

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
**Université A. MIRA – Bejaia**

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de Biologie Physico-chimique*  
*Filière : Sciences Biologiques*  
*Option : Biochimie Fondamentale*



Réf : .....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

*Thème*

*Mécanismes moléculaires des lésions  
hépatiques liées à la consommation chronique  
de l'alcool*

Présenté par :

**CHABANE Yasmine & CHALAL Kahina.**

Soutenu le : **21 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

Mr Ghidouche A.	MCB	Président
Mr Tacherfiout M.	MCB	Encadreur
Mme Moulaoui K.	MCB	Examinatrice

**Année universitaire : 2020/2021.**

## **Remerciement**

*Au terme de ce travail, nous remercions tout d'abord DIEU, le tout clément de nous avoir donné la patience, la volonté et la santé pour mener à bien notre recherche et clôturer notre cursus universitaire.*

*La réalisation de ce mémoire a été une aventure très enrichissante, mais elle n'aurait jamais abouti sans l'appui et l'aide de certaines personnes.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Mr TACHERFIOUT M., notre encadreur, de nous avoir guidé et soutenu tout au long de ce chemin. Ses remarques, ses orientations et ses conseils nous ont permis de toujours avancer. Nous lui présentons nos vifs remerciements pour sa patience, sa disponibilité, et la confiance qu'il nous a accordée.*

*Nos remerciements s'adressent également aux membres du jury ; Mr GHIDOUCHE A., d'avoir accepté d'évaluer ce travail, et qui nous a fait l'honneur de présider ce jury ; ainsi que Mme MOULAOUI K., d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous témoignons également notre profonde reconnaissance à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.*

*Enfin, on tient à remercier toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail,*

*A mes très chers parents, la source de ma motivation, qui ont veillé à ce que je ne manque de rien durant toute ma scolarité, qui m'ont soutenu et qui ont fait de leur mieux afin que je puisse effectuer ce travail dans les meilleures conditions possible,*

*A mes très chères sœurs, Hinda, Sara et Meryam qui ont toujours été la pour moi,*

*A mon cher petit frère, Mohamed,*

*A ma cousine adorée, Sonia,*

*A mon adorable binôme, Kahina,*

*Ainsi qu'à tout mes ami(e)s, qui ont toujours répondu présent pour moi, Walid, Lilia, Haoua, Saadou, Yasmina, Zahra, Kami, Yasmine, Katia et Yanis.*

*Yasmine*

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail,*

*A mes très chers parents,*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai vous remercier comme il se doit.  
Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes  
cotés a toujours été ma source de motivation et de force pour affronter les  
différents obstacles ;*

*Que ce travail traduit ma gratitude et mon amour,*

*A mes chers frères, Massi et Adam que j'adore,*

*A mes chères tantes, Mebrouka et Nabila,*

*A mon adorable binôme, Yasmine,*

*A tout mes ami(e)s, ainsi que tous ceux qui me sont chers.*

***Kahina***

# **Table des matières**

**Table des matières**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction.....1**

**Chapitre I : Métabolisme de l'éthanol**

I.1. Généralités..... 3

I.2. Propriétés physico-chimiques et toxiques de l'éthanol ..... 4

    I.2.1. Propriétés physico-chimiques de l'éthanol ..... 4

    I.2.2 Propriétés toxiques de l'éthanol..... 5

I.3. Pharmacocinétique de l'éthanol ..... 5

    I.3.1. Absorption ..... 5

    I.3.2. Distribution ..... 5

    I.3.3. Elimination ..... 6

I.4. Métabolisme de l'éthanol ..... 6

    I.4.1. Voies oxydatives..... 6

        I.4.1.1. Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde ..... 7

            a) Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) ..... 7

            b) Voie du cytochrome P4502E1 (CYP2E1)..... 8

            c) Voie de la catalase ..... 9

        I.4.1.2. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate..... 9

        I.4.1.3. Devenir de l'acétate ..... 10

    I.4.2. Voie non oxydative..... 11

**Chapitre II : mécanismes moléculaires de la toxicité hépatique alcoolique**

II.1. Alcool et stress oxydatif..... 12

II.2. Les différentes sources hépatiques des espèces réactives de l'oxygène ..... 14

    II.2.1. Au niveau mitochondrial ..... 14

    II.2.2. Au niveau microsomal ..... 16

    II.2.3. Au niveau cytosolique ..... 16

II.3. Dommages cellulaires induits par la toxicité de l'alcool ..... 16

II.3.1. Peroxydation lipidique .....	16
II.3.2. Oxydations des protéines.....	18
II.3.3. Altérations de l'ADN .....	18
II.3.4. Activation des cellules de kupffer .....	19
<b>Chapitre III : Maladies alcooliques du foie</b>	
III.1. Rappels sur le foie .....	21
III.2 Maladies alcoolique du foie.....	23
III.2.1 La stéatose.....	24
III.2.2 L'hépatite alcoolique.....	25
III.2.3 La fibrose .....	27
III.2.4 La cirrhose.....	29
III.2.5 Carcinome hépatocellulaire.....	31
<b>Conclusion.....</b>	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>33</b>
<b>Résumé</b>	

## Liste des abréviations

**4-HNE:** 4-hydroxynonéal.

**ABDH:** Aminobutyraldehyde Dehydrogenase.

**Acetyl CoA:** Acétyl Coenzyme A.

**ADH:** Alcool Déshydrogénase.

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique.

**ADP:** Adénosine Diphosphate.

**AGPI:** Acides Gras Polyinsaturés.

**ALDH:** Acétaldéhyde Déshydrogénase.

**AMP:** Adénosine Monophosphate.

**AMPK:** AMP- Activated Protein Kinase.

**ARN:** Acide Ribonucléique

**ATP:** Adénosine Triphosphate.

**CYP1A2:** Cytochrome P4501A2.

**CYP2E1:** Cytochrome P4502E1.

**CYP3A4:** Cytochrome P4503A4.

**CYP4502E1:** Cytochrome P4502E1.

**ERO:** Espèces Réactives de l'Oxygène.

**FALDH:** Fatty Aldehyde Dehydrogenase.

**FMN:** Mononucléotide Flavin.

**GS-SG:** Glutathion Disulfide.

**IFN  $\gamma$ :** Interferon-Gamma.

**IL:** Interleukine.

**K<sub>m</sub>:** Constante de Michaelis.

**LBP:** LPS-Binding Protein.

**LPS:** Lipopolysacharides.

**MDA:** Dialdéhyde Malonique.

**MEOS:** Microsomial Ethanol Oxidizing System.

**NAD:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NADH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogéné.

**NADP:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**NADPH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogéné.

**NK:** Naturel Killer.

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé.

**ORL:** Oto-Rhino-Laryngologie.

**PAF:** Platelet Activating Factor.

**PDGF:** Platelet Derived Growth Factor.

**SH:** Groupement Sulphydyle.

**SIRT1:** Sirtuines 1.

**SOD:** Oxydes Dismutases.

**SREBP-1:** Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1.

**TIMP:** Inhibiteur Naturel des Métalloprotéinases Matricielles.

**TLR4:** Toll-Like Receptor 4.

**TNF:** Tumour Necrosis Factor.

**UV:** Lumière Ultraviolette.

**VLDL:** Very Low Density Lipoproteins.

**V<sub>max</sub>:** Vitesse Maximale.

**Liste des figures**

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Les étapes du métabolisme de l'éthanol	<b>6</b>
<b>2</b>	La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie de l'ADH.	<b>7</b>
<b>3</b>	La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie microsomale	<b>8</b>
<b>4</b>	La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie de la catalase	<b>9</b>
<b>5</b>	La formation de l'acétate à partir de l'acétaldéhyde par la voie de l'ALDH	<b>10</b>
<b>6</b>	Domages oxydatifs induits par le métabolisme de l'alcool	<b>12</b>
<b>7</b>	La source des espèces réactives de l'oxygène (ERO)	<b>13</b>
<b>8</b>	La réaction de haber-Weis et Fenton	<b>14</b>
<b>9</b>	Réactions oxydatives de formation de radicaux libres dans la mitochondrie au cours de la prise d'éthanol	<b>16</b>
<b>10</b>	Schéma de la peroxydation lipidique	<b>17</b>
<b>11</b>	Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	<b>20</b>
<b>12</b>	Vue antérieur et postérieur de l'anatomie hépatique	<b>21</b>
<b>13</b>	Vue postérieur et antérieur du foie illustrant la classification segmentaire de Couinaud	<b>22</b>
<b>14</b>	Mécanisme de la stéatose alcoolique	<b>25</b>

<b>15</b>	Mécanisme de l'hépatite alcoolique	<b>27</b>
<b>16</b>	Mécanisme de la fibrose	<b>28</b>
<b>17</b>	les différentes voies conduisant à la cirrhose	<b>30</b>



**Liste des tableaux**

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Les principales pathologies induites par la consommation chronique de l'alcool	<b>4</b>
<b>II</b>	Classification des ADH	<b>8</b>
<b>III</b>	Classification des ALDH 1 et 2	<b>10</b>
<b>IV</b>	Types de cellules hépatiques et leurs fonctions spécifiques	<b>23</b>

# Introduction

### **Introduction**

Dans l'histoire de l'humanité, nombreux gestes du quotidien sont la cause du développement de pathologies diverses. Cependant, l'ingestion de boissons alcoolisées en est une cause majeure, responsable de répercussions importantes sur la santé publique ([Charness et al., 1989](#)).

De nos jours, la consommation de boissons alcoolisées est devenue quelque peu banale, sans pour autant mesurer la gravité de cette dernière. En effet, les boissons alcoolisées sont essentiellement consommées pour le plaisir (sensation de bien être) qu'elles procurent, hélas, ce plaisir momentané s'accompagne d'effets défavorables pour la santé que nul ne peut éviter. Toutefois, à des doses modérées (moins de 20g/l par jour), l'alcool peut être bénéfique pour le corps et plus particulièrement pour le cœur ([Rigaud et al., 2008](#)).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les consommations chroniques de boissons alcoolisées causent environ trois millions de décès annuel à travers le monde, ce qui correspond à 5,3% des décès globaux. Par conséquent, la consommation chronique de boissons alcoolisées est la troisième cause de mortalité évitable dans le monde, après le tabagisme et l'hypertension artérielle. Cependant, la nocivité de l'alcool est liée à la quantité d'alcool cumulé, ainsi, plus la consommation se chronicise, plus sa nocivité s'accroît, et des complications physique, psychologique ou social apparaissent. Toutefois, les habitudes de consommations (régulière ou juste occasionnelle) ainsi que la qualité des boissons alcoolisées consommées sont également des facteurs susceptibles de déterminer la nocivité alcoolique ([Organisation Mondiale de la santé, 2008](#)).

La consommation chronique de boissons alcoolisées est fréquemment associée à des problèmes judiciaires, professionnels ou personnels car, bien souvent, elle est la cause d'accidents de la route, d'actes de violence, de vols, de tentatives de suicides, de maltraitance envers les enfants, ou encore de crimes de nature sexuelle et bien plus encore. Par ailleurs, elle est également associée à différents dommages touchant pratiquement tout les organes du corps. Plus de 200 maladies différentes résultent de cette consommation, dont les principales se caractérisent par les troubles neuropsychiatriques, les maladies cardio-vasculaires, les maladies du foie et divers cancers ([Arvers et al., 2003](#)).

Le foie est, néanmoins, l'organe le plus fortement touché par la nocivité alcoolique, et induit différentes pathologie mortelles à son niveau. La première conséquence apparente au niveau des cellules hépatites est la formation d'un dépôt de graisse, dénommé stéatose. Par la suite, l'alcool va entraîner une inflammation et une destruction des cellules du foie en cas

d'une consommation persistante, et induit d'autres pathologies plus graves, mortelles et irréversibles (Louvet, 2019).

Le type d'alcool contenu dans les boissons alcoolisées est l'éthanol, ou autrement dit, l'alcool éthylique. Ce dernier est à l'origine des intoxications alcooliques et des effets délétères qu'elles procurent, obtenus suite à une série de réactions d'oxydation (Vale, 2007).

Afin d'éclaircir tout les détails concernant ce sujet, ce travail a été réalisé pour répondre aux questions suivantes :

- Comment est-ce-que la consommation chronique de l'alcool induit-elle des lésions hépatiques par le biais du métabolisme de l'éthanol ?
- Quels sont les mécanismes de ces lésions ? Et comment induisent-elles des maladies hépatiques graves ?

En vue d'apporter des éléments de réponse aux questions ci-dessus, le présent travail sera structuré en trois chapitres distincts :

Le premier chapitre se portera sur le métabolisme de l'éthanol, afin d'expliquer la pharmacocinétique et les différentes réactions métaboliques de ce dernier, ainsi que les enzymes impliquées. Le deuxième chapitre s'intéressera aux mécanismes moléculaires de la toxicité hépatique alcoolique, pour expliquer l'origine et l'apparition des différentes lésions. Enfin, le dernier chapitre est consacré aux maladies alcooliques du foie pour expliquer le développement de certaines maladies suite à l'apparition des différentes lésions.

**Chapitre I :**

**Métabolisme de l'éthanol**

## **I.1. Généralités**

L'éthanol ou alcool éthylique (ou tout simplement alcool), connu dans toutes les civilisations depuis l'antiquité, est un mot dérivé du mot arabe al-kuhl (al : signifie le, et khôl : est une poudre noire utilisée comme eye-liner). L'éthanol est un liquide incolore, volatile, d'odeur pénétrante et de saveur brûlante, considéré comme l'une des drogues récréatives les plus utilisées dans le monde. (Lamiable et al., 2000; Rajendram et al., 2016).

L'éthanol est un type d'alcool présent dans toutes les boissons alcoolisées, ainsi, ces dernières sont le moyen d'ingestion le plus courant de l'éthanol. Elles sont obtenues industriellement à partir de l'éthylène et, de tout temps, par fermentation éthanolique (ou alcoolique) des fruits, des céréales, des tubercules et des végétaux riches en sucre (glucose ou fructose). Cependant, l'éthanol contient un apport énergétique plus au moins élevé (7,1 Kcal pour 1g d'éthanol ingéré) qui est consommé au cours des différentes voies métaboliques (Maillot et al., 2001; Rajendram and Preedy, 2009).

Le taux d'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées varie selon le type de boissons. En effet, un verre standard apporte approximativement une quantité de 10 grammes d'éthanol. Ainsi, une bière forte (canette de 50 cl) correspond à 4 verres standards, une bouteille de vin correspond à 8 verres standards, et une bouteille d'alcool fort (de 75 cl) correspond à 25 verres standards (Paille and Lejoyeux, 2008).

Une consommation modérée de boissons alcoolisées, inférieur à 20 g/jour (équivalent à moins de deux verres par jour) est associée à une diminution de maladies cardiovasculaires. A l'inverse, une consommation excessive (supérieur à 20 g/jour) est extrêmement toxique pour tous les organes du corps et favorise l'apparition de différentes pathologies (**Tableau I**) (Maillot et al., 2001; Attignon et al., 2015).

L'éthanol peut être considéré comme un poison viscéral pour le foie et le cerveau, qui sont les organes les plus touchés par sa toxicité. En effet, ce dernier influence la constitution de différents adduits intra-hépatique et provoque des dysfonctionnements cellulaires. Ainsi, différentes maladies du foie sont induites selon le degré de consommation alcoolique, allant de la stéatose jusqu'au carcinome hépatocellulaire, en passant par l'hépatite alcoolique, la fibrose et la cirrhose (Teixeira-Clerc, 2015).

