe dans les cas de cancer.

Feuilles : Les feuilles sont sudorifiques et apéritives. Les jeunes feuilles sont utilisées comme salade et les têtes fleuries sont consommées par les diabétiques.

Graines : Les graines sont piquantes, démulcorantes et antispasmodiques. Elles sont utilisées dans le traitement de la jaunisse et des calculs du foie et de la vésicule biliaire et sont utiles pour contrôler les hémorragies. Les extraits alcooliques de la graine et, dans une moindre mesure, de la plante, augmentent le péristaltisme de l'intestin grêle et les préparations galéniques, tant de la graine que de l'huile, sont de légers purgatifs. Les graines sont utilisées comme substitut du café (**Kumar et al., 2011**).

➤ Principale application

Dans les troubles dyspeptiques et comme ingrédient de formulations pour les lésions hépatiques toxiques, les maladies inflammatoires chroniques du foie et la cirrhose hépatique induite par l'alcool, les drogues ou les toxines (Monographies de la Commission E élargie, OMS) (**Kumar et al., 2011**).

II.5.2. Chicoree « *Cichorium intybus* »

II.5.2.1. Dénomination

Synonymes : *Cichorium intybus* var. *foliosum* Hegi, *Cichorium intybus* var. *sativum* (Bisch.) Janch.

Français : chicon, chicorée, chicorée à café, chicorée de Bruxelles, chicorée sauvage, endive, endive witloof, witloof.

Anglais : Belgium endive.

Arabe : shikoryah, hidaba, hindaba bariah (Al-Snafi, 2016).

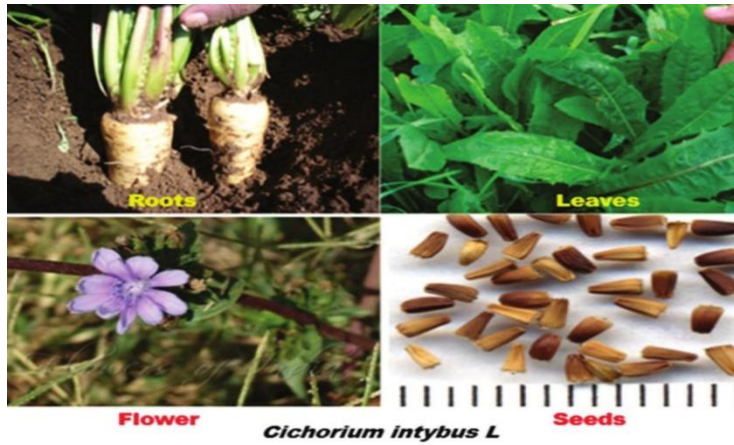


Figure II.13. Différentes parties de la plante *Cichorium intybus* L. (Chandra et Jain, 2016).



Figure II.14. Photo de *Cichorium intybus* L. (Mifsud, 2022).

II.5.2.2. Classification

Règne: Plantae.

Sous-royaume : Tracheobionta.

Division : Magnoliophyta.

Classe : Magnoliopsida.

Sous-classe : Asterida.

Ordre : Asterales.

Famille : Asteraceae/Compositae.

Genre : *Cichorium* L.

Espèce: *Cichorium intybus* (Al-Snafi, 2016).

II.5.2.3. Description botanique

Cichorium intybus est une plante herbacée vivace, de 40 à 110 cm de haut, avec une forte racine pivotante. Tige généralement solitaire, dressée ; branches étalées-ascendantes, subglabres. Feuilles basales rosulées, à généralement runcinées pinnatipartites, faiblement couvertes de longs poils multicellulaires, lobe terminal nettement plus grand que les lobes latéraux. Les feuilles de la tige sont semblables aux feuilles basales mais plus petites et moins divisées, elles se réduisent progressivement vers l'apex de la tige, la base est agrippante, l'apex est aigu. Synflorescence de

l'axe principal et des branches plus grandes spiciforme-paniculiforme. Capitules axillaires et terminaux, épais et apicalement légèrement gonflé, avec généralement 15-20 fleurons. Involucre cylindrique 0,9-1,4 cm. Phyllaires abaxiaux clairsemés de poils glandulaires ou simples. Fleurons bleus ou exceptionnellement roses ou blancs bleutés. Achène brun, 2-3 mm, robuste, rugueux, apex tronqué. Pape 0,2-0,3 mm (Al-Snafi, 2016).

➤ **Parties utilisées :** Partie aérienne, fleurs, graines et racines (Al-Snafi, 2016).

II.5.2.4. Mode d'utilisation et indication

Les racines séchées et torréfiées sont utilisées comme substituts et additifs au café. La plante était traditionnellement utilisée pour le traitement de la diarrhée, pour renforcer la prostate et les autres organes reproducteurs, pour le traitement des maladies pulmonaires et de la toux, du cancer, de la gueule de bois, pour la purification des voies biliaires, pour les troubles hépatiques, comme spasmolytique, pour soulager les symptômes liés aux troubles digestifs légers (tels que la sensation de plénitude abdominale, les flatulences et la digestion lente) et la perte temporaire d'appétit (63-64, 68). Parmi les utilisations internes, on peut citer les maux de gorge, les hémorroïdes, la tuberculose, les crampes abdominales, la mélancolie, la fatigue, les éruptions cutanées et comme remède à l'asthme, mélancolie, la fatigue, les éruptions cutanées et comme laxatif pour les enfants (Al-Snafi, 2016).

II.5.3. Artichaut « *Cynara scolymus* »



Figure II.15. Illustration botanique de l'artichaut. (*Cynara scolymus* par Adriana Morgante Giornetti) (Di Napoli et al., 2023).



Figure II.16. Photo de *Cynara scolymus* (Lepage Val de Loire, 2016).

II.5.3.1. Dénomination :

Français : artichaut.

Anglais : artichoke.

Arabe : marocain al quq, algérien qarnoun, tunisien guennariya (**Goetz et Le Jeune, 2007**).

II.5.3.2. Classification

Régne : Plantae.

Division : Magnoliophyta.

Classe : Magnoliopsida.

Ordre : Asterales.

Famille : Asteraceae.

Genre : *Cynara*.

Espèce : *scolymus* (**Goetz et Le Jeune, 2007**).

II.5.3.3. Description botanique

L'artichaut est une plante herbacée pérenne. Pas encore identifié à l'état sauvage, c'est une variante cultivée de *Cynara cardunculus* provenant du bassin méditerranéen. La section souterraine est un rhizome volumineux doté d'un système racinaire robuste. La ligne est tracée, striée, divergent et a une longueur allant de 1 m à 1,50 m. Au cours de la première année, une rosette de larges feuilles vert-grisâtre, profondément découpées et à nervures prononcées, non épineuses et duveteuses sur le dessous, apparaît. La tige qui apparaît habituellement lors de la deuxième année porte, dans sa portion supérieure, des feuilles quasiment entières, de taille plus petite et sans pétiole. Les feuilles peuvent grandir jusqu'à presque 1 mètre (**Goetz et Le Jeune, 2007**).

