

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس. سطيف 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département De Biologie Et Physiologie Animale.

Mémoire

Présenté par

MOHAMADI Sara

BEN KHELIFA Hassina

AMIROUCHE Kahina

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire Et Physiopathologie

THÈME

Effets secondaires du paracétamol sur le foie

Soutenu publiquement le : 23/06/2025

Devant le jury composé de :

Président : LEBAZDA RAFIKA

MCA à l'université de setif

Encadreur : MERGHEM MOUNIRA

PR à l'université de setif

Examineur : NACER EDDINE MESSAHEL

MCB à l'université de setif

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciements

نتقدم بجزيل الشكر إلى جامعة فرحات عباس سطيف 1، وكلية علوم الطبيعة والحياة، على ما وفرتة من بيئة علمية متميزة.

كما نتوجه بخالص الامتنان إلى الأستاذة المشرفة منيرة مرغم، وكذا إلى الاستاذ الفاضل بن مساهل نصر الدين و الاستاذة المتألقة لبازدة رفيقة على دعمهم وتوجيههم القيم .

ولا يفوتنا أن نشكر أساتذتنا الأفاضل بقسم البيولوجيا، وعلى رأسهم الأستاذ خنوف الصديق، الأستاذة غنجاتي سميرة، الأستاذة محلوس، الأستاذ الراحل هوشار البخوش رحمه الله، الأستاذ بونشادة، الأستاذ جيران ناصر، الأستاذ قاسم الرشيد، الأستاذة دحامة صليحة، الأستاذة عناب، الأستاذة كودون شهرزاد، الأستاذ بارة يوسف، ورئيس قسم البيوكيمياء الأستاذ بلحطاب رشيد.

جزيل الشكر لكل من ساهم في تكويننا ودعمنا، من قريب أو بعيد .

DEDICACE

أرفع أكف الحمد والثناء لله تعالى، حمداً يليق بجلاله، على ما منّ به عليّ من توفيق وهداية.
إلى والديّ العزيزين، منبع الحب والدعاء، جزيل الامتنان لعطاءكما الامحدود.
إلى رفيق دربي، سفيان على دعمه الثابت، وصبره النبيل، وحضوره الذي كان لي سنداً وطمأنينة.
إلى قرة عيني، سعيد وأنس، زهرتا قلبي، ومصدر إلهامي وفرحتي.
إلى الدكتورة منيرة مرغم، مشرفتي الفاضلة، أكنّ لك خالص التقدير لما أوليتني من رعاية علمية، وتوجيه سديد، ودعم مشجع.
إلى زملائي الأعزاء: زينة، كهينة، هديل، راجح، اسماعيل، عبد الله، وآية، رفقاء الرحلة، وشركاء الهمة، على ما جمعنا من تعاون نبيل وذكريات خالدة.
وإلى أساتذتي الأجلاء: الأستاذة دحمانه، الأستاذ قاسم، الأستاذ جيار، الأستاذ خنوف، وكافة أساتذة قسم البيولوجيا بجامعة فرحات عباس.

محمادي سارة

DEDICACE

إلى من كان لهم الفضل بعد الله، إلى من سهرنا ورثنا، إلى من غرسنا في القيم والأمل، إلى أغلى من في الوجود: أبي وأمي، كل الحب والتقدير لكم، أتما النور الذي أضاء طريقي. إلى نبضات قلبي الصغيرة، إلى سندي وفرحتي، أخواتي العزيزات : سهيلة، فيروز، فروجة، وسمرة... وإخوتي الأحباء: عبدو، حليم، ورياض... لكم مني كل الامتنان، أتم الدعامة التي وقفت عليها في كل خطوة. إلى من سكن القلب وشاركني الحلم، إلى من كان الدعم والسند، إلى روعي: خطيبي حسام، شكراً لأنك كنت دائماً هناك. إلى من أناروا حياتي بضحكاتهم البريئة، إلى كل أبناء أخواتي، وخاصة العزيز الغالي صفوان والملوك الجميل إيمان... أتما البهجة في كل يوم. إلى من جمعني بهن الصداقة الحقيقية، إلى أخواتي التي لم تلهن أي : كاتية، إلهام، أحلام، إيمان، وهناء... صداقتنا هي أجمل ما منحني هذا العمر. ولا أنسى من شاركني هذا المشوار العلمي، زميلتي العزيزتان في مذكرة التخرج: زينة وسارة، شكراً لكل لحظة تعب وفرح تقاسمناها سوياً. وإلى كل أساتذتي الكرام، الذين كانوا مشاعل علم ونور، لكم مني أسى عبارات الشكر والتقدير، فأتم من منحني الأدوات لأشق طريقي بثقة.

