REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE Dr YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté des Sciences

Département des sciences de la nature et de la vie

MEMOIRE DE MASTER

Présenté par :

BELAGOUN Khaled

ZEMIRLINE Foudhil

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : Biologie médicale

Dirigé par :
Dr Nabi Brahim promoteur

Mlle HENTABLI Selma co-promotrice

Thème

« L'hépato-toxicité du traitement antituberculeux (*Isoniazide - Rifampicine)* sur un model de rats ; Approche à l'évaluation du potentiel protectif du *curcuma longa* »

Soutenu le 26 Septembre2017, devant le jury composé de :

- Dr KHAMES Maamar M.A.A Médéa Président
- Dr DJOUDI Mustapha M.A.A Blida Examinateur

Promotion : 2016-2017

Remerciements

En premier lieu nos plus sincères remerciements vont au Dieu qui nous a donné la force et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur Docteur ***NABI Brahim*** *, de nous avoir encadré, nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance pour le temps précieux qu' il nous a consacré, ses encouragements ainsi que pour sa patience. Ainsi que notre co_promotrice Mlle* ***HENTABLI Selma*** *pour sa contribution active.*

Hommage au défunt MEDJADJI Omar que Dieu tout puissant l'accueille dans son vaste paradis

Nous remercions très respectueusement tous les membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail.

Sans oublier de présenter nos vifs remerciements à tous le personnel du laboratoire d'analyses , Docteur ***ZITOUNI*** *(Laboratoire d'analyses médicales), Docteur* ***ZEMMOURI Karim*** *(Résident anapathologique), Docteur* ***LOUNIS Abdelaziz****, Mr MAZARI Noureddine pour leurs efforts, leurs orientations, leurs encouragements, et leur soutien moral et qui nous ont procuré les moyens nécessaires pour l'achèvement de ce travail.*

Ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce projet.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers, MAMA et PAPA.

A ma mère qui m'a accompagné durant tout ce parcours laborieux, veillé sur mon éducation, m'offrant l'amour et la compréhension ;

A mon père qui m'a offert la clé de la réussite sur un plat d'or et qui ne cesse de donner sans jamais recevoir, dont je suis fier et j'espère que Dieu lui accordé une longue vie pour qu'il puisse assister à d'autres succès.

Je leurs exprime ma gratitude et ma reconnaissance ; car c'est à eux que je dois toute réussite.

A ma belle mère et beau père que Dieu les protège .

A ma femme, qui m'a toujours soutenu et aidé tout au long ce projet et que je serais éternellement reconnaissante ainsi qu'à ma fille ***FARAH*** *à quelle j'espère qu'elle vit cette expérience.*

A mes sœurs ,frères ,belles sœurs ,beaux frères, et mes amis

A mon binôme Foudhil ainsi que sa famille.

A tous ceux qui me sont chers.

Khaled

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A ma femme et à mon fils FAROUK

A toute la famille ZEMIRLINE et BENYAHIA

A mon binôme BELAGOUN Khaled.

A l'âme de MEDJADJI Omar que Dieu tout puissant l'accueille dans son vaste paradis

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur

Foudhil

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A ma femme et à mon fils FAROUK

A toute la famille ZEMIRLINE et BENYAHIA

A mon binôme BELAGOUN Khaled.

A l'âme de MEDJADJI Omar que Dieu tout puissant l'accueille dans son vaste paradis

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur

Foudhil

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les effets éventuellement protecteurs de curcuma longa sur certains paramètres biochimiques d'une part et d'autre part sur le statut anatomo-pathologique du foie, chez des rats de souche wistar exposés de façon subchronique au traitement anti tuberculeux (Izoniazide/Rifampicine) pendant une période de quatre semaines .

Vingt-huit rats mâles de souche Albinos Wistar ont été traités par gavage oral (per os) pendant vingt-huit jours. Un lot témoin a été traité par l'eau physiologique et un deuxième lot a été traité seulement par une dose de l'Izoniazide/Rifampicine (75-150 mg/kg)

Les deux lots restants ont été traités, l'un par curcuma longa seul (300 mg/kg) et l'autre par une combinaison Izoniazide/Rifampicine (75-150 mg/kg) et curcuma longa à une dose de (300 mg/kg)

A partir de l'analyse de nos résultats on observe une diminution considérable du poids corporel des rats traités à l'Izoniazide/Rifampicine par rapport à ceux traités au curcuma longa seul ou en combinaison à l'association (Izoniazide/Rifampicine).