L'éthanol influence également le système nerveux central et périphérique, en induisant un état de dépendance, qui peut entraîner des répercussions somatiques et neuropsychiatriques graves, et une altération du jugement de la conscience. En effet, différentes pathologies résultent des répercussions causées sur le cerveau, tels que les troubles des fonctions

intellectuelles, la psychose alcoolique, l'encéphalopathie de Wernicke, la polynévrite alcoolique et la neuropathie optique (Canarelli et al., 2006; Dali-Youcef and Schlienger, 2012).

Néanmoins, d'autres organes sont également touchés par la toxicité de l'éthanol, tels que les voies aérodigestives supérieures en induisant des cancers, ainsi que la sphère ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) et le tractus gastro-intestinal en induisant une augmentation de l'incidence des cancers ORL (Attignon et al., 2015).

**Tableau I :** Les principales pathologies induites par la consommation chronique de l'alcool (Mathurin, 2009).

Pathologies	Hommes (%)	Femmes (%)	Tous sexes confondus (%)
Cancers			
▪ Cancer de la sphère ORL	22	9	19
▪ Cancer de l'œsophage	37	15	29
▪ Cancer du sein	>1	7	7
▪ Cancer du foie	30	13	25
Pathologies hépatiques			
▪ Cirrhose	39	18	32
Pathologies psychiatriques			
▪ Dépression unipolaire	3	1	2
▪ Epilepsie	23	12	18
▪ Dépendance alcoolique	100	100	100
Pathologies cardiovasculaires			
▪ Cardiopathie ischémique	4	>1	2
▪ Accident vasculaire cérébral hémorragique	18	>1	10

## I.2. Propriétés physico-chimiques et toxiques de l'éthanol

### I.2.1. Propriétés physico-chimiques de l'éthanol

L'éthanol, de masse molaire 46 g/mol et de formule  $C_2H_5OH$ , est une molécule non chargée qui traverse par diffusion passive les membranes cellulaires. Le groupe hydroxyle polaire (OH) le rend soluble dans les solutions aqueuses et le groupe non polaire ( $C_2H_5$ ) lui permet de dissoudre les lipides, ce qui provoque une perturbation des membranes biologiques. L'éthanol peut être dosé dans l'air expiré grâce à deux caractéristiques physico-chimiques. En effet, il s'agit d'un produit volatile qui bout à  $78,5^\circ C$  et absorbe le rayonnement infra rouge de longueur d'onde  $3,4 \mu m$  (liaison carbone - hydrogène) et à  $9,4 \mu m$  (liaison carbone - hydroxyle). Sa densité ( $0,79 \text{ g/cm}^3$  à  $20^\circ C$ ) permet de calculer la quantité d'éthanol contenu dans une boisson. De plus, l'éthanol est inflammable à une température de  $425^\circ C$  (Rajendram and Preedy, 2009; Goullé and Guerbet, 2015).

## **I.2. Propriétés toxiques de l'éthanol**

La toxicité de l'éthanol perturbe le bon fonctionnement de certains systèmes de l'organisme. Il est considéré comme étant une substance psychotrope qui agit sur le cerveau en engendrant des effets néfastes sur l'état mental et le psychisme du buveur (Facy and Rosch, 1990).

La toxicité de l'éthanol agit également sur le foie, via son intermédiaire : l'acétaldéhyde. Ce métabolite hautement toxique est le produit de la première réaction d'oxydation de l'éthanol. En effet, son accumulation dans l'organisme induit des lésions hépatiques jouant un rôle sur le développement des maladies alcooliques du foie (Dali-Youcef and Schlienger, 2012).

## **I.3. Pharmacocinétique de l'éthanol**

La pharmacocinétique étudie la trajectoire de l'éthanol dans l'organisme. Elle est caractérisée par trois grandes étapes : absorption, distribution et élimination.

### **I.3.1. Absorption**

La voie orale est la voie principale d'ingestion de l'éthanol dans l'organisme. La voie respiratoire, cutanée et parentérale étant exceptionnelle. L'éthanol traverse la barrière intestinale par diffusion simple. L'absorption s'effectue majoritairement (80 à 90%) au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum proximal), mais aussi au niveau de l'estomac (10%). L'éthanol passe par la veine porte pour atteindre le foie et ainsi rejoindre la circulation générale. Toutefois, un certain nombre de paramètres influent sur la vitesse d'absorption. La prise d'aliments, mais également de médicaments sont des facteurs susceptibles de diminuer l'absorption de l'éthanol. A l'inverse, la vacuité de l'estomac, l'accélération de la motilité gastro-intestinale ainsi que l'élévation du degré alcoolique de la boisson sont des facteurs susceptibles d'augmenter la vitesse d'absorption de l'éthanol (Silvain and Chagneau-Derrode, 2006; Goullé and Guerbet, 2015).

### **I.3.2. Distribution**

L'éthanol est distribué librement sur tous les compartiments de l'organisme, car il suit les mouvements de l'eau. Dès lors, le volume de distribution apparent est dépendant de la teneur en eau dans l'organisme. Il diffuse très rapidement dans les organes vascularisés (le cerveau, les poumons et le foie) et très peu dans les muscles squelettiques au repos et les graisses. Par ailleurs, le volume de distribution chez une personne obèse est différent de celui d'une personne mince, bien que la quantité d'éthanol ingérée soit identique. Le volume de distribution chez une femme (0,55 l/kg) est également plus faible que celui de l'homme (0,68

l/kg), étant donné que la masse grasseuse est plus importante chez la femme. L'éthanol diffuse également à travers la barrière fœto-placentaire et atteint le fœtus à des concentrations proches aux concentrations plasmatiques maternelles, à ce titre il constitue un poison redoutable pour le fœtus ([Silvain and Chagneau-Derode, 2006](#); [Goullé and Guerbet, 2015](#)).

### I.3.3. Elimination

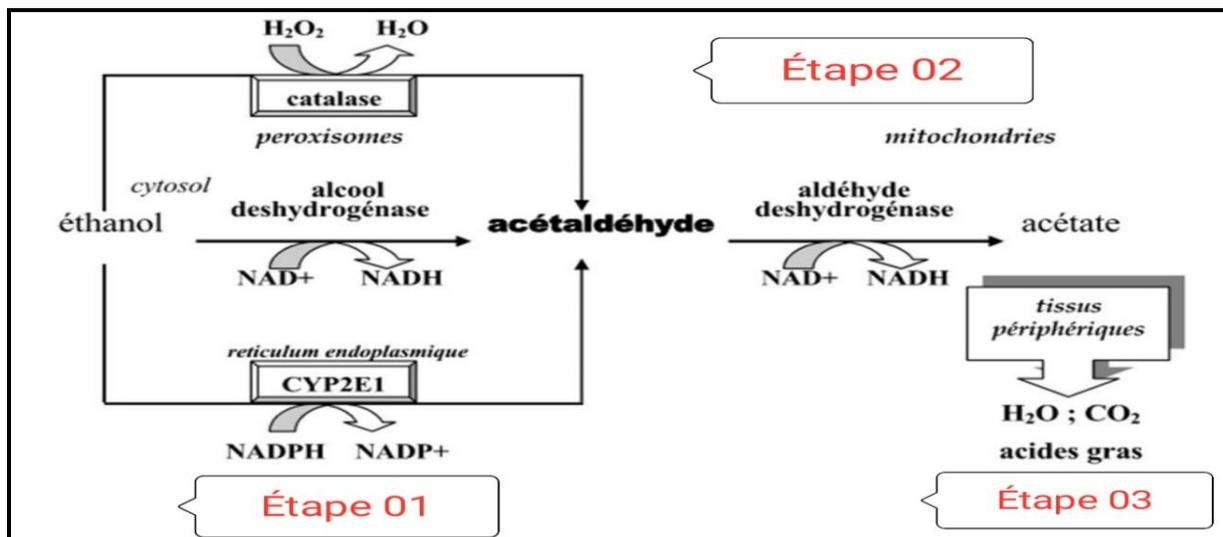
L'élimination de l'éthanol absorbé est effectuée majoritairement par voie hépatique. Cependant, une petite partie restante (entre 2 à 10% selon la concentration plasmatique de l'éthanol) est excrétée sous forme inchangée par les poumons (l'air expiré), les reins (les urines) et la peau (la sueur). Toutefois, ces voies extra-hépatiques permettent la détection d'une consommation alcoolique récente ([Silvain and Chagneau-Derode, 2006](#); [Dali-Youcef and Schlienger, 2012](#)).

## I.4. Métabolisme de l'éthanol

Le métabolisme de l'éthanol est effectué principalement au niveau hépatique par deux voies : voie oxydative et voie non oxydative.

### I.4.1. Voies oxydatives

Les voies oxydatives sont les voies principales du métabolisme de l'éthanol. Elles ont lieu essentiellement dans le foie (90 à 95%), néanmoins, d'autres tissus tels que le rein, l'intestin et l'estomac peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol (2 à 5%). Au niveau hépatique, deux déshydrogénations successives permettent l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde puis en acétate. Cette transformation est caractérisée par trois grandes étapes : oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde; oxydation de l'acétaldéhyde en acétate; et le devenir de l'acétate (**Figure 1**) ([Goullé and Guerbet, 2015](#)).



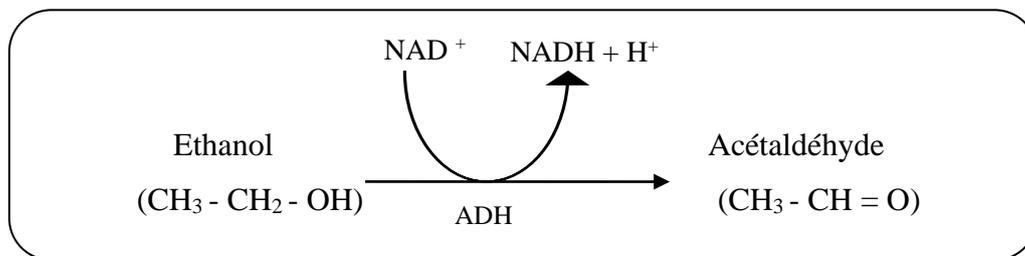
**Figure 1** : Les étapes du métabolisme de l'éthanol ([Preedy et al., 1997](#)).

### I.4.1.1. Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde

L'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde se produit au niveau hépatique (dans l'hépatocyte) par trois voies situées dans des emplacements différents.

#### a) Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH)

La voie de l'ADH est une voie oxydative catabolique largement prépondérante. Elle est caractérisée par une Constante de Michaelis ( $K_m$ ) relativement basse (1 mmol/l). Elle est activée suite à une faible consommation d'éthanol. Cette enzyme cytoplasmique est une enzyme clé du métabolisme hépatique de l'éthanol. L'activité de l'ADH est corrélée avec son cofacteur : le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). En effet, la réduction du NAD en NAD hydrogéné (NADH) aboutit à la formation de l'acétaldéhyde, selon la réaction ci-après (Dali-Youcef and Schlienger, 2012).



**Figure 2 :** La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie de l'ADH.

L'ADH est une métallo-enzyme dimérique de poids moléculaire de 79000 à 83000 Da. Elle contient quatre atomes de zinc indispensables à son activité enzymatique. Elle est codée par huit gènes répartis en cinq classes (**Tableau II**), définies par la structure primaire de l'enzyme, la mobilité électrophorétique des isozymes et leurs affinités pour l'éthanol (Rajendram and Preedy, 2009; Goullé and Guerbet, 2015).

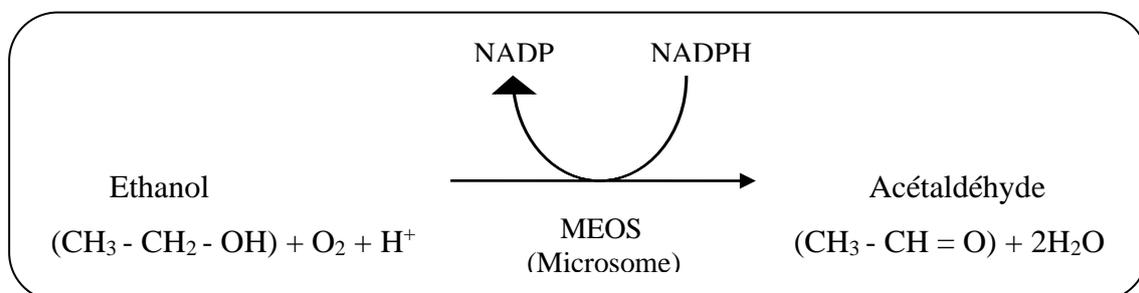
L'ADH de classe I est la plus abondante au niveau hépatique. Elle est caractérisée par un  $k_m$  faible et un  $V_{max}$  élevé pour l'éthanol. A contrario, l'ADH de classe II a un  $k_m$  plus élevé. De ce fait, elle devient plus importante à de fortes concentrations d'éthanol dans le sang, induisant ainsi un taux d'élimination plus élevé. L'ADH de classe III a un  $k_m$  encore plus élevé mais ne participe pas à l'oxydation hépatique de l'éthanol. Le taux d'oxydation de l'éthanol dépend de la quantité d'ADH disponible. Toutefois, le jeûne diminue l'activité de l'ADH dans le foie, ce qui provoque une diminution de l'oxydation de l'éthanol et ainsi son élimination (Silvain and Chagneau-Derrode, 2006).

**Tableau II :** Classification des ADH (Rajendram and Preedy, 2009).

Classes	Sous unités	Km (mmol/l)	Vmax	Localisation
<b>Classe I :</b> ADH1 ADH2 ADH3	$\alpha$ $\beta$ $\gamma$	4 0,05–34 0,6 à 1,0	54	Foie Foie, poumons Foie, estomac
<b>Classe II :</b> ADH4	$\Pi$	34	40	Foie, cornée
<b>Classe III :</b> ADH5	X	1000	-	Ubiquitaire
<b>Classe IV :</b> ADH7	$\Sigma$ M	40 20	1510	Estomac Œsophage, autres muqueuses
<b>Classe V :</b> ADH6	-	30	-	Foie, estomac

### b) Voie du cytochrome P450E1 (CYP2E1)

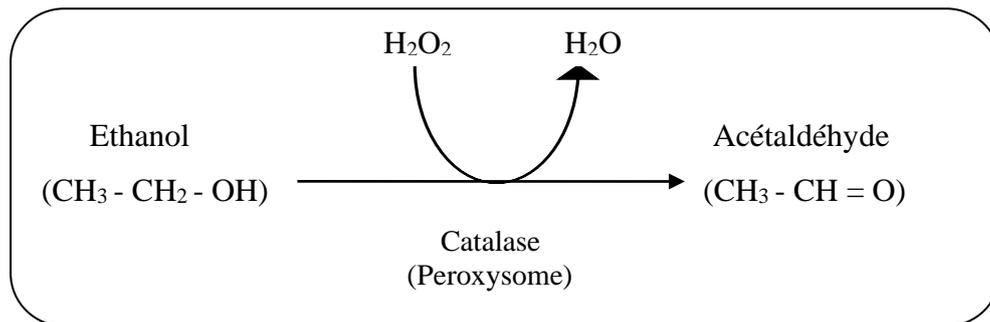
La voie microsomale ou MEOS (Microsomial Ethanol Oxidizing System) est la deuxième voie d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde la mieux établie. Elle fait intervenir des cytochromes P450 pour le catabolisme de la réaction d'oxydation de l'éthanol. Ces derniers sont des hémoprotéines localisés majoritairement dans le foie, au niveau du réticulum endoplasmique et des membranes mitochondriales. Toutefois, ils peuvent être localisés en plus faibles quantités dans les organes ou les tissus extra-hépatiques. En effet, les cytochromes P450 fonctionnent uniquement en présence d'oxygène et de NAD phosphate hydrogéné (NADPH) réduit en NAD phosphate (NADP), selon la réaction ci-après (Meskar et al., 2001; Paquot, 2019).