Des capitules solitaires, de couleur verte ou violacée, gros et tubulaires, ornent les fleurs bleu-violet. Elles sont hermaphrodites et généralement visibles dès la seconde année. Ces capitules finaux, de taille considérable pouvant atteindre plus de 10 cm de diamètre, comprennent un réceptacle succulent, couvert de poils, entouré par un involucre composé de bractées ovales, charnues à leur base et acérées à leur sommet. L'expression florale correspond à : 55+5P+5E+1C. Les fruits sont des akenes de forme ovale, généralement d'un brun profond, surmontés d'une aigrette blanche (**Goetz et Le Jeune, 2007**).

II.5.3.4. Drogue

On parle uniquement des grandes feuilles situées à la base du pédoncule de l'artichaut, et non de la bractée comestible qui est consommée (Goetz et Le Jeune, 2007).

II.5.3.5. Mode d'utilisation

- Feuille déshydratée pour infusion.
- Suspension totale de plante fraîche.
- Extrait fluide.
- Extrait hydroglycériné.
- Extrait sec mesurant 5-5,5 % de dérivés catéchiques totaux exprimés en pourcentage de cynarine (Goetz et Le Jeune, 2007).

II.5.3.6. Indication

Foie et vésicule biliaire : Défaillance fonctionnelle hépatique et biliaire. Dyskinésie biliaire, insuffisance biliaire due à la présence de calculs biliaires (sans obstruction), prévention des calculs biliaires.

Digestif : Support thérapeutique pour les déficiences digestives liées à l'insuffisance biliopancréatique.

Appareil vasculaire : Terrain athéromateux associé à une hyperlipémie.

Appareil urinaire : Complément à la diurèse.

Métabolisme : Supplément à inclure dans les régimes pour l'hyperlipémie légère et l'obésité (Goetz et Le Jeune, 2007).

Chapitre III :
Etudes expérimentale et
perspectives d'avenir

chapitre III. Etudes expérimentales et perspectives d'avenir

III.1. Recherches expérimentales sur les effets hépatoprotecteurs des plantes médicinales

III.1.1. Études *in vivo* sur des modèles animaux

A. Rôle protecteur de l'extrait de *Cichorium intybus L.* contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez les animaux de laboratoire

➤ Principe

L'effet hépatoprotecteur de *Cichorium intybus* contre la toxicité hépatique induite par le paracétamol est attribué à la présence de flavonoïdes aux propriétés antioxydantes, qui contribuent à neutraliser les radicaux libres générés lors du métabolisme toxique du paracétamol. L'extrait a également montré une activité de blocage des canaux calciques, ce qui pourrait aider à stabiliser les membranes des cellules hépatiques et à réduire la fuite des enzymes dans le sang. Cet effet s'est manifesté par une diminution des niveaux des enzymes AST, ALT et ALP, ainsi qu'une augmentation du taux de protéines totales, indiquant clairement son efficacité hépatoprotectrice (**Butt et al., 2012**).

➤ Méthode

Les parties aériennes de *Cichorium intybus* ont été collectées sur le marché local, et l'extrait de feuilles a été préparé selon une méthode décrite précédemment (**Sadeghi et Yazdanparast, 2003**). Avec des doses thérapeutiques fixées à 200 et 400 mg/kg de poids corporel. 32 rats *albinos* (*Rattus norvegicus*), pesant entre 150 et 200 g, ont été répartis en quatre groupes (A, B, C et D) de huit animaux chacun. Le groupe A a servi de témoin, tandis que les groupes B, C et D ont été soumis à une hépatotoxicité induite par l'administration de paracétamol à la dose de 640 mg/kg pendant sept jours. À la fin de cette période, des échantillons sanguins ont été prélevés et le sérum a été séparé par centrifugation afin d'évaluer les fonctions hépatiques à travers le dosage des enzymes AST, ALT, ALP ainsi que la concentration en protéines totales (TP), à l'aide de kits enzymatiques de la société Randox. Ensuite, les groupes C et D ont été traités avec l'extrait de *Cichorium intybus* aux doses thérapeutiques mentionnées pour évaluer son effet hépatoprotecteur (**Butt et al., 2012**).

B. Effets hépatoprotecteurs de *Cichorium intybus L.* contre les lésions hépatiques induites par le tétrachlorure de carbone chez le rat

➤ Principe

L'efficacité de tout médicament hépatoprotecteur dépend essentiellement de sa capacité à réduire les effets nocifs ou à maintenir la fonction physiologique normale perturbée par des agents hépatotoxiques. L'évaluation de la fonction hépatique peut être réalisée par la mesure de l'activité des enzymes sériques indicatrices telles que l'AST, l'ALT et la PAL. Les altérations associées aux lésions hépatiques induites par le CCl₄ sont similaires à celles observées dans l'hépatite virale aiguë. Au niveau hépatique, les systèmes oxydants microsomaux produisent des métabolites réactifs du CCl₄ tels que le radical trichlorométhyle (CCl₃) ou le radical trichloroperoxyde (CCl₃O₂). Ces radicaux libres provoquent une peroxydation lipidique entraînant des lésions des cellules hépatiques et favorisant la production de tissu fibreux. Lorsque la membrane plasmique des cellules hépatiques est endommagée, diverses enzymes normalement localisées dans le cytosol sont libérées dans la circulation sanguine (**Heibatollah et al., 2008**).

➤ Méthode

Quarante rats *albinos* mâles de souche *Wistar*, pesant chacun entre 150 et 180 g, ont été acquis auprès de l'Institut Razi à Shiraz (Iran). Les animaux ont été répartis aléatoirement en cinq groupes de huit rats chacun. Ils ont été logés dans des cages en polypropylène et maintenus dans des conditions standard : température contrôlée (22±2°C), cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h, avec accès libre à une alimentation standard et à l'eau du robinet. Le groupe I a reçu uniquement de l'huile d'olive par voie orale et a servi de groupe témoin. Les groupes II à V ont été traités par voie intrapéritonéale avec du tétrachlorure de carbone (CCl₄), administré sous forme de solution à 50 % dans de l'huile d'olive, à raison de 1 ml/kg, deux fois par semaine pendant six semaines. Les groupes I et II ont reçu uniquement du sérum physiologique par voie orale chaque jour (**Heibatollah et al., 2008**).

Les groupes III, IV et V ont été traités avec un extrait aqueux des feuilles de *Cichorium intybus* à des doses respectives de 200, 400 et 500 mg/kg de poids corporel. Quarante-cinq jours après la première injection de CCl₄, et 48 heures après la dernière administration de CCl₄ et d'extrait de *C. intybus*, le sang a été prélevé par ponction cardiaque chez tous les animaux. Le sérum a été séparé par centrifugation et utilisé pour les analyses biochimiques suivantes : AST, ALT, ALP, bilirubine totale (TB), protéine totale (TP) et albumine (Alb), selon les techniques

automatisées standardisées, à l'aide de l'analyseur automatique Hitachi (Modèle 911) et des kits diagnostiques de la société Pars Azoma (Iran) (**Heibatollah et al., 2008**).