كهينة عميروش

DEDICACE

*Je rends grâce à Dieu Tout-Puissant pour Sa guidance, Sa force et Sa miséricorde
tout au long de ce parcours.*

À mes chers parents, pour leur amour inconditionnel et leurs prières constantes.

*À mon époux bien-aimé, Sofiane, pour son soutien, sa patience et sa présence
rassurante.*

À mes deux trésors, Saïd et Anes, source de ma motivation et de ma joie.

*À Madame Mounira Mergham, ma précieuse encadrante, pour son
accompagnement bienveillant et
ses conseils éclairés.*

Ben khelifa Hassina

ملخص

يُعرف الباراسيتامول، أو الأسيتامينوفين، كمسكن للآلام وخافض للحرارة، ويُستخدم على نطاق واسع للتخفيف من الصداع والآلام الخفيفة الأخرى. كما يعد مكونًا أساسيًا في العديد من علاجات نزلات البرد والإنفلونزا، ويمكن استخدامه أيضًا لتخفيف الآلام الأكثر شدة، مثل آلام ما بعد الجراحة، وتقديم الرعاية الملطفة لمرضى السرطان في المراحل المتقدمة. وبالرغم من اعتباره آمنًا عند تناوله بالجرعات الموصى بها، إلا أن الإفراط الحاد في استخدامه قد يؤدي إلى تأثيرات سلبية على أعضاء الجسم، خاصة الكبد، حيث يتسبب في الإجهاد التأكسدي، مما قد يؤدي إلى السمية الكبدية، وهي السبب الرئيسي لفشل الكبد الحاد. يتم استقلاب الباراسيتامول بشكل رئيسي في الكبد من خلال مسارين أساسيين: الارتباط بحمض الجلوكورونيك (glycuroconjugation) والارتباط بمجموعة الكبريتا (sulfoconjugation) بالإضافة إلى ذلك، يوجد مسار أبيض ثانوي يتم تحفيزه بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450، مما يؤدي إلى إنتاج مادة أجنبية وسطية تفاعلية تُعرف باسم N-acetyl benzoquinone imine (NAPQI) في ظل الاستخدام العادي، يتم إزالة سمية NAPQI بسرعة عن طريق الجلوتاثيون، حيث يتم طرحه في البول بعد ارتباطه بحمض السيستئين وحامض الميركابتوبوريك. ولكن عند تجاوز الجرعات العلاجية، يتشبع المساران الأساسيان لإزالة سمية الباراسيتامول بسرعة، مما يؤدي إلى زيادة سريعة في إنتاج NAPQI عبر المسار الثانوي. ينتج عن ذلك تكوين روابط تساهمية غير قابلة للعكس بين NAPQI وبروتينات خلايا الكبد، مما يسبب تلفًا خلويًا يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا الكبدية بفعل الإجهاد التأكسدي. في النهاية، تظل الوقاية الوسيلة الأفضل لمكافحة أمراض الكبد، وذلك من خلال تعزيز الوعي وتنقيف السكان للحد من مخاطر الإصابة بهذه الأمراض.

الكلمات المفتاحية : تسمم، الكبد، باراسيتامول، سيستئين، N-acetyl benzoquinone imine، جلوتاثيون، سيتوكروم P450.

Résumé

Le paracétamol, également connu sous le nom d'acétaminophène, est un médicament analgésique et antipyrétique souvent employé pour atténuer les céphalées et autres douleurs légères. Il constitue un composant essentiel de nombreux traitements contre le rhume et la grippe. De plus, il peut être prescrit pour gérer des douleurs plus intenses, comme celles post-chirurgicales, et offrir des soins palliatifs aux malades atteints d'un cancer en phase terminale. Le paracétamol est généralement sûr lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées, cependant une utilisation excessive peut toucher d'autres organes comme le foie, engendrant un stress oxydatif qui conduit à une toxicité hépatique, cause principale de l'insuffisance hépatique aiguë. Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie par deux voies principales, et une voie métabolique secondaire catalysée par les enzymes du cytochrome P450, qui aboutit à la production d'un intermédiaire métabolique réactif connu sous le nom de N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI). L'objectif de notre étude est de mettre en exergue les effets secondaires du paracétamol sur le foie ; et que dans des conditions normales d'utilisation, la NAPQI est rapidement détoxifiée par le glutathion et excrétée dans l'urine après s'être liée à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. Mais lorsque les doses thérapeutiques sont dépassées, les deux voies primaires de détoxification du paracétamol sont rapidement saturées, ce qui entraîne une augmentation rapide de la production de NAPQI par la voie secondaire. Il en résulte la formation de liaisons covalentes irréversibles entre le NAPQI et les protéines hépatocytaires, provoquant des dommages cellulaires qui conduisent finalement à la mort des hépatocytes induite par le stress oxydatif. En fin, la prévention reste le meilleur moyen de lutter contre les maladies du foie en sensibilisant et en éduquant la population afin de minimiser le risque de transmission de ces maladies.