**Figure 3 :** La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie microsomale.

La superfamille des cytochromes P450 renferme 49 gènes répartis dans 16 familles différentes. Le CYP2E1 (cytochrome P4502E1) est l'isoenzyme principal mis en jeu lors de l'oxydation de l'éthanol. Il possède un  $K_m$  pour l'éthanol de 10 mmol/l (plus au moins élevé). Dès lors, il est hautement inductible par des consommations chroniques d'éthanol ou par une administration aiguë. Néanmoins, d'autres isoenzymes du cytochrome P450 tels que CYP1A2 et CYP3A4 peuvent également contribuer au métabolisme de l'éthanol, mais leur importance est moindre (Meskar *et al.*, 2001; Silvain and Chagneau-Derode, 2006).

### c) Voie de la catalase

La voie de la catalase est considérée comme étant accessoire pour l'oxydation de l'éthanol, notamment dans des conditions physiologiques ou son taux est quasiment nul (2%). Cependant, à des consommations chroniques, elle fait intervenir la xanthine oxydase et la catalase et nécessite essentiellement le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) pour l'oxydation de l'éthanol, selon la réaction ci-après (Silvain and Chagneau-Derode, 2006; Goullé and Guerbet, 2015).

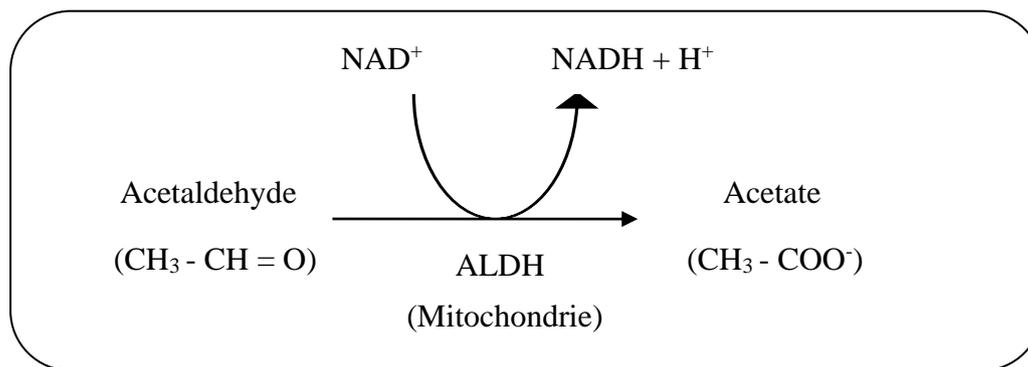


**Figure 4 :** La formation de l'acétaldéhyde à partir de l'éthanol par la voie de la catalase.

La catalase est une hémoprotéine située dans le peroxydosome hépatique. Son activité dépend uniquement de la disponibilité en  $H_2O_2$  provenant du métabolisme intermédiaire précédent. La production du  $H_2O_2$  est effectuée par la flavoprotéine oxydase, suivant la réaction :  $NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow H_2O_2 + NADP$  (Silvain and Chagneau-Derode, 2006; Goullé and Guerbet, 2015).

#### I.4.1.2. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate

L'acétaldéhyde formé à partir de l'éthanol, de nature électrophile, est hautement toxique pour le foie. Cependant, il est rapidement oxydé en acétate au niveau mitochondrial. Cette transformation irréversible est catalysée par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) ayant le NAD pour coenzyme, selon la réaction ci-après (Dali-Youcef and Schlienger, 2012).



**Figure 5 :** La formation de l'acétate à partir de l'acétaldéhyde par la voie de l'ALDH.

Les ALDH sont des homo-dimères et homo-tétramères localisées à des endroits différents et sous plusieurs formes. Elles possèdent douze gènes différents codant pour dix isoenzymes différentes : ALDH1-8,  $\gamma$ ABDH (Aminobutyraldehyde Dehydrogenase) et FALDH (Fatty Aldehyde Dehydrogenase). Toutefois, Les ALDH1 et les ALDH2 sont les isoenzymes les plus importantes dans l'oxydation de l'acétaldéhyde. Bien que les deux isoenzymes possèdent des caractéristiques différentes (**Tableau III**). ALDH1 (cytosolique) possède un Km élevé. A l'opposé, ALDH2 (mitochondrial) possède un Km faible, le rendant plus active à des consommations excessives de l'alcool (Silvain and Chagneau-Derrode, 2006).

**Tableau III :** Classification des ALDH 1 et 2 (Rajendram and Preedy, 2009).

Classes	Sous-unité	Km (mmol/l)	Localisation
<i>Classe I :</i> ALDH 1	4	30	Cytosol (essentiellement dans le foie)
<i>Classe II :</i> ALDH 2	4	01	Mitochondries de tout les tissus (hormis dans les globules rouges du foie, des reins, des muscles et du cœur)

Par ailleurs, Les deux oxydations successives de l'éthanol ont pour inconvénient de produire de différentes formes radicalaires induisant la lipoperoxydation membranaire, la dénaturation d'enzymes et les mutations de l'ADN du noyau, responsables de la mort hépatocytaire et du développement vers les maladies alcooliques hépatique (Goullé and Guerbet, 2015).

#### I.4.1.3. Devenir de l'acétate

Après la transformation de l'acétaldéhyde, une petite partie de l'acétate produit (uniquement 25%) est métabolisé au niveau des hépatocytes. En effet, l'acétate est transformé par une thiokinase cytosolique (citrate lyase) en acétylcoenzyme A (Acetyl CoA). Par la suite, il intègre le cycle de Krebs ou il est oxydé en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et en eau (H<sub>2</sub>O). Notons également que l'acétyl-CoA obtenu participe à la biosynthèse des acides gras et du cholestérol. En effet, la majorité de l'acétate produit est oxydé au niveau extrahépatique, en raison du métabolisme de l'alcool qui est plus faible. L'acétate est essentiellement capté par les tissus périphériques tels que les muscles, le cœur et le cerveau. Il est ainsi oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O et produit de l'énergie sous forme de chaleur ([Dali-Youcef and Schlienger, 2012](#); [Goullé and Guerbet, 2015](#)).

#### **I.4.2. Voie non oxydative**

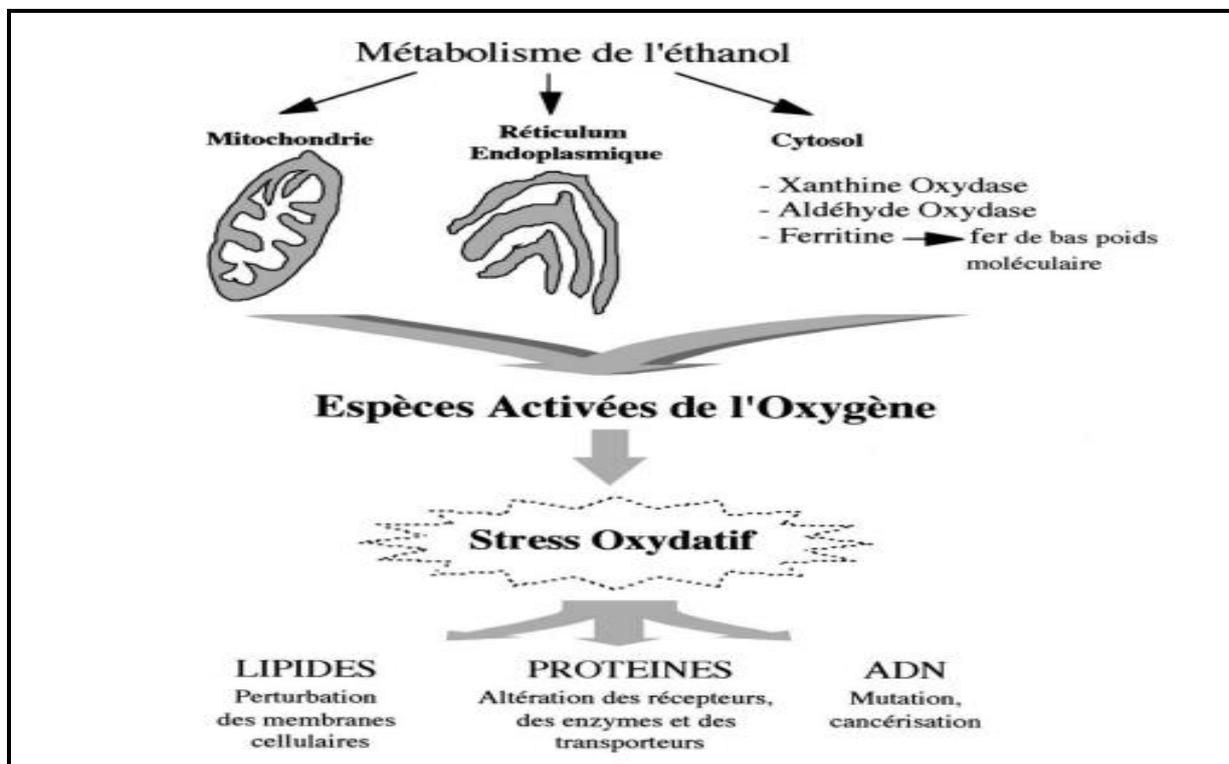
La voie non oxydative, minoritaire à l'élimination de l'alcool, est induite en cas d'intoxication chronique aigüe. Elle est caractérisée par la formation des éthyles ester, suite à l'interaction de l'alcool avec des acides gras libres à chaîne longue. Cette estérification est catalysée par une synthétase d'esters éthyliques d'acides gras. Elle est présente dans le myocarde, le pancréas, le foie et les tissus adipeux. Une accumulation de ce métabolite (éthyle ester) au niveau des tissus myocardique est à l'origine de pathologies cardiaques ([Silvain and Chagneau-Derrode, 2006](#); [Dali-Youcef and Schlienger, 2012](#)).

## **Chapitre II :**

# **Mécanismes moléculaires de la toxicité hépatique alcoolique**

## II.1. Alcool et stress oxydatif

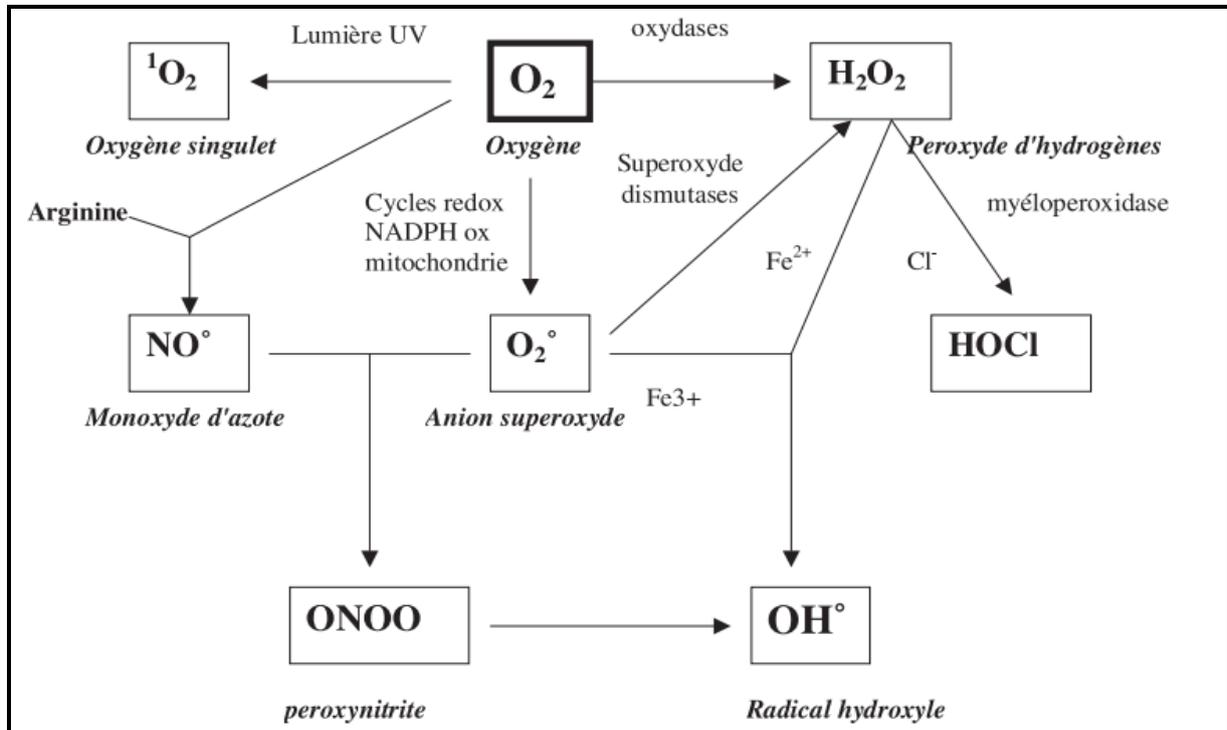
Le stress oxydatif, également appelé stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance antioxydants/pro-oxydants. Il est caractérisé par une surproduction des pro-oxydant (les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les radicaux libres), et/ou une diminution des antioxydants. En effet, le métabolisme hépatique de l'éthanol, suite à une consommation chronique ou aiguë de boissons alcoolisées, est un facteur majeur dans la production des ERO. Par ailleurs, le stress oxydatif, par l'intermédiaire des ERO, induit des lésions hépatiques graves en provoquant des dommages sur les lipides, les protéines et l'ADN (**Figure 6**). Toutefois, de nombreux autres facteurs environnementaux influent sur l'augmentation des ERO tels que le tabac, la lumière ultraviolette (UV), la fumée ou encore la pollution (Cederbaum *et al.*, 2009).



**Figure 6 :** Dommages oxydatifs induits par le métabolisme de l'alcool (Sergent *et al.*, 2001).

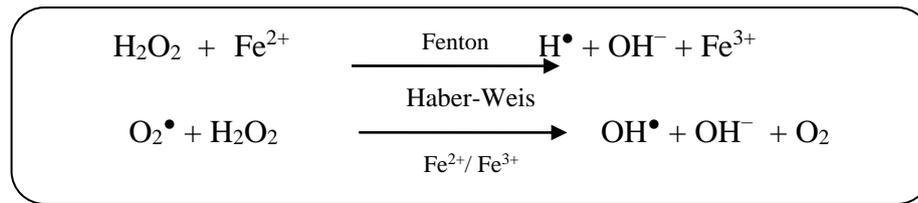
Les ERO sont des espèces chimiques dérivées de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ). Parmi ces ERO, on retrouve les radicaux libres qui contiennent sur leurs couches externes un électron non apparié grâce auquel ils réagissent facilement avec leur environnement. Les radicaux libres, de natures instables et très réactifs, ont une charge électrique négative et s'associent selon diverses réactions avec d'autres molécules pour former des composés stables et électriquement neutres. L'administration chronique de boissons alcoolisées provoque une augmentation de la production des radicaux libres au niveau des cellules hépatiques : l'anion

superoxyde ( $O_2^\bullet$ ), obtenu par addition d'un électron à l' $O_2$ , est peu réactif mais agit comme précurseur de la synthèse d'un autre radical libre qui est le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), qui lui participe à son tour à la synthèse du radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ), qui est le radical le plus puissant et le plus important (**Figure 7**) (Fernández-Checa et al., 1997; Wu and Cederbaum, 2009).