III.1.2. Études *in vitro* sur les mécanismes moléculaires

A. L'extrait de sauchinone module la voie de signalisation du TGF- β 1 dans les cellules étoilées hépatiques

➤ Principe

Les cellules étoilées hépatiques (HSCs) sont activées par plusieurs cytokines, notamment le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le TGF- β , qui sont produits par les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes. Le PDGF est la cytokine la plus puissante pour induire la prolifération des HSCs, tandis que le TGF- β est le stimulateur fibrogénique le plus important. Des niveaux élevés de TGF- β ont été observés chez l'animal et l'humain atteints de fibrose hépatique, et les HSCs activées représentent une source cellulaire majeure de TGF- β dans le foie lésé (**Lee et al., 2014**). Le TGF- β favorise la transformation des HSCs en myofibroblastes, stimule la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire (ECM) et en inhibe la dégradation. En outre, le TGF- β affecte également la dégradation de la matrice, comme en témoignent ses actions mixtes sur les MMP, et son inhibition des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) et du PAI. La famille du TGF- β comprend trois isoformes étroitement apparentés (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), et le TGF- β 1 est l'isoforme principal impliqué dans la fibrose hépatique (**Lee et al., 2014**).

➤ Méthode

Des cellules LX-2, une lignée cellulaire humaine immortalisée de cellules stellaires hépatiques, ont été utilisées avec un nombre de passages ne dépassant pas 20. Les cellules ont été activées avec 5 ng/ml de TGF- β 1 afin de stimuler l'expression des gènes cibles. Avant l'ajout de TGF- β 1, les cellules ont été incubées dans un milieu sans 10 % de sérum fœtal bovin (FBS) pendant 4 heures. Ensuite, les cellules ont été exposées à la sauchinone dissoute dans du DMSO, ajoutée au milieu 12 heures avant l'ajout du TGF- β 1, et l'exposition a duré entre 12 et 24 heures (**Lee et al., 2014**).

Les mesures effectuées après traitement comprenaient :

- L'évaluation de l'activation cellulaire par l'augmentation de la protéine α -SMA (marqueur de la transformation des cellules stellaires en myofibroblastes).

- La quantification par RT-PCR des ARNm de PAI-1 (inhibiteur du plasminogène-1) et de MMP-2 (métalloprotéinase matricielle-2).
- L'analyse de l'effet de la sauchinone sur les voies de signalisation activées par TGF- β 1, notamment la phosphorylation des protéines Smad 2 et Smad 3, via Western blot (Lee *et al.*, 2014).

B. Effets anti-inflammatoires de l'orientine sur les cellules étoilées hépatiques stimulées par le LPS

➤ Principe

Le lipopolysaccharide (LPS) est utilisé comme un agent inflammatoire exogène qui stimule la prolifération des cellules étoilées hépatiques (HSCs), augmente la production de l'oxyde nitrique (NO) via l'induction de l'enzyme iNOS, et active des voies de signalisation inflammatoires. Cela conduit à un stress inflammatoire cellulaire et favorise le développement de la fibrose hépatique (Khalil *et al.*, 2022).

➤ Méthode

Dans le cadre de l'étude des effets anti-inflammatoires des composés d'origine végétale sur les cellules étoilées hépatiques (HSCs), une expérience *in vitro* a été réalisée à partir de HSCs isolées de souris mâles C57Bl6j. Après isolement et culture, les cellules ont été stimulées avec du lipopolysaccharide (LPS) à 10 ng/mL pendant 12 heures afin d'induire une réponse inflammatoire. Ensuite, les cellules activées ont été traitées avec l'orientine, un flavonoïde naturel aux propriétés hépatoprotectrices, à différentes concentrations (Khalil *et al.*, 2022).

L'effet anti-inflammatoire de l'orientine a été évalué par la quantification des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6, IL-8 et IFN- γ à l'aide de kits ELISA, ainsi que par la mesure de l'oxyde nitrique (NO) via le test de Griess. En parallèle, l'expression de certains marqueurs moléculaires liés à l'inflammation comme iNOS, PTEN et ZEB-2 a été analysée par Western blot. Les résultats ont démontré une réduction significative de l'inflammation induite par le LPS, suggérant que l'orientine exerce un effet protecteur et anti-inflammatoire sur les HSCs (Khalil *et al.*, 2022).

III.2. Intérêt et limites des compléments alimentaires à base de plantes médicinales

Les plantes médicinales sont considérées comme des compléments alimentaires selon la législation fédérale américaine. Bien que le terme « compléments alimentaires et à base de plantes » soit redondant, il est couramment utilisé. Ces produits sont réglementés par l'agence

américaine des produits alimentaire et médicamenteux (FDA), mais ne sont pas soumis aux contrôles rigoureux appliqués aux médicaments **(de Boer et Sherker, 2017)**.

Malgré l'absence de preuves scientifiques solides concernant leur efficacité, leur utilisation a considérablement augmenté, passant d'environ 4 000 produits en 1993 à 55 000 en 2012 **(US Government Accountability Office, 2013)**. Environ la moitié des adultes américains en consomment, principalement des personnes âgées, des Blancs non hispaniques et des individus ayant un niveau d'éducation élevé. Beaucoup considèrent ces produits comme bénéfiques pour leur bien-être. En 2007, les dépenses personnelles pour ces compléments ont atteint 14,8 milliards de dollars, soit environ un tiers des dépenses liées aux médicaments sur ordonnance **(Nahin et al., 2009)**.

III.2.1. Définition et caractéristiques des compléments alimentaires à base de plantes

Les produits à base de plantes, également appelés produits botaniques ou phytomédicaments, sont issus de plantes ou de substances végétales, utilisés dans le but de préserver la santé ou de traiter certaines maladies. Les compléments alimentaires à base de plantes désignent spécifiquement les produits destinés à un usage interne. Un grand nombre de médicaments, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou en vente libre, sont dérivés de composés végétaux. Ces médicaments se distinguent des compléments à base de plantes par le fait qu'ils contiennent des ingrédients purifiés, réglementés par la FDA. En revanche, la FDA ne réglemente pas la fabrication des compléments alimentaires à base de plantes, ce qui implique que ces préparations peuvent contenir une partie ou la totalité de la plante, avec une composition pouvant varier d'un produit à l'autre. Ces compléments se présentent le plus souvent sous forme solide -capsules, comprimés, pastilles- mais existent également sous forme liquide ou en poudre **(Furhad et Bokhari, 2024)**.

III.2.2. Rôle des compléments alimentaires à base de plantes dans la détox hépatique et la prévention de l'hépatotoxicité

- Optimisation de l'élimination des substances toxiques: Les compléments alimentaires renforcent les mécanismes naturels du foie pour neutraliser et éliminer les agents toxiques, facilitant ainsi une purification profonde de l'organisme.
- Contribution à l'amélioration des fonctions digestives: Un foie fonctionnant correctement assure un métabolisme lipidique efficace, diminuant les troubles digestifs tels que la lourdeur, les ballonnements et l'inconfort.

- Soutien à la revitalisation de l'organisme: En réduisant la charge hépatique, la cure détox favorise une sensation accrue de légèreté, une meilleure qualité de peau et un regain d'énergie.
- Renforcement des défenses immunitaires naturelles: Une fonction hépatique optimale améliore la gestion des toxines, ce qui se traduit par un renforcement des mécanismes de défense immunitaire et une prévention accrue de l'hépatotoxicité.
- Préservation de l'intégrité hépatique face aux agressions toxiques: Les compléments à base de plantes jouent un rôle protecteur essentiel dans le maintien de l'équilibre hépatique et du bien-être global (Julie, 2025).