Mots clés : Toxicité, foie, paracétamol, cystéine, N-acétyl benzoquinone imine, glutathion, cytochrome P450.

Abstract

Paracetamol, also known as acetaminophen, is an analgesic and antipyretic drug often used to alleviate headaches and other mild aches and pains. It is an essential component of many cold and flu treatments. In addition, it can be prescribed to manage more severe pain, such as post-surgical pain, and provide palliative care for patients with terminal cancer. Paracetamol is generally safe when used in recommended doses, but excessive use can affect other organs such as the liver, generating oxidative stress that leads to liver toxicity, the main cause of acute liver failure. Paracetamol is mainly metabolized in the liver by two main pathways: In addition, there is a secondary metabolic pathway catalyzed by cytochrome P450 enzymes, which results in the production of a reactive metabolic intermediate known as N-acetyl benzoquinone imine (NAPQI). Under normal conditions of use, NAPQI is rapidly detoxified by glutathione and excreted in the urine after binding to cysteine and mercaptopuric acid. But when therapeutic doses are exceeded, the two primary detoxification pathways of paracetamol are rapidly saturated, leading to a rapid increase in NAPQI production by the secondary pathway. The result is the formation of irreversible covalent bonds between NAPQI and hepatocyte proteins, causing cellular damage that ultimately leads to oxidative stress-induced hepatocyte death. Ultimately, prevention remains the best way to combat liver disease, by raising awareness and educating the population to minimize the risk of transmission.

Keywords: Toxicity, liver, paracetamol, cysteine, N-acetyl benzoquinone imine, glutathione, cytochrome P450.

Liste des figures

Figure 1 : Description des divers agents réactifs et les différentes phases de préparation d'un médicament	3
Figure 2 : Les différentes méthodes d'administration des médicaments.....	8
Figure 3 : La synthèse du paracétamol	10
Figure 4 : Formule chimique du paracétamol	11
Figure 5 : Face diaphragmatique et viscérale du foie	18
Figure 6 : Anatomie décomposée du foie « hors du corps », selon Quinaud. 1. Veine cave inférieure. 2. Veine porte. Les segments 5, 6, 7 et 8 sont situés dans le lobe droit du foie. Les segments 2, 3 et 4 se trouvent dans le lobe gauche du foie. La partie droite du foie comprend les segments 4, 5, 6, 7 et 8 (soit le foie droit additionné au segment 4). Le lobe gauche englobe les segments 2 et 3 (il ne correspond donc pas au foie gauche)	19
Figure 7 : Représentation du foie et de son système vasculaire	20
Figure 8 : Représentation schématique du tissu hépatique. (A)Architecture. (B) Mise en place de la circulation sanguine et zonage au sein d'un lobule hépatique. PV : Veine porte, CV : Veine centrolobulaire, BD : Canalicule biliaire, HA : Artère hépatique. Cellules variées qui constituent le tissu hépatique	22
Figure 9 : Les différentes catégories de cellules hépatiques	24
Figure 10 : Biotransformation du xénobiotique dans l'hépatocyte et importance primordiale des CYP dans ce processus <i>ABC: ATP binding cassette (multidrug resistance protein family: MRP); GA: glucuronic acid; GSH: glutathione; NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide; OAT: organic anion transporters; OATP: organic anion transporting polypeptides; PAPS: phosphoadenosine-phosphosulfate; SLC: solute carrier transporters; UDPGA: uridine diphosphate-glucuronic acid. Transferases: glutathione S-transferases (GST), methyltransferases, glycine N-acyl-transferase (GLYAT), N-acetyl-transferases (NAT), sulfotransferases (SULT), UDP-glucuronosyl-transferases (UGT)</i>	27
Figure 11 : Oxydation d'une substance RH par les CYP450 microsomaux hépatique	29

<u>Figure 12</u> : Illustration décrivant le rôle des enzymes de phase I et II dans le processus métabolique hépatique d'un xénobiotique et sa conversion en un métabolite non toxique hydrophile facilement éliminable du corps	31
<u>Figure 13</u> : Le stade pré-cirrhotique ou cirrhotique de la NASH	33
<u>Figure 14</u> : La cirrhose du foie	34
<u>Figure 15</u> : Les différentes phases du cancer hépatique	35
<u>Figure 16</u> : Modèle de métabolisme et d'excrétion du paracétamol	38
<u>Figure 17</u> : Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol	40
<u>Figure 18</u> : Processus d'hépatotoxicité lié à la consommation de paracétamol : une représentation schématique.....	41
<u>Figure 19</u> : Les différents facteurs qui influencent sur la toxicité du paracétamol	46