**Figure 7** : La source des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Favier, 2003).

Le fer (Fe) de bas poids moléculaire (BPM) est présent dans tous les hépatocytes du foie. Une élévation de la concentration de ce dernier se produit lors du métabolisme de l'éthanol par les espèces réductrices (NADPH,  $O_2$ ) capables de le libérer de sa protéine de stockage (la ferritine). En effet, le fer de BPM est un métal de transition qui contribue également à l'apparition du stress oxydatif. Il favorise la conversion des espèces moins réactives (tels que le  $H_2O_2$  et l' $O_2^\bullet$ ) en radicaux libres plus réactifs ( $OH^\bullet$ ), en contribuant à la catalyse des deux réactions de Fenton et Haber-Weiss ci-dessous (**Figure 8**) (Sergent et al., 2001; Dey and Cederbaum, 2006).



**Figure 8 :** La réaction de haber-Weis et Fenton.

Le fer qui intervient dans ces deux réactions n'est pas lié aux protéines de transport ou de stockage (transferrine et ferritine) et n'est pas dans la partie hémique des ferroprotéines. Il est lié à de petites molécules telles que le citrate, l'ATP (adénosine triphosphate), l'ADP (adénosine diphosphate), l'AMP (adénosine monophosphate), le pyrophosphate ou encore les acides aminés (Sergent *et al.*, 2001).

Le stress oxydatif est contrôlé par l'action protectrice d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, qui protègent les cellules en neutralisant les radicaux libres pour garder un état d'équilibre. Les antioxydants enzymatiques, capables de transformer les ERO en composés non toxiques, sont représentés par :

- ✓ Le superoxyde dismutase (SOD) qui convertit l' $\text{O}_2^\bullet$  en  $\text{H}_2\text{O}_2$  ;
- ✓ La catalase qui transforme l' $\text{H}_2\text{O}_2$  en  $\text{H}_2\text{O}$  ;
- ✓ La glutathion peroxydase en présence de glutathion réduit catalyse la réduction de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en glutathion disulfide (GS-SG).

Tandis que les antioxydants non enzymatiques sont représentés par le glutathion et les vitamines C et E. En effet, un excès d'alcool dans l'organisme provoque une surcharge d'ERO. Dans ce cas, l'organisme fait appel à ces systèmes non enzymatiques pour contrecarrer cette dernière (Cederbaum *et al.*, 2009).

Il est important de mentionner que, dans un état d'équilibre, les radicaux libres sont bénéfiques pour l'organisme. Les neutrophiles et les macrophages sont les sources principales de production du radical superoxyde et du peroxyde d'hydrogène essentiels à la défense immunitaire (Dey and Cederbaum, 2006).

## II.2. Les différentes sources hépatiques des espèces réactives de l'oxygène

Les différentes voies de métabolisation de l'éthanol sont responsables de la production d'un produit hautement toxique, l'acétaldéhyde. Mais encore, les différentes enzymes mise en jeu lors de l'oxydation de l'éthanol sont à l'origine de la production des ERO. Leurs principaux sites de production sont représentés par les chaînes respiratoires mitochondriales

et microsomales, ainsi que la xanthine oxydase, comme démontré ci-dessous (Dey and Cederbaum, 2006).

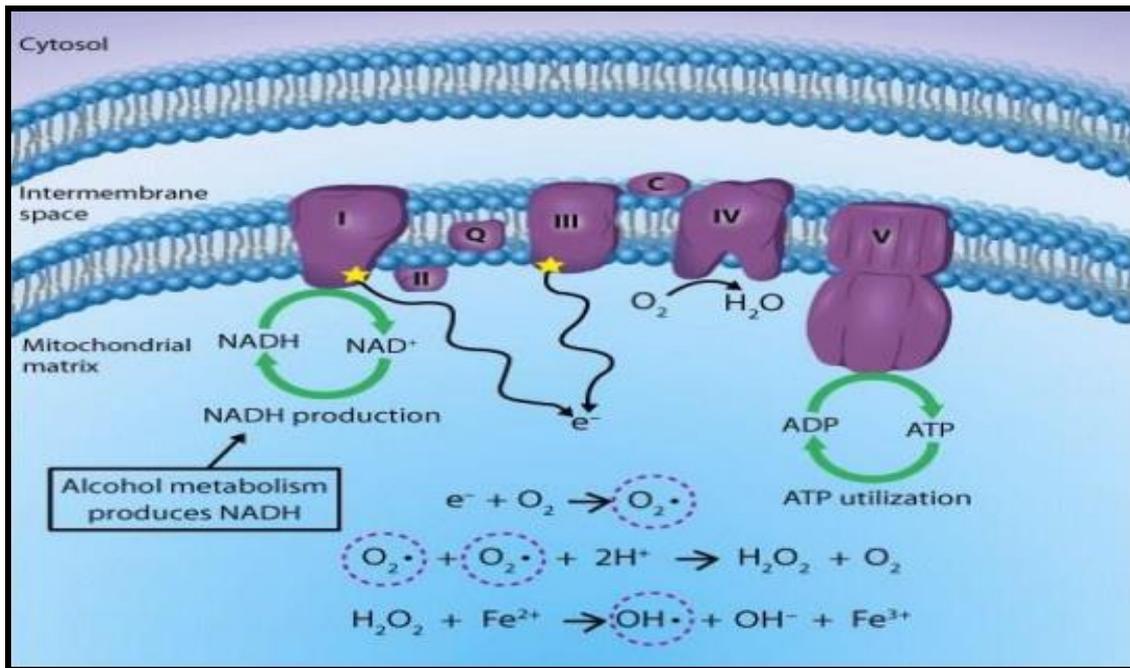
### II.2.1. Au niveau mitochondrial

La mitochondrie, à travers la chaîne respiratoire mitochondrial, consomme environ 80 à 90% de l'O<sub>2</sub> utilisé dans les hépatocytes pour le réduire en H<sub>2</sub>O. Cependant, en cas de consommation alcoolique, 2 à 3% de cet O<sub>2</sub> est converti en anion superoxyde (Dey and Cederbaum, 2006).

La mitochondrie est la source majeure de production des ERO dans les hépatocytes. En effet, l'oxydation de l'éthanol par l'action successive de deux déshydrogénases (ADH et ALDH) conduit à la réduction du cofacteur commun de ses deux enzyme : le NAD<sup>+</sup> en NADH,H<sup>+</sup>. Les deux NADH,H<sup>+</sup> produit sont transférés puis oxydés au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale afin de rétablir l'équilibre redox de la cellule. Toutefois, la membrane interne de la mitochondrie est imperméable au NADH,H<sup>+</sup>, de ce fait, des navettes (malate-aspartate et glycérol phosphate) sont responsables du transport de ces derniers, notamment les navettes hépatiques malate/aspartate, dont l'activité augmente en cas de consommation alcoolique excessive (Attignon et al., 2015).

L'accumulation du rapport NAD<sup>+</sup>/NADH,H<sup>+</sup> est à l'origine de la perturbation des fonctions mitochondriale, entraînant une chaîne de transfert d'électrons plus réduite, et une diminution de la concentration d'ATP produite. Le NADH,H<sup>+</sup> agit comme donneur d'électrons pour la chaîne de transport d'électrons au niveau des complexes I et III. Le mononucléotide flavin (FMN) et l'ubiquinone du complexe I et III contiennent un électron non apparié lorsque les deux complexes sont sous une forme d'anion semiquinone. La surcharge de ces complexes en électrons et l'état réduit de la chaîne respiratoire mitochondriale facilitent l'expulsion des électrons dans la matrice mitochondriale. Les électrons relâchés se combinent avec l'O<sub>2</sub> moléculaire et forment des anions superoxydes qui génèrent à leurs tours des radicaux hydroxyles par une série de réactions (**Figure 9**) (Bailey and Cunningham, 2002).

La concentration des ERO produite est proportionnelle à la consommation d'alcool ingérer et au NADH,H<sup>+</sup> produit. Néanmoins, les altérations au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire mitochondrial produites après une exposition chronique à l'éthanol sont également responsable de la production des ERO (Dey and Cederbaum, 2006).



**Figure 9 :** Réactions oxydatives de formation de radicaux libres dans la mitochondrie au cours de la prise d'éthanol (Bailey and Cunningham, 2002).

### II.2.2. Au niveau microsomal

Les cytochromes P450E1, activés suite à une intoxication chronique d'alcool, sont une autre source majeure de production des ERO dans le foie. La NADPH-cytochrome P450 réductase est nécessaire pour que les P450 fonctionnent de manière catalytique en transférant les électrons du NADPH afin de réduire l'hème de l'état redox ferrique à l'état ferreux. La présence de fer dans la cellule produit, par traitement à l'éthanol, des oxydants plus puissants tels que le OH<sup>•</sup> et le radical 1-hydroxyéthyle (CH<sub>3</sub>C<sup>•</sup>HOH) selon la réaction de fenton. De plus, Les CYP2E1 utilisent l'oxygène moléculaire pour catalyser les réactions d'oxydations, générant des petites quantités d'ERO tels que l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> produit à partir de la décomposition du complexe oxygénés P450, et le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formé par désintégration du complexe peroxy P450 (Dey and Cederbaum, 2006; Cederbaum et al., 2009).

### II.2.3. Au niveau cytosolique

Le métabolisme de l'éthanol favorise la conversion de l'enzyme xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase. L'activation de la xanthine oxydase génère des ERO de type O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Par ailleurs, la voie microsomale citée précédemment consomme de l'O<sub>2</sub> lors de l'oxydation de l'éthanol en acétaldehyde et provoque un phénomène d'hypoxie dans la région centro-lobulaire. Ce dernier est à l'origine de l'activation des protéases calcium dépendante qui sont responsable de la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase (Dey and Cederbaum, 2006).

### II.3. Dommages cellulaires induits par la toxicité de l'alcool

Le stress oxydatif est à l'origine de la toxicité alcoolique par la surproduction des ERO. Ainsi, des dommages cellulaires sur les lipides, les protéines et l'ADN en résultent. Des mécanismes particuliers sont causés par les ERO à ces différents niveaux.

#### II.3.1. Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est le résultat apparent de la toxicité alcoolique suite à un processus de réactions radicalaires en chaîne. Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible principale de cette attaque. Les AGPI, étant des composants des phospholipides membranaires, sont oxydés en lipoperoxydes après la formation d'un radical diène conjugué. Ceci s'établit sous l'action d'un radical hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ ) et un radical peroxyde ( $\text{RO}_2^\bullet$ ) (R désignant une chaîne d'acides gras), qui enlèvent un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons. Ces radicaux peuvent produire des hydroperoxydes mais également des endoperoxydes. Ces derniers produisent à leurs tours de nombreux composés, tels que les aldéhydes comme le dialdéhyde malonique (MDA), et le 4-hydroxynonénal (4-HNE) (Figure 10) (Favier, 2003; Bonnefont-Rousselot, 2020).

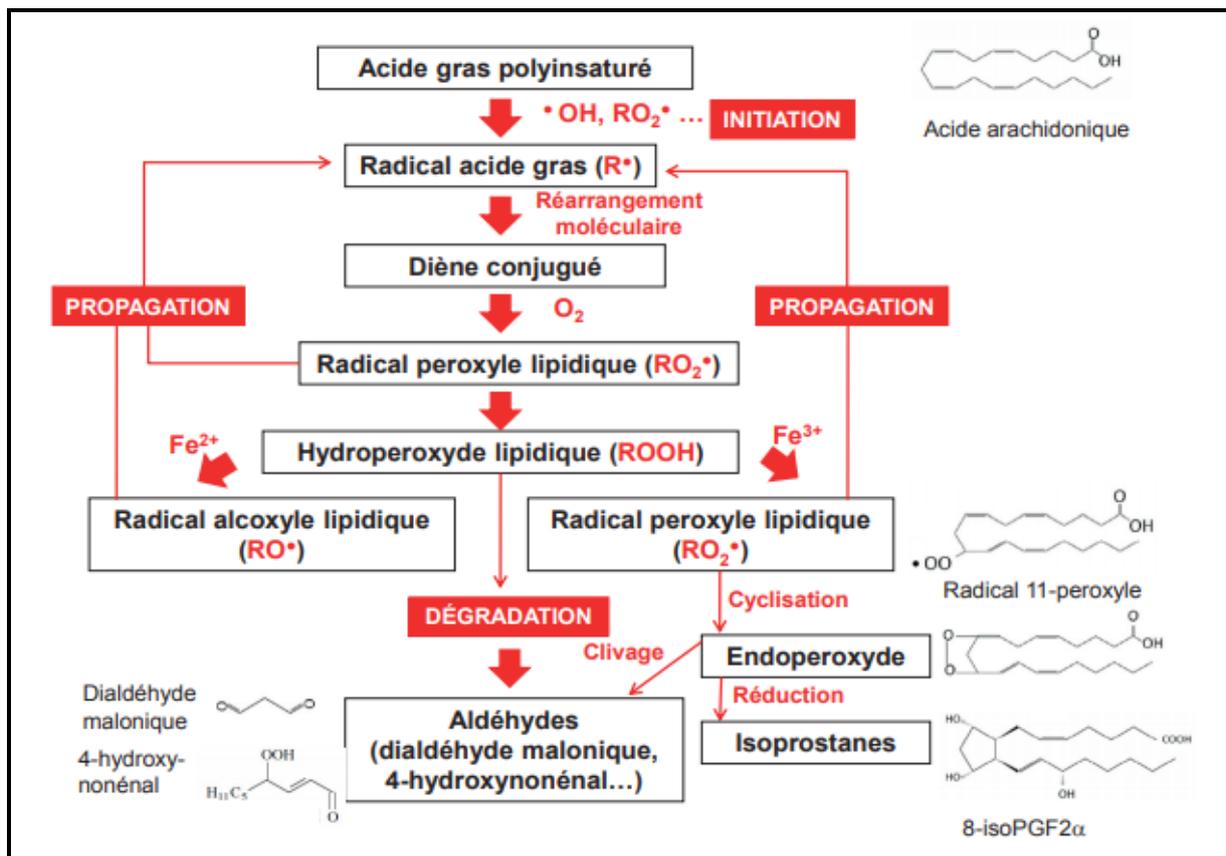


Figure 10 : Schéma de la peroxydation lipidique (Bonnefont-Rousselot, 2020)

Les aldéhydes réagissent avec les fonctions amines des lipides, les fonctions amines et thiol des protéines et les fonctions amines de l'ADN, provoquant des toxicités cellulaires variées selon des mécanismes différents :

- Les aldéhydes induisent des perturbations structurales et fonctionnelles de la cellule responsables de la dégénérescence et de la mort cellulaire ;
- Les aldéhydes ont un pouvoir inducteur sur la synthèse de collagène dans les cellules stellaires provoquant ainsi le développement de la fibrose ;
- Le 4-HNE et le MDA (seul ou associé à l'acétaldéhyde) déclenchent des réactions immunologiques en formant des adduits avec les protéines, ce qui stimule la fibrogénèse. Le MDA forme des adduits en corrélation avec le degré des dommages hépatiques, alors que le 4-HNE ne présente pas de corrélation avec l'intensité des dommages hépatiques ;
- Le 4-HNE diminue le métabolisme de l'acétaldéhyde, provoquant son accumulation et ainsi sa toxicité ;
- Le 4-HNE exerce un chimiotactisme à l'égard des neutrophiles. Ainsi, la peroxydation lipidique interviendrait dans l'initiation de l'inflammation au cours du développement de la maladie alcoolique (Sergent et al., 2001).