III.2.3. Exemples de compléments naturels à effet hépatoprotecteur

A. Forté Détox Foie

Ce complément regroupe du desmodium fortement dosé avec un mélange de plantes dont le chardon-marie, le radis noir, le brocoli et la chicorée. Il est aussi enrichi en vitamines B5, B6, B9, d'acides aminés et de sélénium, favorisant ainsi le bon fonctionnement du foie et l'élimination des toxines (Julie, 2025).



Figure III.1. Forté Détox détoxifiant foie naturel enrichi en desmodium 2x500 ml.

B. Granions Détox Foie

Ce supplément intègre du pissenlit, connu pour sa capacité à détoxifier le corps, soutenir les fonctions du foie et de la bile, ainsi qu'à favoriser l'excrétion urinaire. Sa formule complète propose un accompagnement efficace pour une cure d'un mois (Julie, 2025).

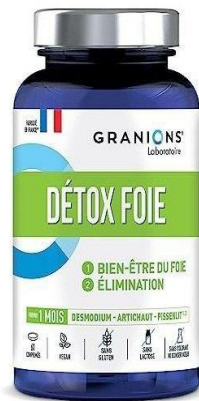


Figure III.2. Granions Détox Foie cure de 1 mois 60 comprimés.

C. Drainocyte

Drainocyte est le résultat d'une combinaison de 11 ingrédients, dont 3 protégés par des brevets, choisis pour leurs bienfaits sur la santé hépatique. Ce dernier renferme entre autres du curcuma, du chardon-marie, de la choline, des vitamines B6, B9 et B12, sans oublier le sélénium et le zinc, qui favorisent la détoxification et préservent la santé hépatique (Julie, 2025).



Figure III.3. Nat&Form Drainocyte santé du foie détox 30 gélules.

III.2.4. Lésion hépatique induite par les compléments alimentaires et à base de plantes.

Les atteintes hépatiques induites par les compléments à base de plantes et de produits diététiques (HDS) peuvent se manifester par pratiquement toute la gamme des maladies

hépatiques aiguës et chroniques. Contrairement aux médicaments sur ordonnance, les HDS sont souvent perçus par les patients comme des produits « naturels » -et donc inoffensifs- ce qui peut les amener à ne pas en mentionner l'utilisation. Les personnes ayant utilisé un produit pendant une longue période peuvent, à juste titre, minimiser son rôle potentiel dans leur maladie aiguë, sans se rendre compte que la composition peut changer sans préavis, que la provenance des ingrédients peut varier, et que l'absence de contrôle qualité réglementé peut entraîner des variations significatives d'un lot à l'autre (**García-Cortés et al., 2008**).

Chaque année, ces compléments sont responsables d'environ 23 000 visites aux urgences aux États-Unis en raison d'effets indésirables. Bien qu'il soit difficile d'estimer avec précision l'incidence réelle des atteintes hépatiques aiguës induites par ces produits, les données indiquent que la proportion des cas de lésions hépatiques liés aux compléments a augmenté, passant de 7 % à 20 % entre 2004 et 2013. Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë due à ces compléments nécessitent plus fréquemment une greffe de foie que ceux dont la pathologie est liée à des médicaments prescrits (56,1 % contre 31,9 %) (**Hillman et al., 2016**).

Parmi les exemples récents de produits HDS retirés du marché figurent **OxyElite Pro** en 2013 (ayant causé une insuffisance hépatique aiguë) et **Hydroxycut** (ayant provoqué des lésions hépatiques de type hépatocellulaire accompagnées d'ictère) (**de Boer et Sherker, 2017**).

III.2.4.1. Quelques compléments alimentaires provoquant des lésions hépatiques

1. Anabolisants

Les stéroïdes anabolisants commercialisés sont généralement des substances chimiques synthétiques et ne sont pas considérés comme des HDS au sens strict du terme. Toutefois, ils sont généralement inclus dans la discussion sur les atteintes hépatiques induites par les HDS (HILI). Les lésions hépatiques consécutives à l'ingestion de stéroïdes anabolisants ou de produits de musculation présentent un tableau clinique très caractéristique. Elles concernent principalement de jeunes hommes pratiquant la musculation, l'haltérophilie ou des activités sportives, qui, malgré une élévation modérée des enzymes hépatiques, présentent une jaunisse marquée accompagnée de prurit (**Robles-Diaz et al., 2015**). L'évolution clinique est généralement bénigne et se résout complètement - quoique souvent lentement - après l'arrêt du produit. Le prurit peut être invalidant. L'usage de stéroïdes anabolisants ou de produits dopants est souvent nié de manière catégorique par les patients, mais le diagnostic peut être posé avec confiance sur la base du tableau clinique et de l'évolution. Il est fréquent que le patient ne se présente pas à la consultation de suivi lorsqu'il se sent mieux (loi dite de « Jay »). Il convient d'avertir les patients que l'usage de ces substances peut être illégal (**de Boer et Sherker, 2017**).

2. Germandrée

Les fleurs de germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*) sont utilisées depuis longtemps dans la médecine traditionnelle au Moyen-Orient et dans la région méditerranéenne pour traiter la dyspepsie, l'obésité, le diabète et les coliques abdominales. Malgré son usage répandu, il a été découvert au début des années 1990 que les préparations à base de cette plante, sous forme de tisane ou de gélules, pouvaient provoquer des atteintes hépatiques significatives **(de Boer et Sherker, 2017)**.

Ces lésions présentent un profil hépatocellulaire accompagné d'une jaunisse marquée, en l'absence de signes immunoallergiques ou auto-immuns. La latence avant l'apparition de la lésion est relativement courte, généralement inférieure à 30 jours après le début de la prise. Bien que des cas mortels et des greffes hépatiques aient été rapportés, l'atteinte hépatique se résout généralement après l'arrêt du produit. Une réexposition au germandrée entraîne une récurrence rapide de la lésion **(Dağ et al., 2014)**.

La toxicité serait due à l'activation, par l'enzyme CYP3A4, du noyau furane de la molécule teucrine A, qui pourrait ensuite alkylater l'époxyde hydrolase intracellulaire, entraînant la formation d'auto-anticorps dirigés contre cette enzyme microsomale. Il a été émise l'hypothèse que les propriétés anorexigènes du germandrée pourraient en réalité être liées à une hépatite légère **(De Berardinis et al., 2000)**.

3. kava kava

Le kava kava (*Piper methysticum*) est utilisé pour traiter les troubles anxieux et dépressifs. Cependant, de nombreux cas de toxicité hépatique fulminante, tant de type hépatocellulaire que cholestatique, ont été signalés dans le monde entier. Ces signalements ont conduit au retrait des autorisations de mise sur le marché aux États-Unis, en Europe et en Australie. Des facteurs immunoallergiques ainsi que des facteurs idiosyncrasiques (notamment un déficit en CYP2D6) ont été impliqués dans cette hépatotoxicité **(Stickel et al., 2003)**.

Conclusion

Conclusion

Les maladies hépatiques figurent parmi les principaux enjeux de santé publique à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en développement. Elles sont souvent attribuées à l'exposition aux métaux lourds, aux toxines, à la malnutrition, ainsi qu'à l'usage incontrôlé de médicaments en vente libre sans prescription médicale. Ces agents délétères altèrent progressivement les hépatocytes, conduisant à des affections graves telles que l'hépatite, l'ictère, la fibrose hépatique et la maladie alcoolique du foie (**Dominiczak, 2005**).