La concentration des transaminases (ASAT/ALAT) et des phosphatases alcalines(PAL) a varié significativement chez les rats traités par rapport aux témoins.
la toxicité des INH/RMP a été révélée par une augmentation des taux sanguins de ASAT, ALAT, et PAL en comparant aux témoins.

L'association de Izoniazide/Rifampicine et curcuma longa a révélé un effet protecteur objectivé par la réduction des concentrations de ASAT, ALAT et de PAL .

Aussi, ces résultats ont montré clairement des altérations de structures du tissu hépatique en comparaison avec les témoins, hépatocytes irrégulières, inflammation et nécrose hépatique.

Au regard de ces résultats, il paraît que le curcuma longa possède une action protectrice vis-à-vis des effets toxiques du traitement anti tuberculeux (Izoniazide/Rifampicine) .

Mots clés :curcuma longa, Izoniazide/Rifampicine, toxicité, rats, anti tuberculeux

ABSTRACT

The aim of this work was to study the possible protective effects of *curcuma longa* on certain biochemical parameters and anatomo-pathological status of the liver in wistar rats exposed to sub-chronic treatment of (Izoniazide / Rifampicin) for 28 days by oral gavage. Twenty-eight male rats were divided into four experimental groups; the negative and the positive control were treated respectively by physiological water, and toxic dose of Izoniazide / Rifampicin (75-150 mg / kg) ; the third group was treated by *curcuma longa* alone (300 mg / kg) ; the fourth one was simultaneously treated by Izoniazide / Rifampicin (75-150 mg / kg) and *curcuma longa* (300 mg / kg). The obtained results showed a considerable decrease in the body weight of treated rats by Izoniazide / Rifampicin compared to those treated with *curcuma longa* alone or with Izoniazide / Rifampicin-*curcuma longa* combination. The concentration of transaminases (ASAT / ALAT), alkaline phosphatase (PAL) and bilirubin increased considerably in treated rats compared to controls. However, the combination of Izoniazide / Rifampicin and curcuma longa revealed a protective effect and was demonstrated by the reduction of ASAT, ALAT, PAL and bilirubin concentrations compared to positive group or control. Also, our results clearly showed alterations in hepatic tissue structures in Izoniazide / Rifampicin group compared to control, irregular hepatocytes, inflammation and hepatic necrosis were noticed. In view of these results, it appears that *curcuma longa* has a protective action against toxic effects of anti-tuberculosis treatment (Izoniazide / Rifampicin).

Key words: Izoniazide / Rifampicin *; curcuma longa* ; ASAT ; ALAT ; Liver ; anti tuberculosis

الملخص

الهدف من هذه الدراسة هو التطرق إلى التأثير الوقائي المحتمل لنبتة الكركم على بعض المؤشرات البيوكيميائية ، والوضع التشريحي المرضي للكبد عند فئران المخبر سلالة ويستار خاضعة للعلاج المضاد لداء السل (إيزونيازيد- ريفامبسين) بصفة مستمرة على مدى أربع أسابيع

ثمانية و عشرون فأر ذكر من سلالة ويستار تم إخضاعهم للتجريع الفموي لمدة 28 يوم،الحصة الأولى تتمثل في الشواهد تم علاجهم بمحلول فيزيولوجي؛ الحصة الثانية تم إعطاؤها جرعة مسممة (إيزونيازيد- ريفامبسين) بينما تم علاج الحصة الثالثة بمادة الكركم فقط؛ و الحصة الأخيرة عولجت بعلاج داء السل و الكركم معا

إنطلاقا من النتائج المحصل عليها نلاحظ أن هناك إنخفاض في معدل النمو عند الفئران المعرضة للدواء المضاد لداء السل مقارنة بالفئران المعالجة بمادة الكركم وحدها، أو مضافة للمركب (إيزونيازيد- ريفامبسين)

تركيز الأنزيمات الكبدية (الترونزميناز و الفسفتاز ألكالين) تغير بصفة ملموسة لدى الفئران التي تم علاجها مقارنة بالشواهد

التأثير السمي ل (إيزونيازيد- ريفامبسين) تجسد في زيادة تركيز المؤشرات الكبدية مقارنة دائما بالشواهد

المركب(إيزونيازيد- ريفامبسين) و الكركم كشف عن تأثير حامي للكبد، هذا الأخير تجسد من خلال تسجيل إنخفاض في تركيز الأنزيمات الكبدية في الدم