### **II.3.2. Oxydations des protéines**

Les protéines sont également des cibles majeures du stress oxydatif, et peuvent être attaquées par les radicaux libres même à des concentrations très élevées en antioxydants. L'oxydation des protéines est précoce par rapport à la lipoperoxydation, et est proportionnelle à l'intensité des dommages hépatiques. Les protéines ayant un groupement sulfhydryle (SH) sont les plus sensibles aux attaques radicalaires. D'une manière générale, l'oxydation des protéines s'effectue au niveau de la chaîne latérale de certains acides aminés, induisant l'augmentation des groupements carbonyles (-CHO) et l'oxydation des groupements thiols. Cette oxydation peut ainsi entraîner l'inactivation des récepteurs, des transporteurs et des enzymes tels que l'alcool déshydrogénase, la lactico-déshydrogénase et le pyruvate kinase. Les radicaux lipoperoxydes et/ou les aldéhydes issus de la lipoperoxydation (particulièrement le 4-HNE) sont à l'origine de l'oxydation des fonctions thiols des protéines. Ainsi, la perte des fonctions thiols des protéines membranaires, perturbe les fonctions cellulaires et contribue au développement de l'atteinte hépatique (Sergent et al., 2001).

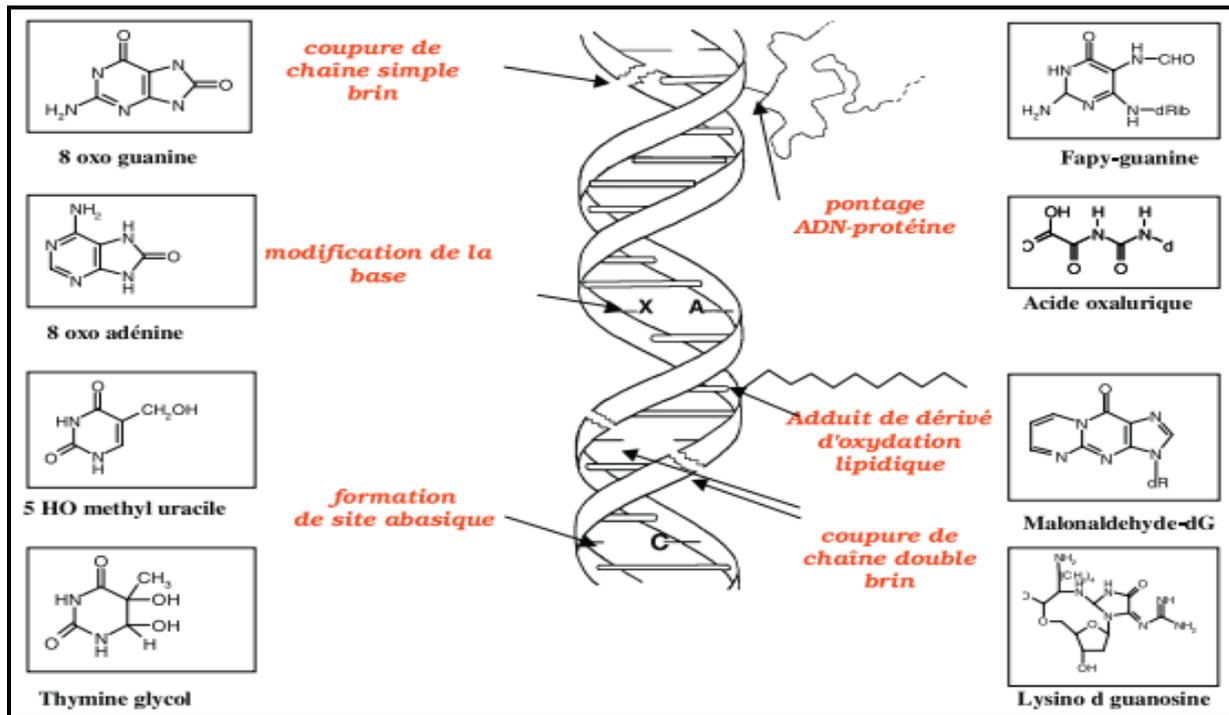
Les protéines oxydées ou altérées subissent un repliement anormal et forment des agrégats protéiques cytosoliques. Néanmoins, le stress oxydatif induit l'apparition de

nombreuses protéines chaperons, qui représentent un mécanisme de protection pour les protéines anormales et non fonctionnelles. En effet, les protéines chaperons peuvent faciliter le repliement des protéines altérées et permettre ainsi le maintien de leurs fonctions. Cependant, les protéines modifiées par oxydation sont sensibles à l'action des protéases et particulièrement du protéasome, à cause de la perte de leurs propriétés biologiques (enzyme, récepteur...etc.). Elles deviennent également très hydrophobes par suppression de groupements amines ionisables, ou par extériorisation de zones hydrophobes centrales, ce qui induit à la formation d'amas anormaux dans (ou autour) des cellules. Ces amas forment les dépôts de lipofuschines en association avec les lipides (Favier, 2003).

### **II.3.3. Altérations de l'ADN**

La consommation chronique de boissons alcoolisées est également responsable des dommages causés sur l'ADN. En effet, l'ADN étant une molécule très sensible, elle est facilement atteinte par l'attaque radicalaire et plus particulièrement par l' $\text{OH}^\bullet$ . Par ailleurs, l'oxydation des bases azotées se fait majoritairement au niveau de la guanine. Plus de 20 produits d'oxydation de cette dernière ont été identifiés, dont le plus abondant est le 8oxo-7,8-dihydro-désoxyguanine. L' $\text{OH}^\bullet$  réagit avec les bases azotées de l'ADN par leurs atomes de carbones (qui forment les doubles liaisons). Il induit la formation de sites abasiques sur la liaison entre la base azotée et le désoxyribose en enlevant au groupe méthyle de la thymine un hydrogène. Il induit également la coupure des chaînes simples brins sur le sucre lui-même en enlevant un hydrogène sur chacune des liaisons carbone-hydrogène (**Figure 11**) (Galicia-Moreno and Gutiérrez-Reyes, 2014).

Les produits de la peroxydation lipidique (notamment par les aldéhydes mutagènes) sont également des facteurs induisant des lésions sur l'ADN. Ces derniers sont responsables de la formation d'adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. Les protéines qui sont en contact avec l'ADN sont également susceptible d'entraîner des pontages de protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (**Figure 6**).



**Figure 11** : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

Cependant, toutes ces lésions sont orientées et amplifiées par les différents métaux tels que le Fe, le Mg ou le Zn qui sont fixés à l'ADN. De nombreux systèmes de réparations sont mis en œuvre par la cellule contre ces lésions. Malheureusement, ces systèmes peuvent être moins efficaces ou ne plus agir en cas d'un excès lésionnel. Dans ce cas, ces lésions perturbent certains mécanismes de réplication de l'ADN, soit en entraînant des mutations ponctuelles dans le génome induites par des erreurs de lectures et de synthèses (par des ADN polymérases translésionnelles infidèles), soit en conduisant la cellule à un suicide programmé (apoptose) causés par l'incapacité de copie de l'ADN. Lorsqu'elle n'est pas réparée, la guanine, étant très sensible, devient mutagène et s'apparie à l'adénine au lieu de la cytosine (Favier, 2003; Galicia-Moreno and Gutiérrez-Reyes, 2014).

### II.3.4. Activation des cellules de Kupffer

La prise chronique d'alcool provoque l'accumulation de l'acétaldéhyde et la synthèse de radicaux libres, comme démontré ci-dessus, peuvent être à l'origine d'une augmentation des endotoxines. Toutefois, une perméabilité intestinale anormale est également provoquée suite à des ingestions d'éthanol dans le sang. Cette perméabilité est la source majeure de l'élévation des endotoxines sanguines circulantes. Les lipopolysaccharides (LPS) qui constituent les endotoxines (chez les bactéries à Gram négatif) se lient à des protéines de

fixation et forment des complexes de forte affinité pour les cellules de kupffer. Ces différents facteurs sont responsables de l'activation des cellules de kupffer qui engendre une cascade immuno-inflammatoire au niveau du foie (Trabut et al., 2012).

L'activation des cellules de Kupffer est responsable de la synthèse et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tels que le Tumeur Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), le Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ), l'Interleukine (IL) 6, 1b et 8. Dans des conditions normales (sans prise d'alcool), le TN $\alpha$  est un stimulateur de la synthèse des autres cytokines pro-inflammatoires et de la sécrétion de deux facteurs protecteurs (le manganèse superoxyde dismutase et l'oxyde nitrique). Tandis que lors de la prise d'alcool, l'expression du TNF $\alpha$  est augmentée, ce qui entraîne une activation de l'inflammation et une diminution des facteurs de protection contre l'inflammation, provoquant ainsi la mort cellulaire (Traissac et al., 2004).

## **Chapitre III :**

# **Maladies alcoolique du foie**

### III.1. Rappels sur le foie

Le foie se développe à partir l'endoderme de l'intestin antérieur ventral pendant la quatrième semaine de gestation, en réponse aux signaux du mésoderme cardiaque. Le foie est de couleur rouge-brun et de texture lisse, Il est situé au dessus de l'estomac, sous le diaphragme, dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale et est délimité par une capsule fibreuse (capsule de Gilson). Il occupe environ 2% (soit 1800 g chez l'homme et 1400 g chez la femme) du poids corporel global d'un individu moyen. Il mesure environ 28 centimètres dans une orientation transversale, 16 centimètres de hauteur et 8 centimètres d'épaisseur dans la plus grande partie du lobe droit. Ainsi, il est considéré comme étant la glande la plus volumineuse de l'organisme. Le foie reçoit son apport sanguin à partir de deux sources : 80% du sang provenant des intestins est transporté par la veine porte et uniquement 20% du sang est transporté du cœur par la veine hépatique. De plus, il est le seul organe capable d'établir une régénération (Leverve, 1999; Mulaikal and Emond, 2012).

Le foie est composé de 4 lobes, le plus volumineux est le lobe droit, de forme arrondie et est visible sur toutes les faces du foie. A contrario, le lobe gauche est plus étroit et est de forme aplatie. Ces deux lobes sont séparés par un ligament dénommé ; ligament suspenseur falciforme. Entre ces deux lobes se logent le lobe carré et le lobe caudé, séparés par un sillon appelé le hile du foie (Figure 12). Chaque lobe est divisé en segments, et le foie compte huit segments au total (Lafortune and Lepanto, 2002).

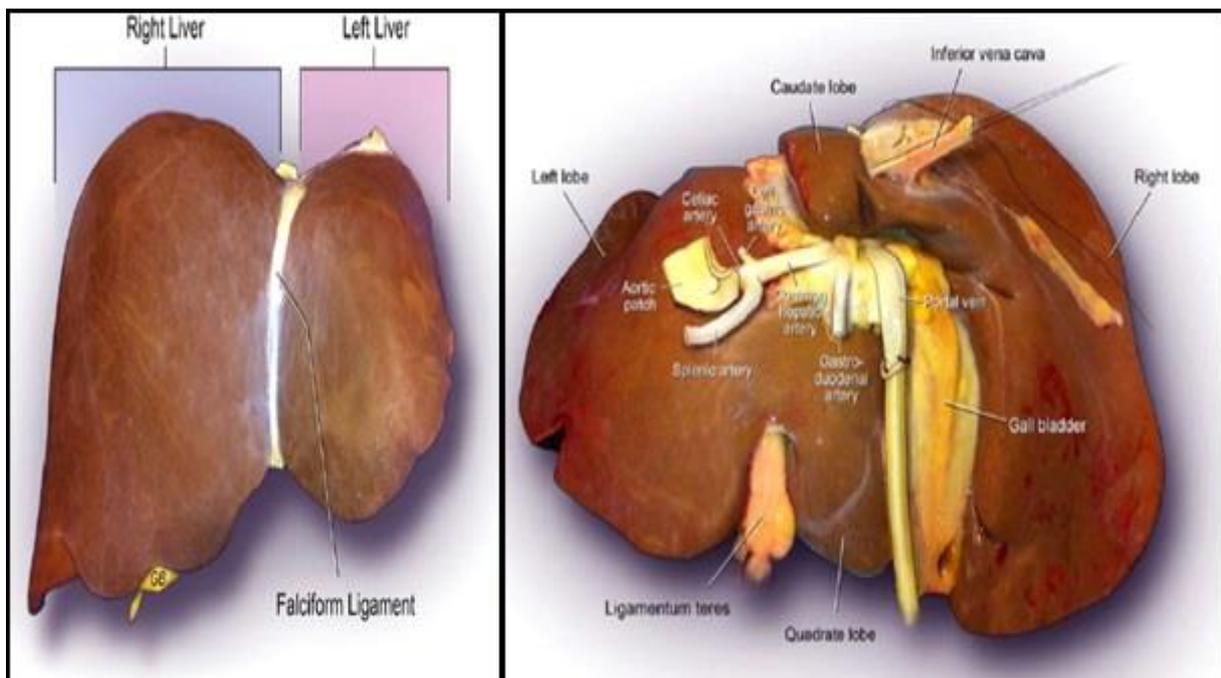
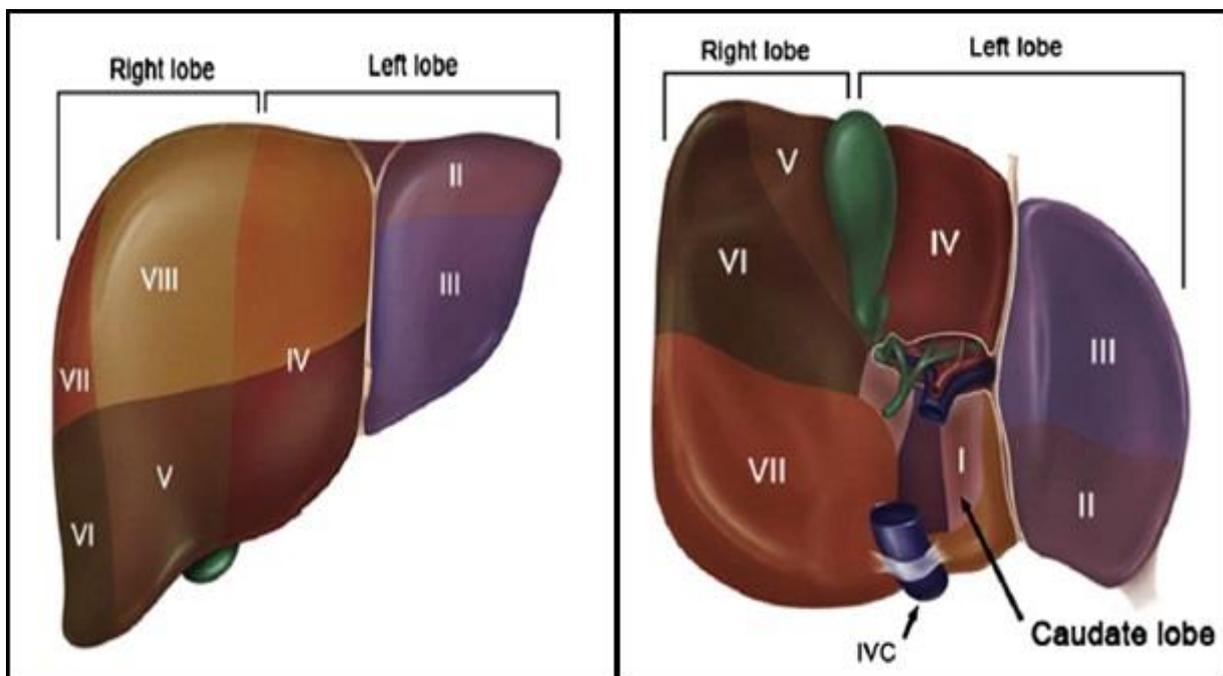


Figure 12 : Vue antérieure et postérieure de l'anatomie hépatique (Sibulesky, 2013).