Face aux limites des traitements médicaux actuels, notamment en termes d'efficacité et de toxicité rénale, le recours aux plantes médicinales, reconnues pour leurs propriétés antioxydantes, apparaît comme une alternative prometteuse. Cependant, leur usage dans les pays en développement nécessite une validation scientifique rigoureuse, une standardisation des préparations, ainsi qu'une sensibilisation des praticiens traditionnels aux bonnes pratiques d'hygiène pour garantir la sécurité des patients. Par ailleurs, la combinaison de plusieurs extraits végétaux pourrait potentialiser l'efficacité thérapeutique, à condition d'évaluer soigneusement leur innocuité. Enfin, l'intégration de techniques modernes telles que la chimie computationnelle est essentielle pour optimiser les principes actifs végétaux et développer des hépatoprotecteurs innovants, efficaces et sûrs (**Okaiyeto et al., 2018**).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. AGE BREAKER. (2019). L'acide rosmarinique, molécule déglycante | Glycation. <http://insideagebreaker.org/acide-rosmarinique-la-nouvelle-molecule-star/>
2. Agrawal, S., & Khazaeni, B. (2023). Acetaminophen Toxicity. In StatPearls. StatPearls Publishing.
3. Alamgir, A. N. M., & Alamgir, A. N. M. (2018). Secondary metabolites: Secondary metabolic products consisting of C and H; C, H, and O; N, S, and P elements; and O/N heterocycles. Therapeutic use of medicinal plants and their extracts: volume 2: phytochemistry and bioactive compounds, 165-309.
4. Alempijevic, T., Zec, S., & Milosavljevic, T. (2017). Drug-induced liver injury: Do we know everything?. *World journal of hepatology*, 9(10), 491–502. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i10.491>
5. Ali, S. T., Mahmooduzzafar, M. Z., & Iqbal, M. (2008). Ontogenetic changes in foliar features and psoralen content of *Psoralea corylifolia* Linn. exposed to SO. *Journal of Environmental Biology*, 29, 661-668.
6. Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in liver disease*, 21(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>
7. Al-Snafi, A. E. (2016). Medical importance of *Cichorium intybus*—A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6(3), 41-56.
8. Ayoub S. S. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin, Tex.)*, 8(4), 351–371. <https://doi.org/10.1080/23328940.2021.1886392>
9. Baky, M. H., & Abouelela, M. B. (2022). Boldine alkaloid: holistic overview on potential health benefits and medicinal merits a comprehensive review. *ERU Research Journal*, 1(1), 2-30.
10. Ben Sahra, I., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J. F., & Bost, F. (2010). Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug?. *Molecular cancer therapeutics*, 9(5), 1092-1099.
11. Bessone, F., Dirchwolf, M., Rodil, M. A., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2018). Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease—a physiopathological and clinical integrated view. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(9), 892-913.

12. Betina-Bencharif, S. B. (2014). Isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales: *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire (Doctoral dissertation, Université de Bourgogne; Université Mentouri-Constantine).
13. Brooker, C. (2001). *Le Corps humain : étude, structure et fonction : le rôle infirmier dans la pratique clinique* (2e éd). DeBoeck Université.
14. Brooker, N., Windorski, J., & Bluml, E. (2008). Halogenated coumarin derivatives as novel seed protectants. *Communications in agricultural and applied biological sciences*, 73(2), 81-89.
15. Brusq, J. M., Ancellin, N., Grondin, P., Guillard, R., Martin, S., Saintillan, Y., & Issandou, M. (2006). Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *Journal of lipid research*, 47(6), 1281-1288.
16. Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2013). Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 17(4), 587–viii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.005>
17. Butnariu, M. (2024). Active Plant Principles and Applications in Plant Medicine. *Archives of Pharmacy & Pharmacology Research*, 4(3). <https://doi.org/10.33552/APPR.2024.04.000586>
18. Butt, K., Yunas, S., & Sheikh, R. M. (2012). Hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* on paracetamol induced liver damage in albino rats. *Libyan Agric Res Center J Int*, 3(2), 60-3.
19. Chandra, K., & Jain, S. K. (2016). Therapeutic potential of *Cichorium intybus* in lifestyle disorders: A review. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 9(3), 20-25.
20. Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13926–13931. <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>
21. Chefirat, B., Zergui, A., Rahmani, C., Belmessabih, M. N., & Rezk-Kallah, H. (2020). Acute paracetamol poisonings received at the Oran University Hospital. *Toxicology reports*, 7, 1172–1177. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.025>
22. Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention

- measures, and estimates of burden of disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 19(5), 297–317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
23. Chilvery, S., Yelne, A., Khurana, A., Saifi, M. A., Bansod, S., Anchi, P., & Godugu, C. (2023). Acetaminophen induced hepatotoxicity: An overview of the promising protective effects of natural products and herbal formulations. *Phytomedicine*, 108, 154510.
24. Clayden, J., Warren, S., Greeves, N., & Wothers, P. (2003). *Chimie organique* (20e éd.). Paris: De Boeck.
25. Cox-Georgian, D., Ramadoss, N., Dona, C., & Basu, C. (2019). Therapeutic and medicinal uses of terpenes. *Medicinal plants: from farm to pharmacy*, 333-359.
26. Dağ, M. S., Aydınli, M., Oztürk, Z. A., Türkbeyler, I. H., Koruk, I., Savaş, M. C., Koruk, M., & Kadayıfçı, A. (2014). Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 25(1), 41–45. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.4486>
27. De Berardinis, V., Moulis, C., Maurice, M., Beaune, P., Pessayre, D., Pompon, D., & Loeper, J. (2000). Human microsomal epoxide hydrolase is the target of germander-induced autoantibodies on the surface of human hepatocytes. *Molecular pharmacology*, 58(3), 542–551. <https://doi.org/10.1124/mol.58.3.542>
28. de Boer, Y. S., & Sherker, A. H. (2017). Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clinics in liver disease*, 21(1), 135–149. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.010>
29. Di Napoli, A., Germani, F., Da Silva, S. D., Senatori, L., Parisi, F., & Zucchetti, P. (2023). Artichoke (*Cynara scolymus* L.): a review of its health-promoting properties. *Authorea Preprints*.
30. Dominiczak, M. H. (2005). Lipids and lipoproteins. In J. W. Baynes & M. H. Dominiczak (Eds.), *Medical biochemistry* (pp. 234–242). Philadelphia: Elsevier Mosby.
31. Drake, R. L., Vogl, A. W., Mitchell, A. H. G., Duparc, F., & Duparc, J. (2015). *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier Health Sciences.
32. Du, K., Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2016). Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox biology*, 10, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.001>
33. Du, K., Ramachandran, A., Weemhoff, J. L., Chavan, H., Xie, Y., Krishnamurthy, P., & Jaeschke, H. (2016). Editor's Highlight: Metformin Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity by Attenuation of Mitochondrial Oxidant Stress and Dysfunction. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 154(2), 214–226. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw158>