إضافة، هذه النتائج أظهرت تأثير واضح على الأنسجة الكبدية مما أدى إلى حدوث تمزق للأغشية الخلوية الكبدية، مع التهاب خلايا الكبد؛ و عموما ما يمكن استنتاجه من هذه الدراسة هو أن مادة الكركم لها وظيفة حماية للكبد ضد المؤثرات المسممة لدواء داء السل (إيزونيازيد- ريفامبسين)

الكلمات الدالة : **كركم، إيزونيازيد، ريفامبسين، سم، الفئران، داء السل**

La liste des abréviations

INH : Isoniazide

RMP : Rifampicine

PZA : Pyrazinamide

CL : Curcuma Longa

BK : Bacille de Koch

VIH : Virus d'Immunodéficience

EMB : Ethambutol

ARN : Acide Ribonucléique

NAT : N_Acétyltransférases

O_2^- : Anion superoxyde

OH : radical hydroxyle

NO^- : monoxide d'azote

H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène

ONOOH : nitro peroxyde

LOX : Lipoxygénase

TNF : Tumor Necrosis Factor

NF : Facteur Nucléaire

PAL : Phosphatase Alcaline

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ALAT : Alanine Amino Transférase

NaCl : Chlorure de sodium

HCl : Chlorure d'hydrogène

ROS : Reactive Oxygen Species

La liste des figures

Figures	Titres	Pages
01	Pays les plus touchés par la Tuberculose	04
02	Mode d'action des antituberculeux	08
03	Métabolisme hépatique de l'Isoniazide	11
04	Anatomie et vascularisation hépatique	14
05	Différentes cellules du foie	15
06	Voies possibles de l'hépatotoxicité par un médicament(Kaplowitz, 2004)	17
07	les réactions en chaine de la peroxydation lipidique (Favier, 2003)	20
08	Origine des différents radicaux libres impliqués en biologie	20
09	Rhizomes de *Curcuma longa*	22
10	La plante de *Curcuma longa* et la classification scientifique	23
11	Animaux de l'expérimentation	25
12	L'association INH/RMP utilisée durant l'expérimentation	26
13	Technique de gavage gastrique	26
14	Prélèvement du sang à travers le sinus rétro-orbital au niveau de l'oeil	27
15	Dissection des rats sacrifiés	27
16	Découpage du foie pour l'histologie	27
17	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	28
18	Présentation graphique de la variation du poids corporel en gramme chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa*, les traités par l'association INH/RMP et les traités au complexe INH/RMP et *curcuma longa*	31
19	Présentation graphique de la variation des résultats biochimiques obtenus (ASAT,ALAT,PAL,BIL) chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL 300 mg /kg), les traités par la RMP(150 mg/kg) et INH (75 mg/kg) et les traités par le complexe CL + INH/RMP	33
20	Coupes histologiques du foie de rat témoin (A), traité par curcuma longa (B) Gr : x 400	34
21	Coupes histologiques du foie de rat traité au RIF/IZO (C), traité au INH/RMPet par curcuma longa (D)Gr : x 400	34

La liste des tableaux

Figures	Titres	Pages
01	**Médicaments antituberculeux de première ligne et leurs effets indésirables**	**12**
02	**Variation du poids corporel en gramme chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL 300 mg /kg), les traités par la RMP(150 mg/kg) et INH (75 mg/kg) et les traités par le complexe CL + INH/RMP**	**31**
03	**Les résultats biochimiques obtenus (ASAT,ALAT,PAL,BIL) chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL 300 mg /kg), les traités par la RMP(150 mg/kg) et INH (75 mg/kg) et les traités par le complexe CL + INH/RMP .**	**32**

Introduction

Introduction

La toxicité des médicaments constitue un problème de santé majeur. La contribution hépatique, sans être la plus fréquente, est importante à prendre en considération par sa gravité. En effet, les atteintes hépatiques représentent la première cause de mortalité liée à la prise de médicaments et la principale cause de retrait de ceux-ci du marché pharmaceutique. De très nombreux médicaments causent chez tels ou tels patients des atteintes hépatiques, souvent qualifiées, par commodité de langage, d'hépatites. L'hépatotoxicité par les antituberculeux représente une préoccupation majeur de la santé publique **(Perriot *et al.*, 2011)**. La tuberculose est une maladie contagieuse provoquée par le bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis*, qui touche le plus souvent les poumons. Elle se transmet lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose-maladie **(Perriot *et al*., 2011).**