Selon la classification de Couinaud, le foie est séparé en huit unités (segments) fonctionnelles, indépendantes les unes des autres (**Figure 8**). Chacune de ces unités comporte à sa périphérie un drainage veineux (par une veine hépatique ou une branche de veine hépatique), et en son centre une artère, une veine porte et une ou plusieurs voies biliaires. Ces segments, numérotés de I à VIII, selon le sens des aiguilles d'une montre, revient pour les segments II, III et IV, au foie gauche et pour les segments V, VI, VII et VIII au foie droit. Cependant, le segment I, qui reçoit une vascularisation tout à fait propre et un drainage veineux écarté dans la veine cave inférieure, ne fait parti ni du côté droit du foie, ni de son côté gauche (**Figure 13**) (Lafortune et al., 2007).



**Figure 13** : Vue postérieur et antérieur du foie illustrant la classification segmentaire de Couinaud (Abdel-Misih and Bloomston, 2010).

Le foie est un organe vital, en effet, malgré son apparence homogène, ce dernier est à l'origine de fonctions diverses et complexes. Il est composé essentiellement de cinq types de cellules spécialisées (parenchymateuses et non parenchymateuses), qui sont à l'origine des fonctions exercé par le foie (**Tableau IV**) (Juza and Pauli, 2014).

**Tableau IV :** Types de cellules hépatiques et leurs fonctions spécifiques (Juza and Pauli, 2014).

Types de cellules	Fonctions
<p>▪ <b>Parenchymateuses :</b> Les hépatocytes (les plus abondantes dans le foie (60%))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elles permettent : la synthèse, le stockage, la dégradation des substances portales, le métabolisme, et exercent des fonctions endocrines et exocrines</li> </ul>
<p>▪ <b>Non parenchymateuses :</b> Cellules endothéliales sinusoidales</p> <p>Cellules de kupffer</p> <p>Cellules étoilées</p> <p>Cholangiocytes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elles permettent la communication du sang de la veine porte avec les hépatocytes</li> <li>- Elles permettent la libération des cytokines</li> <li>- Elles permettent la régénération après lésions, le stockage de vitamine A, et se sont des précurseurs du myofibroblaste</li> <li>- Elles permettent le transport de la bile et la sécrétion du bicarbonate ainsi que l'eau</li> </ul>

### III.2 Maladies alcoolique du foie

Il a été démontré plus haut que la consommation chronique d'alcool est responsable de lésions hépatiques, qui sont à l'origine de l'apparition de maladies alcooliques du foie. Après ingestion de boisson alcoolisée, l'éthanol passe dans le sang et diffuse dans les cellules ainsi que dans tous les organes de notre corps. Le foie est capable de métaboliser l'éthanol grâce à différentes enzymes, néanmoins, il ne peut neutraliser qu'une certaine quantité d'éthanol dans un temps donné. Dès lors, lorsque la quantité ingérée est trop élevée, le foie ne peut plus la traiter correctement. Par conséquent, les différents effets toxiques obtenus suite au métabolisme de l'éthanol s'accumulent dans les cellules hépatiques et endommagent le foie. Au fil du temps, cette altération du foie peut entraîner une accumulation de dépôts de graisses au niveau des cellules hépatiques à l'origine de la stéatose, mais aussi des réactions inflammatoire provoquant l'hépatite alcoolique et la fibrose, ou des lésions induisant la cirrhose. Non détectée et non soignée, la cirrhose peut évoluer en carcinome hépatocellulaire (cancer du foie). Ces différentes lésions sont dépendantes les unes des autres, néanmoins, elles peuvent apparaître séparément (Amrani et al., 2016).

### III.2.1 La stéatose

La stéatose alcoolique est la première maladie du foie qui se manifeste après une consommation alcoolique excessive et touche environ 90 à 95% des consommateurs. Elle ne présente aucuns symptômes apparents, et disparaît directement après arrêt de toutes consommations alcooliques. Dès lors, elle est considérée comme étant bénigne (Louvet and Mathurin, 2009).

L'apparition de la stéatose se fait initialement dans les zones péri-centrolobulaires et sous forme de vacuoles lipidiques intrahépatocytaires. Ces dernières sont composées de triglycérides, d'acides aminés, de mono-glycérides et diglycérides, et peuvent avoir deux aspects, macrovacuolaire ou microvésiculaire. L'aspect macrovacuolaire (de grande taille) est caractérisé par un globule intracellulaire unique qui provoque un déplacement du noyau en périphérie. Tandis que l'aspect microvésiculaire (de petite taille) est caractérisé par de nombreuses gouttelettes disposées autour du noyau (Warling et al., 2019).

La stéatose est le résultat d'une accumulation de triglycérides (synthétisés à partir de l'estérification de trois acides gras avec un glycérol-3-phosphate) au niveau des hépatocytes. Ces acides gras découlent soit du pool plasmatique d'acides gras non estérifiés (provenant de la lipolyse), soit à partir du glucose (par la voie de la lipogénèse hépatique). En effet, le métabolisme de l'éthanol a un impact négatif sur diverses fonctions de l'organisme. L'élévation du rapport  $NAD^+/NADH,H^+$  (suite aux deux réactions successives de l'oxydation de l'éthanol par l'ADH et l'ALDH) inhibe les réactions du cycle de Krebs ainsi que celle de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, grâce aux différentes formes radicalaires générés au niveau de la mitochondrie, et favorisent la lipogénèse. Par conséquent la conversion des acides gras en acétyl-COA est limitée. Ces derniers sont alors estérifiés et stockés dans des gouttelettes lipidiques sous forme de triglycérides, induisant l'apparition de la stéatose ou sécrétés dans le sang sous forme de VLDL (Very Low Density Lipoproteins) (Figure 14) (Teixeira-Clerc, 2015).

D'autres effets induits par la consommation d'alcool sont également responsables de l'apparition de la stéatose. L'inhibition des sirtuines 1 (SIRT1), des molécules responsables du contrôle des voies du métabolisme lipidique hépatique, ainsi que l'augmentation de l'expression du facteur de transcription SREBP-1 lipogénique (sterol regulatory element-binding protein-1) qui contribue aux mécanismes moléculaires de la stéatose. L'augmentation de SREBP-1 est due à l'inhibition du facteur de transcription AMP-activated protein kinase (AMPK) par l'accumulation de l'acétaldéhyde (Dali-Youcef and Schlienger, 2012).

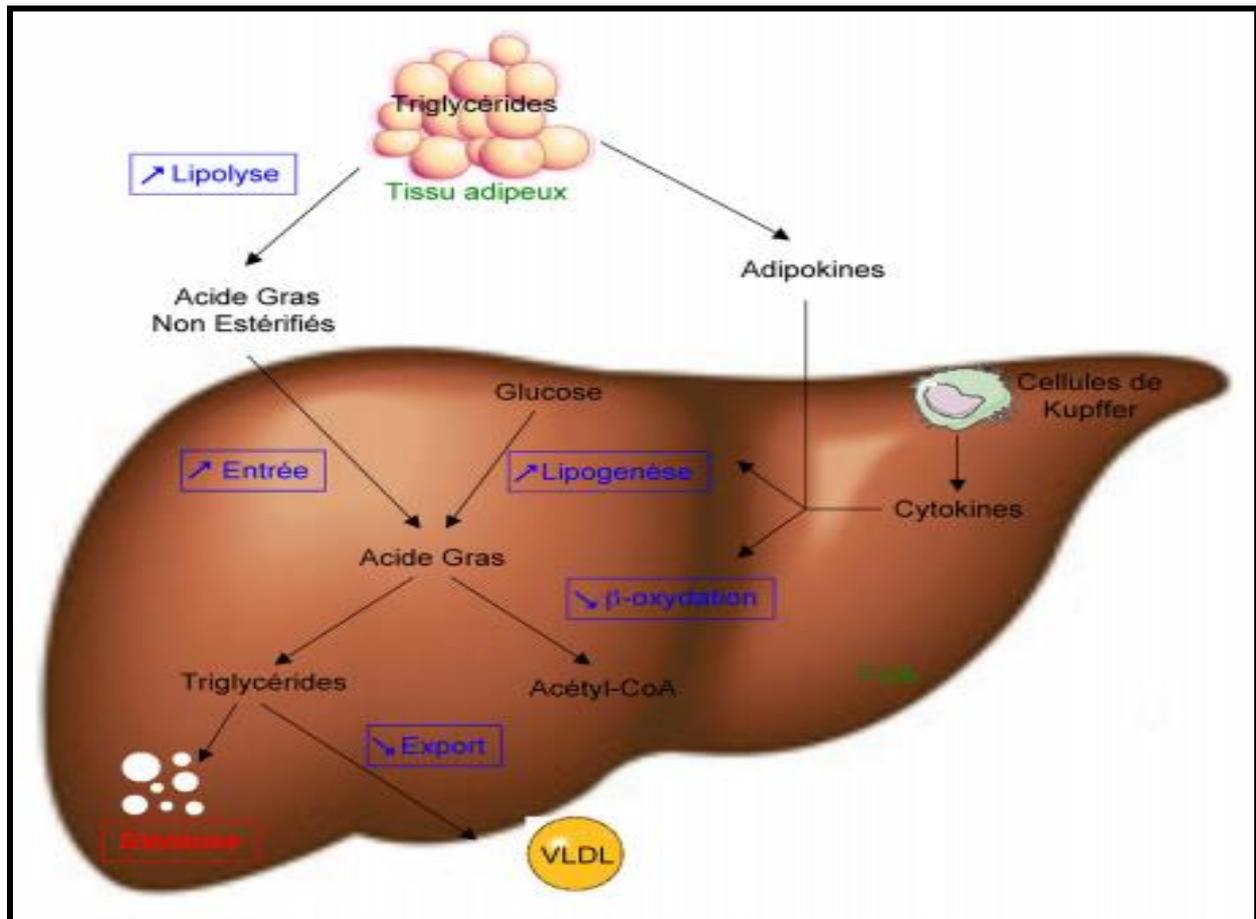


Figure 14: Mécanisme de la stéatose alcoolique (Teixeira-Clerc, 2015).

### III.2.2 L'hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique est une atteinte inflammatoire qui survient chez 20% des consommateurs chroniques d'alcool. Elle est caractérisée par une souffrance hépatocytaire (la présence de corps de Mallory et d'une ballonnisation des hépatocytes) associé à un infiltrat à polynucléaires neutrophiles, avec des cellules mononucléées et une hyperplasie des cellules de Kupffer. De plus, l'hépatite alcoolique est fortement associée à une progression vers d'autres formes de maladies alcooliques plus graves, tels que la fibrose sévère et la cirrhose (Louvet and Mathurin, 2009).

Dans les formes mineures, l'hépatite alcoolique se développe à bas bruit, car elle ne présente aucun symptôme apparent chez la plus part des malades. Toutefois, dans des formes plus modérée, elle peut être symptomatique et présenter une hépatomégalie ferme associée à un ictère (jaunisse), une fièvre, une asthénie (fatigue), un malaise, une malnutrition et une perte de poids (Louvet, 2017).

Selon le degré de gravité de l'hépatite alcoolique, cette dernière peut se manifester sous deux formes : l'hépatite alcoolique chronique ou sévère. Elle devient tout d'abord chronique puis s'aggrave lorsque la consommation persiste et la maladie atteint ou dépasse six mois. A ce stade, l'hépatite alcoolique est dite sévère et est responsable de 30 à 40% de décès. Par la suite, l'hépatite alcoolique sous sa forme sévère révèle la présence d'un ictère et est définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32. En effet, le score de Maddrey est un score pronostique évaluant la sévérité de l'hépatite alcoolique (Louvet *et al.*, 2012).

L'hépatotoxicité de l'éthanol à travers sa métabolisation est à l'origine de la vulnérabilité des hépatocytes. En effet, L'éthanol est dégradé en acétaldéhyde (composé réactif très toxique) lors de sa première oxydation, capable de former des altérations oxydatives avec des macromolécules tels que les protéines, et l'ADN, et ainsi perturber le fonctionnement cellulaire. Ces altérations oxydatives, à l'origine d'une cytotoxicité, provoquent la mort des hépatocytes par nécrose ou apoptose. Par ailleurs, les adduits formés par l'acétaldéhyde peuvent également constituer des néo-antigènes capables d'induire des réactions auto-immunes. De plus, le stress oxydant, apparu suite aux différentes réactions du métabolisme de l'éthanol (comme démontré précédemment), joue un rôle dans la diminution de l'activité du protéasome et, par conséquent, contribue à la formation des corps de Mallory (corps hyalins fortement éosinophiles correspondant à des agrégats de filaments de cytokératine dans le cytoplasme clarifié des hépatocytes) (Figure 15) (Trabut *et al.*, 2012).

Une autre source majeure de l'hépatite alcoolique est caractérisé par une cascade immuno-inflammatoire, qui aboutit à la mort cellulaire des hépatocytes et à la fibrogenèse. La prise exagéré d'alcool entraîne une perméabilité intestinale anormale et provoque ainsi une endotoxémie. L'augmentation d'endotoxines dans le sang de la veine porte est responsable de l'activation des cellules de Kupffer. Ces endotoxines sont les LPS présentes chez les bactéries à Gram négatif, elles se fixent au récepteur CD-14 de la membrane cellulaire par l'intermédiaire du complexe LPS-binding protein (LBP). Ces dernières permettent ainsi la libération des cytokines pro-inflammatoire, engendrant la mort cellulaire des hépatocytes. Par ailleurs, le TNF- $\alpha$  est le plus important des cytokines libérées, jouant un rôle majeur dans les mécanismes d'inflammation et de nécrose, la réaction inflammatoire est ainsi amplifiée au niveau hépatique. Le TNF- $\alpha$  est un puissant inducteur de la synthèse d'IL8, qui contribue au recrutement du polynucléaire neutrophile (une cellule importante dans l'apparition de l'hépatite alcoolique aiguë) (Figure 10) (Traissac *et al.*, 2004).