34. El-Demerdash, F. M., Abbady, E. A., & Baghdadi, H. H. (2016). Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in creosote-induced hepatotoxicity. *Environmental toxicology*, 31(1), 85-92.
35. Fernández, J., Lagos, P., Rivera, P., & Zamorano-Ponce, E. (2009). Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytotherapy research : PTR*, 23(7), 1024–1027. <https://doi.org/10.1002/ptr.2746>
36. Flockhart, D., Thacker, D., McDonald, C., & Desta, Z. (2022). The Flockhart cytochrome P450 drug–drug interaction table. 2021.
37. Fukumoto M. (2010). Chudoku kenkyu : Chudoku Kenkyukai jun kikanshi = The Japanese journal of toxicology, 23(2), 111–115.
38. Furhad, S., & Bokhari, A. A. (2024). Herbal Supplements. In StatPearls [internet]. StatPearls Publishing.
39. García-Cortés, M., Lucena, M. I., Pachkoria, K., Borraz, Y., Hidalgo, R., Andrade, R. J., & Spanish Group for the Study of Drug-induced Liver Disease (grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos, Geham) (2008). Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27(9), 780–789. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03655.x>
40. Gerriets, V., Anderson, J., Patel, P., & Nappe, T. M. (2024). Acetaminophen. In StatPearls [internet]. StatPearls Publishing.
41. Ghanem, C. I., Pérez, M. J., Manautou, J. E., & Mottino, A. D. (2016). Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological research*, 109, 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>
42. Gloor, Y., Schwartz, D., & F Samer, C. (2019). Old problem, new solutions: biomarker discovery for acetaminophen liver toxicity. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 15(8), 659–669. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1642323>
43. Goetz, P., & Le Jeune, R. (2007). Artichaut, *Cynara scolymus*. *Phytothérapie*, 5(4), 219-222.
44. Grochowski, D. M., Locatelli, M., Granica, S., Cacciagrano, F., & Tomczyk, M. (2018). A review on the dietary flavonoid tiliroside. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), 1395-1421.
45. Gu, X., & Manautou, J. E. (2012). Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert reviews in molecular medicine*, 14, e4.

46. Gupta, R. K., Swain, S. R., Sahoo, J., Chaudhary, S., & Gupta, A. (2020). Isolation, characterization and hepatoprotective activity of naturally occurring protopine against simvastatin induced liver toxicity in experimental rodents. *Current Bioactive Compounds*, 16(5), 568-575.
47. H Al Shehri, S., A Alhadlaq, R., I Bin Muhanna, K., S Aldosri, N., & A Alghamdi, M. (2022). A Review of Medicinal Plants, their Definition, Uses, Active Ingredients and Prevalence in the Kingdom of Saudi Arabia. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 11(12), 1183–1188. <https://doi.org/10.21275/SR221220120109>
48. Hamidah, A., Rustam, Z. A., Tamil, A. M., Zarina, L. A., Zulkifli, Z. S., & Jamal, R. (2009). Prevalence and parental perceptions of complementary and alternative medicine use by children with cancer in a multi-ethnic Southeast Asian population. *Pediatric blood & cancer*, 52(1), 70-74.
49. Hashmi, M. F., & Mehta, D. (2023). Rotor Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
50. Hassan, N. M., & Abdallah, W. E. (2020). *Silybum marianum* (L.) Gaertn. In *Egyptian encyclopedia of wild medicinal plants* (Vol. 10, pp. 8–33). Academy of Scientific Research and Technology.
51. Heibatollah, S., Reza, N. M., Izadpanah, G., & Sohailla, S. (2008). Hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* on CCl₄-induced liver damage in rats. *Afr J Biochem Res*, 2(6), 141-144.
52. Hider-Mlynarz, K., Cavalié, P., & Maison, P. (2018). Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *British journal of clinical pharmacology*, 84(6), 1324–1334. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564>
53. Hillman, L., Gottfried, M., Whitsett, M., Rakela, J., Schilsky, M., Lee, W. M., & Ganger, D. (2016). Clinical Features and Outcomes of Complementary and Alternative Medicine Induced Acute Liver Failure and Injury. *The American journal of gastroenterology*, 111(7), 958–965. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.114>
54. Hombourger, C. (2010). *Le curcuma, De l'épice au médicament* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
55. Julie. (2025). Les 5 meilleurs compléments alimentaires pour nettoyer son foie. Le blog Easypara. <https://blog.easypara.fr/les-5-meilleurs-complements-alimentaires-pour-nettoyer-son-foie/>
56. Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2023). Physiology, Liver. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

57. Kalsi, S. S., Dargan, P. I., Stephen Waring, W., & Wood, D. M. (2011). A review of the evidence concerning hepatic glutathione depletion and susceptibility to hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Open access emergency medicine*, 87-96.
58. Khalil, H. E., Ibrahim, H. I. M., El-Fass, K. A., Akrawi, S. H., & Morsy, M. A. (2022). Orientin alleviates liver inflammation via downregulation of ZEB-2/PTEN Markers—hepatic stellate cells approach. *Applied Sciences*, 12(5), 2725.
59. Kim, M., Kim, H., & Kim, H. (2022). Anti-inflammatory effect of protopine through MAPK and NF- κ B signaling regulation in HepG2 cell. *Molecules*, 27(14), 4601.
60. Kimura Y, Okada H, Okuda T, Hatano T, Arichi S (1987) Studies on the activities of tannins and related compounds, X. Effects of caffectamina and related compounds on arachidonate metabolism in human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of natural products* 50(3): 392-399.
61. Kubínová, R., Machala, M., Minksová, K., Neca, J., & Suchý, V. (2001). Chemoprotective activity of boldine: modulation of drug-metabolizing enzymes. *Die Pharmazie*, 56(3), 242–243.
62. Kuete, V. (Ed.). (2017). *Medicinal spices and vegetables from Africa: therapeutic potential against metabolic, inflammatory, infectious and systemic diseases*. Academic Press.
63. Kumar, S., & Satapathy, M. K. (2011). Medicinal plants in an Urban environment; herbaceous medicinal flora from the campus of Regional Institute of Education, Bhubaneswar, Odisha. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(10)..
64. Kumar, T., Larokar, Y. K., Iyer, S. K., Kumar, A., & Tripathi, D. K. (2011). Phytochemistry and pharmacological activities of *Silybum marianum*: A review. *Apex*, 10, 12.
65. Kurtovic, J., & Riordan, S. M. (2003). Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *Journal of internal medicine*, 253(2), 240–243. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01097.x>
66. Lacour, B., & Belon, J.-P. (2016). *Physiologie*. Elsevier Masson.
67. Lanhers, M. C., Joyeux, M., Soulimani, R., Fleurentin, J., Sayag, M., Mortier, F., Younos, C., & Pelt, J. M. (1991). Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile, *Peumus boldus*. *Planta medica*, 57(2), 110–115. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960043>
68. Lapiere, P., & Alvarez, F. (2007). The liver: an organ of the immune system?. *Medicine Sciences: M/S*, 23(11), 985-990

69. Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., Reisch, J. S., Schiødt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(6), 1364–1372. <https://doi.org/10.1002/hep.20948>
70. Lau, Y. S., Ling, W. C., Murugan, D., & Mustafa, M. R. (2015). Boldine Ameliorates Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Implication for Hypertension and Diabetes. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 65(6), 522–531. <https://doi.org/10.1097/FJC.000000000000185>
71. Lee, J.-H., Jang, E. J., Seo, H. L., Ku, S. K., Lee, J. R., Shin, S. S., Park, S.-D., Kim, S. C., & Kim, Y. W. (2014). Sauchinone attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through TGF- β /Smad signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.005>
72. Lepage Val de Loire. (2016). *Cynara scolymus* - Artichaut [Fiche descriptive]. <https://www.lepage-vivaces.com>
73. Lewis, J. C., Lim, M., Lai, L., Mendoza, E., Albertson, T. E., & Chenoweth, J. A. (2022). Evaluation of N-acetylcysteine dose for the treatment of massive acetaminophen ingestion. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 60(4), 507–513. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1984503>
74. Li, Y., Hong, X., Liang, L., Wang, X., & Ladd-Acosta, C. (2023). Association between acetaminophen metabolites and CYP2E1 DNA methylation level in neonate cord blood in the Boston Birth Cohort. *Clinical epigenetics*, 15(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01551-4>
75. Mahajan, L., Mittal, V., Gupta, R., Chhabra, H., Vidhan, J., & Kaur, A. (2017). Study to Compare the Effect of Oral, Rectal, and Intravenous Infusion of Paracetamol for Postoperative Analgesia in Women Undergoing Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. *Anesthesia, essays and researches*, 11(3), 594–598. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.206872>
76. Marceddu, R., Dinolfo, L., Carrubba, A., Sarno, M., & Di Miceli, G. (2022). Milk thistle (*Silybum Marianum* L.) as a novel multipurpose crop for agriculture in marginal environments: A review. *Agronomy*, 12(3), 729.
77. Mat, A., Sariyar, G., ünsal, Ç., Deliorman, A., Atay, M., & Özhatay, N. (2000). Alkaloids and bioactivity of *Papaver dubium* subsp. *dubium* and *P. dubium* subsp. *laevigatum*. *Natural Product Letters*, 14(3), 205-210.

78. Matsuda, H., Ninomiya, K., Shimoda, H., & Yoshikawa, M. (2002). Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (linden): structure requirements of tiliroside and mechanisms of action. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 10(3), 707-712.
79. Maurya, R., Singh, G., & Yadav, P. P. (2008). Antiosteoporotic agents from natural sources. In Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 35, pp. 517–545). Elsevier.
80. Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(8), 416–426. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000150>
81. Mifsud, S. (2022). *Cichorium intybus* - datasheet created on Dec-2007. Retrieved from MaltaWildPlants.com on 15-May-2025
82. Mir, M. A., Anjum, J., Mir, B. A., & Kumar, A. (2014). Qualitative and quantitative analysis of phytochemicals of *Argemone mexicana*. *International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences*, 2(4), 76–86.
83. Mohan, M. C., & Abhimannue, A. P. (2017). Identification and characterization of Berberine in *tinospora cordifolia* by liquid chromatography Quadrupole time of flight mass spectrometry (LC MS/MS q-tof) and evaluation of its anti inflammatory potential. *Pharmacognosy Journal*, 9(3).
84. Molski, M. (2013). *Nowoczesne składniki kosmetyków*. Kosmoprof.
85. Muñoz Romo, R., M Borobia Pérez, A., A Muñoz, M., Carballo Cardona, C., Cobo Mora, J., & Carcas Sansuán, A. J. (2018). Efficient diagnosis and treatment of acute paracetamol poisoning: cost-effectiveness analysis of approaches based on a hospital toxicovigilance . *Eficiencia en el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aguda por paracetamol: análisis de costeeffectividad a través de un programa de toxicovigilancia activa hospitalario*. *Emergencias : revista de la Sociedad Espanola de Medicina de Emergencias*, 30(3), 169–176.
86. Nahin, R. L., Barnes, P. M., Stussman, B. J., & Bloom, B. (2009). Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *National health statistics reports*, (18), 1–14.
87. 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* (Baltimore, Md.), 48(4), 1336–1341. <https://doi.org/10.1002/hep.22536>

88. Nishikawa, H., & Osaki, Y. (2015). Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators of inflammation*, 2015, 872152. <https://doi.org/10.1155/2015/872152>
89. O'Brien, L., Hosick, P. A., John, K., Stec, D. E., & Hinds, T. D., Jr (2015). Biliverdin reductase isozymes in metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 26(4), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.001>
90. O'Brien, P., Carrasco-Pozo, C., & Speisky, H. (2006). Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chemico-biological interactions*, 159(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.09.002>
91. Ohashi, N., Uta, D., Sasaki, M., Ohashi, M., Kamiya, Y., & Kohno, T. (2017). Acetaminophen Metabolite N-Acylphenolamine Induces Analgesia via Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptors Expressed on the Primary Afferent Terminals of C-fibers in the Spinal Dorsal Horn. *Anesthesiology*, 127(2), 355–371. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001700>
92. Okaiyeto, K., Nwodo, U., Mabinya, L., & Okoh, A. (2018). A review on some medicinal plants with hepatoprotective effects. *Pharmacognosy Reviews*, 12(24), 186-199.
93. Pagare, S., Bhatia, M., Tripathi, N., Pagare, S., & Bansal, Y. K. (2015). Secondary metabolites of plants and their role: Overview. *Current trends in biotechnology and pharmacy*, 9(3), 293-304.
94. Paltinean, R., Toiu, A., Wauters, J. N., Frederich, M., Tits, M., Angenot, L., ... & Crisan, G. (2016). Phytochemical analysis of *Fumaria officinalis* L.(Fumariaceae). *Farmacia*, 64(3).
95. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.
96. Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, 95(8), e2877. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>
97. Pharmacognosie, B. J. (1999). *phytochimie, plantes médicinales. Revue et Augmentée*, Tec & Doc, Paris.
98. Prescott L. F. (2000). Paracetamol, alcohol and the liver. *British journal of clinical pharmacology*, 49(4), 291–301. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00167.x>
99. Robles-Diaz, M., Gonzalez-Jimenez, A., Medina-Caliz, I., Stephens, C., García-Cortes, M., García-Muñoz, B., Ortega-Alonso, A., Blanco-Reina, E., Gonzalez-Grande, R., Jimenez-Perez, M., Rendón, P., Navarro, J. M., Gines, P., Prieto, M., Garcia-Eliz, M.,

- Bessone, F., Brahm, J. R., Paraná, R., Lucena, M. I., Andrade, R. J., ... SLatinDILI Network (2015). Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(1), 116–125. <https://doi.org/10.1111/apt.13023>
100. Rombi, M. (1994). Plantes médicinales. In *Phytothérapie : Conseils et prescriptions* (p. 281). Édition Romart.
101. Roy, A. (2017). A review on the alkaloids an important therapeutic compound from plants. *IJPB*, 3(2), 1-9.
102. Sadeghi, H., & Yazdanparast, R. (2003). Effect of *Dendrostellera lessertii* on the intracellular alkaline phosphatase activity of four human cancer cell lines. *Journal of ethnopharmacology*, 86(1), 11-14.
103. Samanta, A., Das, G., & Das, S. K. (2011). Roles of flavonoids in plants. *Carbon*, 100(6), 12-35.
104. Schrör K. (2007). Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatric drugs*, 9(3), 195–204. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00008>
105. Seirafi, M., Iten, A., & Hadengue, A. (2007). Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque [Acetaminophen: hepatotoxicity at therapeutic doses and risk factors]. *Revue medicale suisse*, 3(129), 2345–2349.
106. Smith H. S. (2009). Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain physician*, 12(1), 269–280.
107. Stec, D. E., John, K., Trabbic, C. J., Luniwal, A., Hankins, M. W., Baum, J., & Hinds, T. D., Jr (2016). Bilirubin Binding to PPAR α Inhibits Lipid Accumulation. *PloS one*, 11(4), e0153427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153427>
108. Stickel, F., Baumüller, H. M., Seitz, K., Vasilakis, D., Seitz, G., Seitz, H. K., & Schuppan, D. (2003). Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *Journal of hepatology*, 39(1), 62–67. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00175-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00175-2)
109. US Government Accountability Office. (2013). Dietary supplements: FDA may have opportunities to expand its use of reported health problems to oversee products.
110. Wadhwa, K., Pahwa, R., Kumar, M., Kumar, S., Sharma, P. C., Singh, G., Verma, R., Mittal, V., Singh, I., Kaushik, D., & Jeandet, P. (2022). Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(16), 5327. <https://doi.org/10.3390/molecules27165327>
111. Watkins, P. B., Kaplowitz, N., Slattery, J. T., Colonese, C. R., Colucci, S. V., Stewart, P. W., & Harris, S. C. (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4

- grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296(1), 87–93.
<https://doi.org/10.1001/jama.296.1.87>
112. Waugh, A., & Grant, A. (2023). *Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. Elsevier Health Sciences.
113. Wilson, A. E. (2011). *Recherche d'isothiocyanates à intérêts fonctionnel et technologique chez les Brassicacées (Doctoral dissertation, Strasbourg)*.
114. Wuyts, N., De Waele, D., & Swennen, R. (2006). Extraction and partial characterization of polyphenol oxidase from banana (*Musa acuminata* Grande naine) roots. *Plant physiology and biochemistry*, 44(5-6), 308-314.
115. Yao, J., Kong, W., & Jiang, J. (2015). Learning from berberine: Treating chronic diseases through multiple targets. *Science china life sciences*, 58, 854-859.
116. Zhai, X., Qiao, H., Guan, W., Li, Z., Cheng, Y., Jia, X., & Zhou, Y. (2015). Curcumin regulates peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression by AMPK pathway in hepatic stellate cells in vitro. *European journal of pharmacology*, 746, 56-62.
117. Zhang, Y., Chen, X., Yang, L., Zu, Y., & Lu, Q. (2015). Effects of rosmarinic acid on liver and kidney antioxidant enzymes, lipid peroxidation and tissue ultrastructure in aging mice. *Food & function*, 6(3), 927-931.
118. Zhou, L., Yang, Y., Wang, X., Liu, S., Shang, W., Yuan, G., ... & Chen, J. (2007). Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin. *Metabolism*, 56(3), 405-412.

تندرج هذه الدراسة ضمن إطار علمي يهدف إلى تقييم السمية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول، وهو دواء مسكن وخافض للحرارة واسع الاستعمال، ويُعد الإفراط في استخدامه من أبرز أسباب الإصابة بالفشل الكبدي الحاد. يتناول الفصل الأول الكبد من منظور تكاملي يشمل البنية التشريحية والنسجية والوظائف الفيزيولوجية والمرضية، مع تسليط الضوء على الآليات الجزيئية للسمية، لاسيما الإجهاد التأكسدي، نفاذ الغلوتاثيون، والموت الخلوي الكبدي. أما الفصل الثاني، فيُخصص لدراسة النباتات الطبية ذات التأثير الواقي على الكبد، من خلال تحليل مركباتها النشطة كالفلافونويدات، القلويدات، والليغان، بالإضافة إلى شرح آليات عملها. وقد تم عرض مونوجرافيات مفصلة لعدد من النباتات ذات الفعالية المثبتة مثل الحرشف البري (*Silybum marianum*) والهندباء (*Cichorium intybus*) والخرشوف (*Cynara scolymus*). ويختتم الفصل الثالث بعرض لأحدث البيانات التجريبية المستمدة من دراسات داخل الجسم وخارجه، مع مناقشة آفاق استعمال المكملات الغذائية النباتية في الوقاية من أمراض الكبد. كما يتطرق إلى التحديات والمخاطر المرتبطة بها، خصوصاً حالات السمية الكبدية الناتجة عن بعض المنتجات الطبيعية.

الكلمات المفتاحية: الكبد, الباراسيتامول, التسمم الكبدي, الإجهاد التأكسدي, النباتات الطبية, حماية الكبد, المكملات الغذائية.

Résumé

Ce travail s'inscrit dans une perspective d'évaluation scientifique de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, un antalgique et antipyrétique largement utilisé, dont le surdosage constitue une cause majeure de lésions hépatiques aiguës. Le premier chapitre propose une approche intégrative du foie, allant de sa structure anatomique et histologique jusqu'à ses fonctions physiopathologiques, pour mieux comprendre sa vulnérabilité face aux agressions toxiques. Une attention particulière est portée aux mécanismes moléculaires responsables de la toxicité du paracétamol, notamment le stress oxydatif, l'épuisement du glutathion, et la mort cellulaire hépatique. Le second chapitre est consacré à l'étude des plantes médicinales à effet hépatoprotecteur, en mettant l'accent sur leurs principes actifs (flavonoïdes, alcaloïdes, lignanes, etc.) ainsi que leurs mécanismes d'action. Des monographies détaillées de certaines plantes prometteuses telles que *Silybum marianum*, *Cichorium intybus* et *Cynara scolymus* sont présentées, illustrant leur potentiel thérapeutique dans la prévention des atteintes hépatiques. Enfin, le troisième chapitre s'attarde sur les données expérimentales récentes issues d'études *in vitro* et *in vivo*, et examine les perspectives d'avenir en lien avec l'utilisation des compléments alimentaires à base de plantes médicinales. Ce chapitre met également en lumière les limites et risques associés à ces produits naturels, notamment les cas rapportés d'hépatotoxicité secondaire à leur consommation.

Mots clés : Foie, Paracétamol, Hépatotoxicité, Stress Oxydatif, Plantes Médicinales, Hépatoprotection, Complément alimentaire.

Abstract

This study is part of a scientific assessment of the hepatotoxicity induced by paracetamol, a widely used analgesic and antipyretic, overdose of which is a major cause of acute liver injury. The first chapter proposes an integrative approach to the liver, ranging from its anatomical and histological structure to its pathophysiological functions, in order to gain a better understanding of its vulnerability to toxic aggression. Particular attention is paid to the molecular mechanisms responsible for paracetamol toxicity, including oxidative stress, glutathione depletion and hepatic cell death. The second chapter is devoted to medicinal plants with hepatoprotective effects, focusing on their active ingredients (flavonoids, alkaloids, lignans, etc.) and their mechanisms of action. Detailed monographs on certain promising plants such as *Silybum marianum*, *Cichorium intybus* and *Cynara scolymus* are presented, illustrating their therapeutic potential in the prevention of liver damage. Finally, the third chapter looks at recent experimental data from *in vitro* and *in vivo* studies, and examines future prospects for the use of herbal food supplements. This chapter also highlights the limitations and risks associated with these natural products, in particular the reported cases of hepatotoxicity secondary to their consumption.

Keywords: Liver, Paracetamol, Hepatotoxicity, Oxidative Stress, Medicinal Plants, Hepatoprotection, Food supplements.