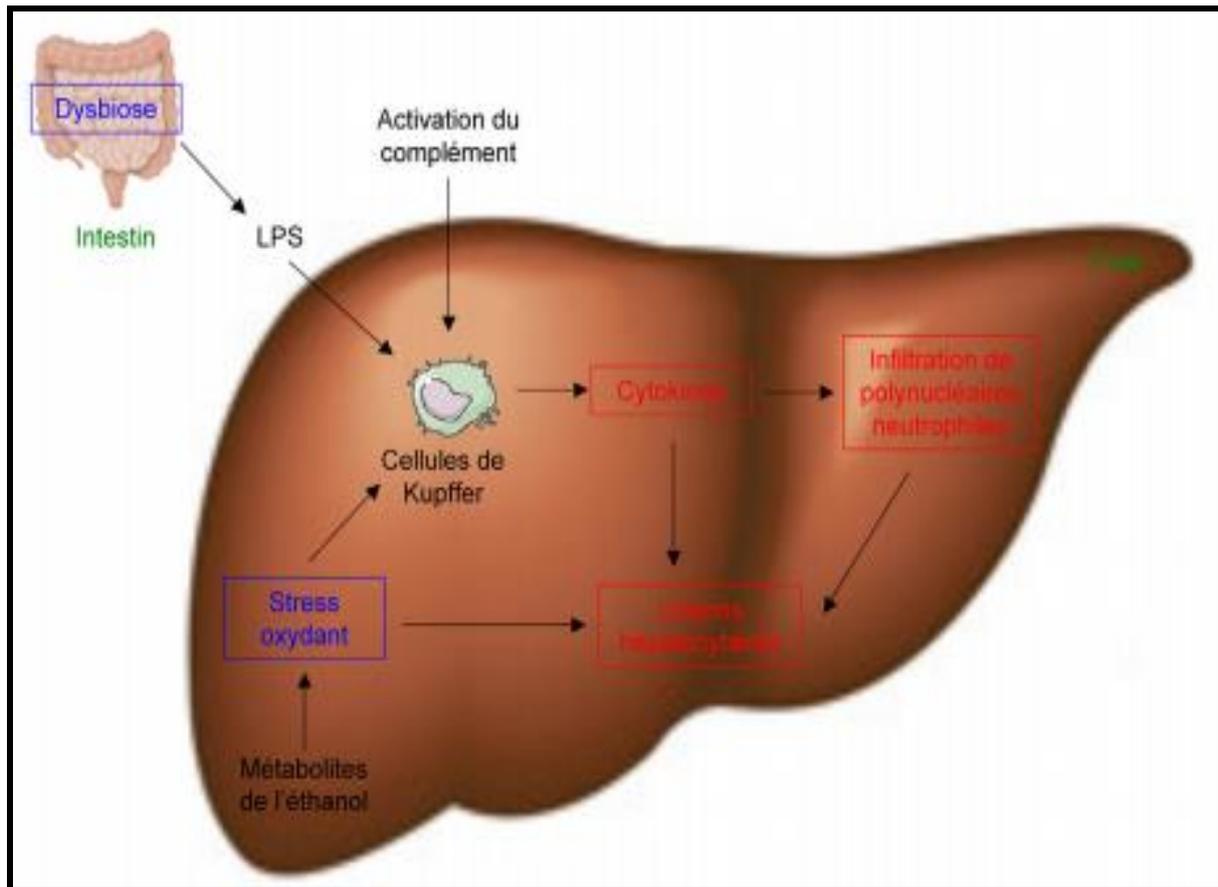


Figure 15 : Mécanisme de l'hépatite alcoolique (Teixeira-Clerc, 2015).

### III.2.3 La fibrose

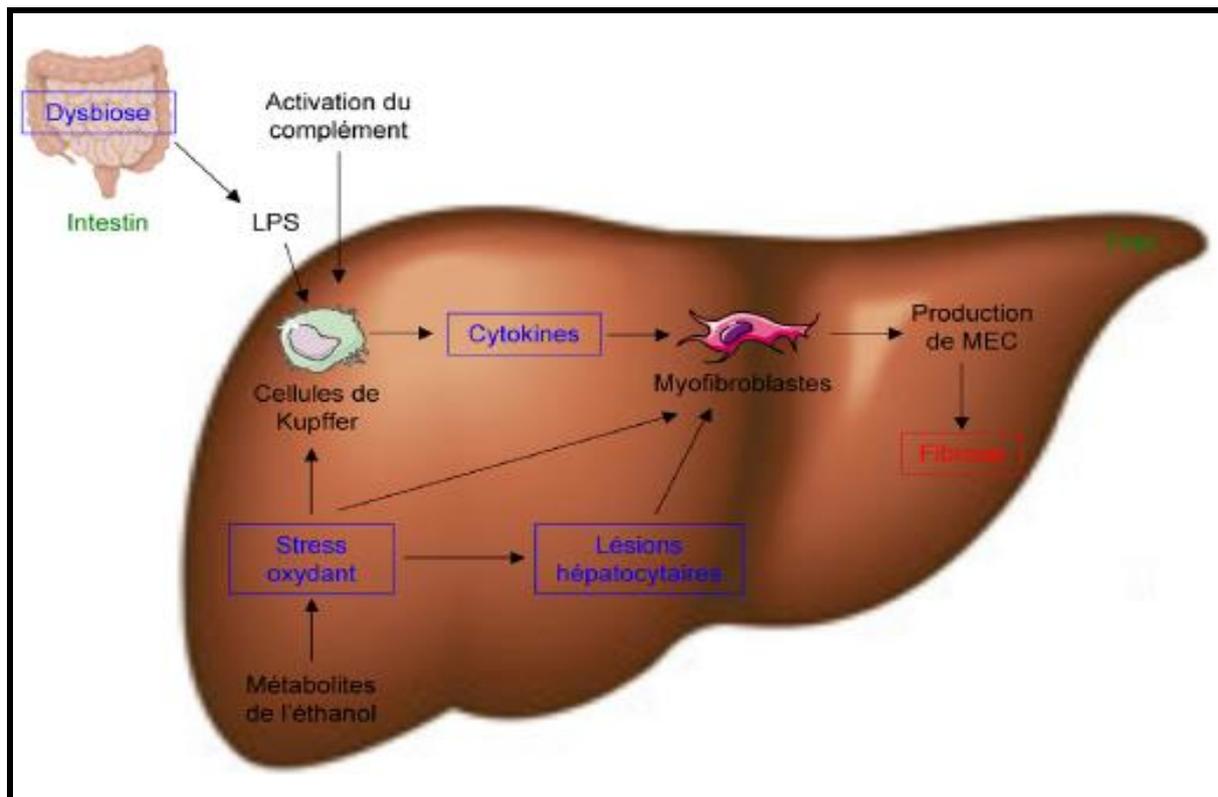
La fibrose hépatique, dont la cirrhose désigne le stade le plus avancé, peut être définie comme l'accumulation abusive des composants anormaux de la matrice extracellulaire du parenchyme hépatique. Cette accumulation résulte d'une synthèse aggravée des constituants matriciels (en freinant l'accroissement de la réaction inflammatoire) et d'un déséquilibre dans les mécanismes de dégradation de cette matrice extracellulaire (Guéchet, 2003).

En réponse à une agression alcoolique chronique, les cellules étoilées du foie (les cellules d'Ito) jouent un rôle majeur dans la fibrogénèse. En effet, ces cellules s'activent en myofibroblastes, en faisant intervenir les métabolites de l'oxydation de l'éthanol (acétaldéhyde), les cytokines (via les cellules de Kupffer), ainsi que les radicaux libres issus du catabolisme de l'éthanol (Paik *et al.*, 2003).

Les cellules étoilées sont activées suite à la libération des cytokines par les cellules de Kupffer (activées par le même processus cité précédemment pour l'hépatite alcoolique). La cytokine responsable de l'activation des cellules étoilées est le TGF- $\beta$ . Toutefois, les

lipopolysaccharides (LPS) peuvent également activer directement les cellules étoilées qui expriment le récepteur Toll-Like Receptor 4 (TLR4). Par ailleurs, l'acétaldéhyde produit par l'alcool déshydrogénase lors de l'oxydation de l'éthanol, joue également un rôle dans l'activation des cellules étoilées via un mécanisme transcriptionnel, en stimulant la synthèse des ARN messagers du collagène à leurs niveaux. De plus, il est également établi que les radicaux libres et les produits de la lipoperoxydation activent également, directement les cellules étoilées et stimulent ainsi la production de collagène (**Figure 16**) (Moshage et al., 1990; Bataller et al., 2003; Sid et al., 2013).

Notons également que, l'alcool via la production d'IL-10 et de TGF- $\beta$  par les monocytes et les cellules étoilées du foie (activées par elles-mêmes) augmente la fibrose en inhibant l'activité des cellules NK (naturel killer) dans le foie. En effet, les cellules NK présentent une activité anti-fibrosante en induisant l'apoptose des cellules étoilées en cours d'activation, et en produisant l'interféron- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), une cytokine qui induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules étoilées du foie (**Figure 16**) (Radaeva et al., 2006; Krizhanovsky et al., 2008).



**Figure 16** : Mécanisme de la fibrose hépatique (Teixeira-Clerc, 2015).

Les myofibroblastes activés expriment à leur surface les récepteurs du PDGF (platelet derived growth factor), dont l'activation favorise la prolifération cellulaire ainsi que la

synthèse des composants de la matrice extracellulaire (dont le collagène et la fibronectine). De plus, ces myofibroblaste sécrètent des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases, les TIMP-1 (inhibiteur naturel de la métalloprotéase matricielle 1) et TIMP-2 (inhibiteur naturel de la métalloprotéase matricielle 2), qui inactivent les enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire (Lotersztajn *et al.*, 2005; Teixeira-Clerc *et al.*, 2007; Hernandez-Gea and Friedman, 2011).

### **III.2.4 La cirrhose**

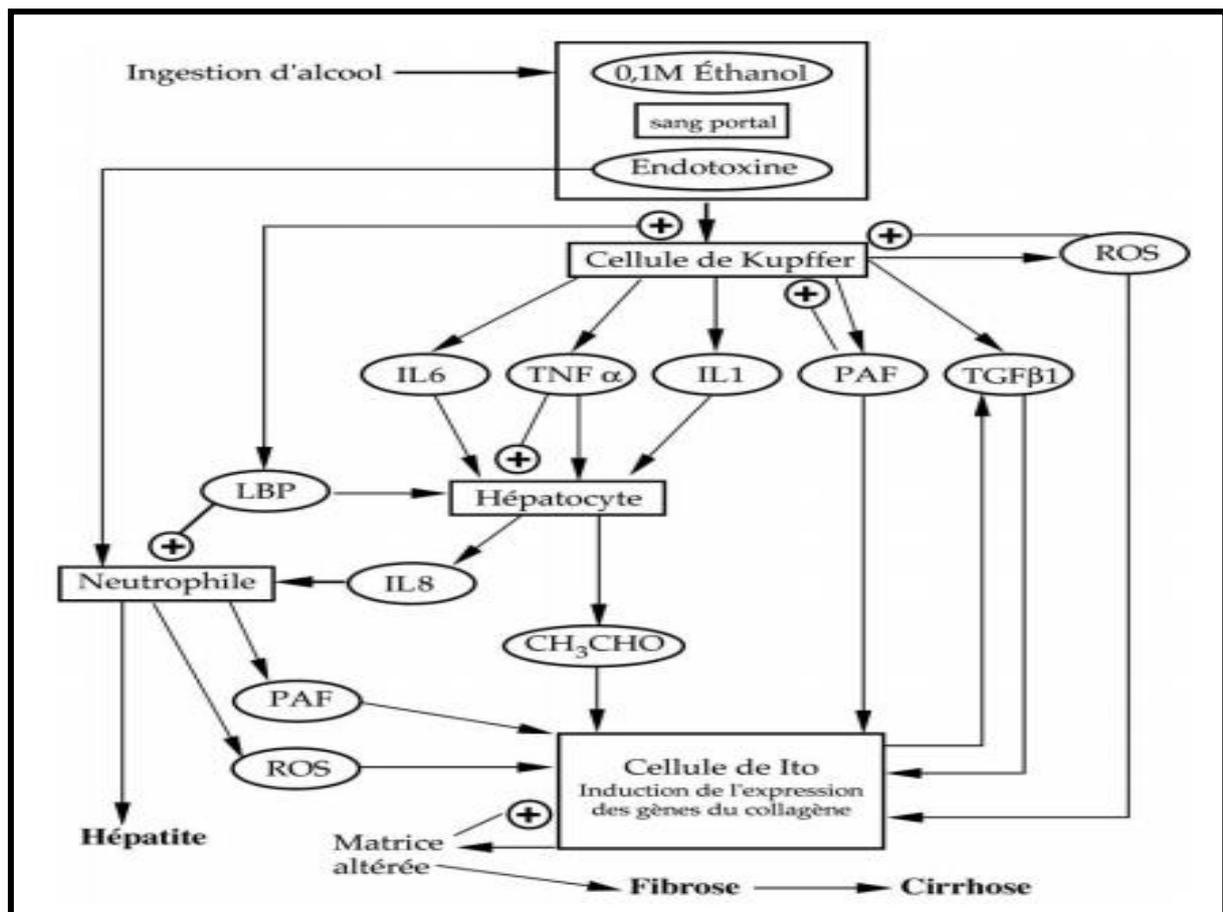
La cirrhose est un trouble hépatique terminale chronique et irréversible. Elle correspond au stade ultime de la fibrose, et est résultante de toutes les maladies alcoolique citées précédemment. Elle est caractérisée par une inflammation chronique et une destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique (sous forme de nodules), aboutissant ainsi à la perte des fonctions du foie (Sawadogo *et al.*, 2007).

La cirrhose est définie histologiquement, en cas de souffrance prolongée des cellules du foie, par un remplacement progressif des tissus hépatiques fonctionnels par des tissus fibreux non fonctionnels, provoquant une modification de l'architecture hépatique. Elle se caractérise par une fibrose annulaire qui entourent les nodules d'hépatocytes en amas, dénommés nodules de régénération. Selon la taille des nodules, on distingue des cirrhoses macronodulaires (plus de 3 mm de diamètres), des cirrhoses micronodulaires (moins de 3 mm de diamètres), et des cirrhoses mixtes (Trop, 2010).

La cirrhose affecte les fonctions du foie, ce qui provoque diverses complications : notamment, des modifications de la circulation veineuse qui provoquent une hypertension portale à l'origine d'hémorragie par rupture de varices oesogastriques et d'encéphalopathie hépatique, l'infections du liquide d'ascite, le syndrome hépatorénal et le carcinome hépatocellulaire (Sawadogo *et al.*, 2007).

Une prise abusive d'alcool est à l'origine de lésions allant de la stéatose à la cirrhose comme cité précédemment. Les lésions hépatiques conduisant à la cirrhose sont le résultat d'un mécanisme complexe impliquant des effets toxiques directs à un processus inflammatoire soutenu. En effet, l'ingestion de l'éthanol provoque une perméabilité intestinale anormale qui induit l'activation d'endotoxines (LPS) dans le sang de la veine porte. Ces endotoxines sont responsables de l'activation des cellules de kupffer qui permettent à leurs tours la libération des différentes cytokines pro-inflammatoire. En premier lieu, le TNF- $\alpha$ , l'IL1 et l'IL6 sont responsables d'une série de réactions inflammatoires au niveau de l'hépatocyte du foie, provoquant la libération de l'acétaldéhyde qui stimule la synthèse des ARN messagers du

collagène au niveau des cellules étoilées, et en provoquant l'activation de l'IL8 qui stimule l'activation des neutrophiles (à l'origine de l'hépatite alcoolique comme cité précédemment). Ces neutrophiles stimulent la production des ERO et des PAF (Platelet Activating Factor), qui contribuent à l'activation des cellules étoilées et ainsi l'hépatite alcoolique progresse vers la cirrhose en passant par la fibrose. Dans un second lieu, le TNF- $\beta$ , le PAF et les ERO jouent également un rôle prépondérant dans l'évolution vers la cirrhose, par activation directe des cellules étoilées. L'activation de ces dernières par les différentes voies, induit à la production de collagène, qui va s'accumuler dans la matrice extracellulaire du parenchyme hépatique. Ce qui engendre une fibrose alcoolique qui évolue et progresse vers une cirrhose en cas de consommation alcoolique chronique et/ou aiguë persistante (**Figure 17**) (Larroque et al., 2001; Martínez-Esparza et al., 2015)



**Figure 17** : les différentes voies conduisant à la cirrhose (Larroque et al., 2001).

### **III.2.5 Carcinome hépatocellulaire**

Le carcinome hépatocellulaire, ou tout simplement hépatocarcinome est un cancer qui se développe le plus souvent dans le contexte d'une maladie chronique du foie, survenu à partir des cellules différenciées de l'hépatocyte. En effet, 80% des cancers du foie se développe au niveau des foies atteints d'une cirrhose alcoolique, et s'accompagne des mêmes symptômes de cette dernière. La consommation d'alcool est un facteur induisant au carcinome hépatocellulaire. Toutefois, le tabagisme, les infections par les virus de l'hépatite B ou C constituent également des facteurs de risque du cancer du foie (Dufour, 2020).

Lorsque la consommation chronique et/ou aiguë de boissons alcoolisées est persistante chez les consommateurs ayant déjà une cirrhose, cette dernière progresse vers l'apparition du carcinome hépatocellulaire. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour identifier les effets de l'alcool sur les cancers du foie. Cependant, peu de ces mécanismes sont encore bien compris. En effet, l'acétaldéhyde produit au cours de la première oxydation de l'éthanol est une substance cancérigène, qui exerce un effet mutagène au niveau des hépatocytes par formation d'adduits sur l'ADN et ainsi déclencher le processus de cancérogenèse. De plus, l'acétaldéhyde peut également se lier aux protéines intracellulaires et produire des altérations morphologiques et fonctionnelles provoquant l'immortalisation des hépatocytes. La peroxydation lipidique est également à l'origine des lésions sur l'ADN favorisant l'apparition des cancers du foie (Hill, 2003).

# Conclusion

## Conclusion

En guise de conclusion, il ressort de notre recherche bibliographique que l'alcool est un nutriment dont les conséquences de consommation sur l'organisme varient en fonction de la quantité absorbée et des modalités d'usage (excessif ou non, aiguë ou chronique).

Le foie joue un rôle prépondérant au cours de la métabolisation de l'éthanol. Toutefois, il est également une cible principale de ce dernier. En effet, les réactions d'oxydations de l'éthanol au niveau hépatique s'accompagnent d'une production importante de métabolites et de dérivés toxiques responsables d'un stress oxydant.

Dans ce travail, nous avons mis l'accent sur l'hépatotoxicité induite par le stress oxydant au niveau du foie par l'intermédiaire des ERO ainsi que de l'acétaldéhyde produit. Des dommages sont ainsi causés au niveau moléculaire et provoquent différentes lésions, caractérisés par une peroxydation lipidique, une oxydation des protéines et une altération de l'ADN qui agissent en synergie et provoquent différentes perturbations. En outre, ils induisent un état inflammatoire chronique à l'origine de l'apparition des maladies alcooliques du foie.

Les atteintes alcoolique du foie associe plusieurs lésions histologiques, dont la stéatose et l'hépatite alcoolique, qui lors d'une consommation chronique, représentent par elles-mêmes un risque évolutif vers la fibrose et la cirrhose, maladie chronique dont les conséquences peuvent êtres mortelles.

Il est donc important et primordial de ne pas banaliser la consommation des boissons alcoolisées et d'en consommer avec modération.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Abdel-Misih, S.R., Bloomston, M., 2010. Liver anatomy. *The Surgical clinics of North America* 90(4), 643.
- Amrani, A., Serbah, N., Medjmedj, M., Boukhenchem, A., Maladies alcooliques du foie. Mémoire. Université des Frères Mentouri Constantine, 2016, 70.
- Arvers, P., Assailly, J.-P., Batel, P., Choquet, M., Danel, T., Daoust, M., de Witte, P., Facy, F., Favre, J.-D., Hispard, E. Alcool: dommages sociaux, abus et dépendance. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2003, 539.
- Attignon, E., Rouach, H., Blanc, E., 2015. Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50(2), 84-93.
- Bailey, S.M., Cunningham, C.C., 2002. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology and Medicine* 32(1), 11-16.
- Basset, B., 2019. Protection de la santé et défense des intérêts viticole. *La revue du Groupe Ruralités, Education et politiques* (1), 415-420.
- Bataller, R., Schwabe, R.F., Choi, Y.H., Yang, L., Paik, Y.H., Lindquist, J., Qian, T., Schoonhoven, R., Hagedorn, C.H., Lemasters, J.J., 2003. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *The Journal of clinical investigation* 112(9), 1383-1394.
- Bonnefont-Rousselot, D., 2020. Les marqueurs de l'oxydation des lipides. *Revue Francophone des Laboratoires* 2020(522), 47-55.
- Canarelli, T., Cadet-Tairou, A., Palle, C., 2006. Indicateurs de la morbidité et de la mortalité liées à l'alcool en France. *Bull Epidemiol Hebdo* 34, 252-255.
- Cederbaum, A.I., Lu, Y., Wu, D., 2009. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. *Archives of toxicology* 83(6), 519-548.
- Charness, M.E., Simon, R.P., Greenberg, D.A., 1989. Ethanol and the nervous system. *New England Journal of Medicine* 321(7), 442-454.
- Chaussonot, A., Rötig, A., Paquis-Flucklinger, V., 2011. Progrès dans les pathologies mitochondriales. *Mal. Métaboliques Héritaires*, 69-89.
- Dali-Youcef, N., Schlienger, J., 2012. Métabolisme de l'alcool. *EMC Endocrinologie Nutrition*, 10-384.
- De Minicis, S., Brenner, D.A., 2008. Oxidative stress in alcoholic liver disease: role of NADPH oxidase complex. *Journal of gastroenterology and hepatology* 23, 98-103.

- Dey, A., Cederbaum, A.I., 2006. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 43(S1), S63-S74.
- Facy, F., Rosch, D., 1990. Usage de psychotropes et toxicomanie: voies de recherche epidemiologique. *Drug and alcohol dependence* 25(2), 159-167.
- Favier, A., 2003. Le stress oxydant. *L'actualité chimique* 108(10), 863-832.
- Fernández-Checa, J.C., Kaplowitz, N., Colell, A., García-Ruiz, C., 1997. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Alcohol health and research world* 21(4), 321.
- Galicia-Moreno, M., Gutiérrez-Reyes, G., 2014. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* 79(2), 135-144.
- Gisle, L., 2013. La consommation d'alcool. *Enquête de Santé*, 383-419.
- Goullé, J.-P., Guerbet, M., 2015. Éthanol: pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques, Annales Pharmaceutiques Françaises. *Elsevier*, 313-322.
- Guéchet, J., 2003. Évaluation de la fibrose hépatique. *Revue Francaise des Laboratoires* 2003(358), 39-43.
- Hernandez-Gea, V., Friedman, S.L., 2011. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease* 6, 425-456.
- Juza, R.M., Pauli, E.M., 2014. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clinical anatomy* 27(5), 764-769.
- Krizhanovsky, V., Yon, M., Dickins, R.A., Hearn, S., Simon, J., Miething, C., Yee, H., Zender, L., Lowe, S.W., 2008. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Revue Cell-Press* 134(4), 657-667.
- Lafortune, M., Denys, A., Sauvanet, A., Schmidt, S., 2007. Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir. *Journal de radiologie* 88(7-8), 1020-1035.
- Lafortune, M., Lepanto, L., 2002. Anatomie du foie: échographie et Doppler. *Journal de radiologie (Paris)* 83(2), 235-244.
- Lamiable, D., Hoizey, G., Marty, H., Vistelle, R., 2000. Intoxication aiguë à l'éthanol. *Revue Francaise des Laboratoires* 2000(323), 27-30.
- Leverage, X., 1999. Rôle du foie dans le métabolisme des nutriments en nutrition artificielle. *Nutrition clinique et métabolisme* 13(4), 225-231.
- Lotersztajn, S., Julien, B., Teixeira-Clerc, F., Grenard, P., Mallat, A., 2005. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45, 605-628.

- Louvet, A., 2017. Hépatite alcoolique aiguë, (179-184).
- Louvet, A., 2019. Maladie alcoolique du foie. *Recommandations EASL 2018*, (37-42).
- Louvet, A., Artru, F., Canva-Delcambre, V., Dharancy, S., Mathurin, P., 2012. Hépatite alcoolique sévère. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive 19(1)*, 38-44.
- Louvet, A., Mathurin, P., 2009. Consommation chronique d'alcool et progression des lésions hépatiques. *Gastroentérologie clinique et biologique 33(12)*, 1151-1153.
- Maillot, F., Farad, S., Lamisse, F., 2001. Alcool et nutrition. *Pathologie Biologie 49(9)*, 683-688.
- Martínez-Esparza, M., Tristán-Manzano, M., Ruiz-Alcaraz, A.J., García-Peñarrubia, P., 2015. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World journal of gastroenterology 21(41)*, 11522.
- Mathurin, P., 2009. L'alcool et le foie. *Gastroentérologie clinique et biologique 33(8-9)*, 840-849.
- Meskar, A., Plee-Gautier, E., Amet, Y., Berthou, F., Lucas, D., 2001. Interactions alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1. *Pathologie Biologie 49(9)*, 696-702.
- mondiale de la Santé, A., 2008. Stratégies visant à réduire l'usage nocif de l'alcool: rapport du Secrétariat. *Organisation mondiale de la Santé*.
- Mulaikal, T.A., Emond, J.C., 2012. Physiology and Anatomy of the Liver. *Liver anesthesiology and critical care medicine 1(1)*, 3-20.
- Paik, Y.H., Schwabe, R.F., Bataller, R., Russo, M.P., Jobin, C., Brenner, D.A., 2003. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology 37(5)*, 1043-1055.
- Paille, F., Lejoyeux, M., 2008. Alcool: épidémiologie, étiologie, clinique. *Addictologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson*, 71-112.
- Paquot, N., 2019. Le métabolisme de l'alcool. *Revue médicale de Liege 74(5-6)*, 265-267.
- Radaeva, S., Sun, R., Jaruga, B., Nguyen, V.T., Tian, Z., Gao, B., 2006. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in nkg2d-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology 130(2)*, 435-452.
- Rajendram, R., Preedy, V.R., 2009. Ethanol in beer: production, absorption and metabolism. *Beer in health and disease prevention 2(2)*, 431-440.

- Rajendram, R., Rajendram, R., Preedy, V.R., 2016. Ethanol Metabolism and Implications for Disease. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* 1(1), 377-388.
- Rigaud, A., Basset, B., Lecas, F., Craplet, M., 2008. Alcool, Traité de santé publique. *Désinformation et fausses allégations*, 545-554.
- Sawadogo, A., Dib, N., Calès, P., 2007. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation* 16(7-8), 557-562.
- Sergent, O., Griffon, B., Cillard, P., Cillard, J., 2001. Alcool et stress oxydatif. *Pathologie Biologie* 49(9), 689-695.
- Sibulesky, L., 2013. Normal liver anatomy. *Clinical liver disease* 2(3), 1-3.
- Sid, B., Verrax, J., Calderon, P., 2013. Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease. *Free radical research* 47(11), 894-904.
- Silvain, C., Chagneau-Derrode, C., 2006. Metabolisme de l'ethanol. *Hépatologie* 7(8), 1-8.
- Teixeira-Clerc, F., 2015. Effets hépatiques de l'alcool. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50(2), 94-102.
- Teixeira-Clerc, F., Julien, B., Grenard, P., Tran Van Nhieu, J., Deveaux, V., Hezode, C., Mallat, A., Lotersztajn, S., 2007. The endocannabinoid system as a novel target for the treatment of liver fibrosis. *Pathologie-biologie* 56(1), 36-38.
- Trabut, J.-B., Thépot, V., Sogni, P., Pol, S., 2012. Hépatite alcoolique aiguë. *La Revue de médecine interne* 33(6), 311-317.
- Traissac, L., Nahon, S., Lahmek, P., 2004. Nouveaux traitements de l'hépatite alcoolique aiguë. *EMC-Hépatologie* 1(1), 61-68.
- Trop, M., 2010. Cirrhose hépatique à Cotonou (République du Bénin): aspects cliniques et facteurs liés au décès. *Médecine tropicale* 70(4), 375-378.
- Vale, A., 2007. Ethanol. *Medicine* 35(11), 615-616.
- Warling, O., Oger, A., Lamproye, A., Bernard, V., Marting, A., Detry, O., Louis, E., Delwaide, J., 2019. L'hépatite alcoolique aiguë. *Revue médicale de Liege* 74(5-6), 326-331.
- Wu, D., Cederbaum, A.I., 2009. Oxidative stress and alcoholic liver disease, *Seminars in liver disease*. © Thieme Medical Publishers, 141-154.

## Résumé

L'éthanol est une substance psychoactive très consommée à l'échelle mondiale. Il est absorbé principalement par l'intestin grêle et distribué majoritairement au niveau du foie où il subit deux oxydations successives. Il est d'abord oxydé en acétaldéhyde dans l'hépatocyte par l'une des trois voies : l'aldéhyde déshydrogénase, le cytochrome P450 ou la catalase. L'acétaldéhyde obtenu est rapidement oxydé en acétate par l'acétaldéhyde déshydrogénase dans la mitochondrie. L'acétate produit est ensuite converti en di-oxyde de carbone et en eau majoritairement au niveau extra-hépatique. Le métabolisme oxydatif de l'éthanol est à l'origine de l'apparition d'un stress oxydatif caractérisé par la surproduction des espèces réactives de l'oxygène. Le stress oxydatif provoque des dommages au niveau des lipides, des protéines et de l'ADN et induit : la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et l'altération de l'ADN. Ces lésions progressent vers des maladies alcooliques hépatiques graves, la stéatose, l'hépatite alcoolique, la fibrose et la cirrhose.

**Mots clés :** Ethanol, foie, stress oxydatif, lésions, maladies alcooliques.

## Abstract

Ethanol is a psychoactive substance widely consumed worldwide. It is absorbed mostly through the small intestine and distributed mainly to the liver where it undergoes two successive oxidations. It is first oxidized to acetaldehyde in the hepatocyte by one of three pathways: aldehyde dehydrogenase, cytochrome P450 or catalase. The acetaldehyde obtained is rapidly oxidized to acetate by acetaldehyde dehydrogenase in the mitochondria. The acetate produced is then converted into carbon dioxide and water, mainly at the extrahepatic level. The oxidative metabolism of ethanol is at the origin of an oxidative stress characterized by the overproduction of reactive oxygen species. Oxidative stress causes damage to lipids, proteins and DNA and induces: lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage. These lesions progress to severe alcoholic liver disease, steatosis, alcoholic hepatitis, fibrosis and cirrhosis.

**Keys words:** Ethanol, liver, oxidative stress, lesions, alcoholic diseases.

## المخلص

الإيثانول مادة ذات تأثير نفسي تستهلك على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم. و يتم امتصاصه بشكل رئيسي من قبل الأمعاء الصغيرة ويوزع بشكل رئيسي على مستوى الكبد أين يتعرض لأكسدين متتاليين، حيث يتأكسد أولاً إلى الأسيتالديهايد في الهيپاتوسيت بواسطة أحد المسارات الثلاثة: الألدېهايد ديهيدروجينيز، أو السيتوكروم بي 450 أو الكتالاز. يتأكسد الأسيتالديهايد الناتج بسرعة إلى الأسيتات بواسطة ديهيدروجيناز الأسيتالديهايد في الميتوكوندريا. يتم تحويل الأسيتات المنتجة إلى ثنائي أكسيد الكربون والماء في معظم الأحيان على مستوى خارج الكبد. يلعب الأيض التأكسدي للإيثانول دور مهم في ظهور الإجهاد التأكسدي الذي يتميز بالإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين المتفاعل. هذا الأخير يثير ضرراً على مستوى الدهون، البروتينات والحمض النووي و ينتج عن ذلك : بيروكسيد دهني، أكسدة البروتين وتغيير الحمض النووي وتنتقد هذه الآفات إلى أمراض الكبد الكحولية الخطيرة تتمثل في : التصلب، الالتهاب الكبدي الكحولي والتليف.

**الكلمات الرئيسية:** الإيثانول، الكبد، الإجهاد التأكسدي، الآفات، والأمراض الكحولية