Cette maladie infectieuse devenue aujourd'hui curable moyennant un traitement médicamenteux bien conduit. Si l'efficacité des médicaments actuellement disponibles est indéniable, leur mauvaise tolérance constitue souvent la rançon de leur succès thérapeutique. L'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA), l'éthambutol et la streptomycine représentent les médicaments les plus importants dans la pharmacopée des malades tuberculeux. La connaissance des effets indésirables inhérents à ces médicaments est importante pour l'identification du médicament responsable et l'établissement d'une démarche pratique envers cette situation clinique. Les neuropathies périphériques et la cytolyse hépatique constituent les effets indésirables les plus fréquents de l'isoniazide **(Aouam K *et al*,. 2007**). Les antituberculeux responsables des atteintes hépatiques sont l'isoniazide (INH), la pyrazinamide (PZA), la rifampicine (RMP), et c'est leur association qui augmente le risque d'hépatotoxicité. Le pyrazinamide et l'INH sont les plus incriminés (Hmamouche*et al.,*2007). Au niveau hépatique, l'INH subit une acétylation pour donner le N-acétylisoniazide. Ce dernier est hydrolysé en acétylhydrazine, qui subit par la suite une bioactivation par le cytochrome P450 pour donner le radical acétyle, une espèce réactive détoxiquée par le glutathion. Le mécanisme exact par lequel ce métabolite réactif induit des dégâts hépatocytaires reste à élucider, de même que les raisons de l'augmentation de l'incidence d'hépatotoxicité quand la thérapie de combinaison (INH et RMP) est utilisée. Cependant, il a été trouvé que l'hépatotoxicité s'est accrue par association avec la RMP. Ce dernier, joue le rôle d'un d'inducteur enzymatique (Perriot*et al.,*2011). Lorsque la quantité ou la puissance du toxique produit dépasse les capacités métaboliques du foie, il attaque et

détruit les cellules hépatiques : c'est l'**hépatite toxique.** Cette toxicité se traduit par une élévation relativement fréquente des transaminases et une situation de stress.

Afin de se protéger contre cette production accrue des métabolites toxiques, le foie est doté d'un système de protection endogène (enzymes antioxydantes et le glutathion réduit). Le renforcement de ce système nécessite l'utilisation de molécules anti oxydantes d'origine végétale. Le curcuma Longa (CL) provient d'une plante herbacée rhizomateuse de la famille des Zingiberaceaes. Il est utilisé autant comme épice que comme colorant dans les préparations alimentaires. Le curcuma, présente des effets biologiques très variés, il a fait l'objet de douzaines de rapports scientifiques au cours de ces trente dernières années **(Anand P *et al.*,2007)**. Il semble avoir de multiples effets bénéfiques sur la santé de l'homme, incluant une protection cardiovasculaire, une activité anticancéreuse, des effets antiulcéreux, ainsi qu'une activité antiallergique, antivirale et anti-inflammatoire. En fait, il semble que plusieurs des propriétés pharmacologiques les plus intéressantes de curcuma longa puissent être expliqués par ces activités antioxydantes et anti-inflammatoires (**Araujo C*et al.*,2001 ; Chattopadhyay J *et al.*, 2004)**. D'une façon générale, on ne dispose que de peu de données sur le rôle du curcuma dans la protection hépatique contre la toxicité aux antituberculeux. De ce fait, le présent travail est consacré à l'étude de l'effet préventif du curcuma vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par une combinaison de l'INH et la RMP.

Cette étude a pour objectif principal : Evaluation de l'effet protecteur de curcuma sur les variations du bilan biochimique hépatique pour aboutir finalement à une analyse histologique du foie. Ce manuscrit est composé de deux parties dont la première est une synthèse bibliographique qui est devisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une revue de la tuberculose, son traitement par les antituberculeux et leurs effets indésirables.

- Le second chapitre est consacré à l'hépatotoxicité induite par l'INH et la RMP.

- Le troisième chapitre est consacré aux données bibliographiques sur le curcuma, sa description, sa composition chimique et de façon plus détaillée les effets biologiques de curcuma longa.

Et La deuxième partie décrit les matériels et les méthodes utilisées lors de l'expérimentation, expose les résultats obtenus et la discussion. Et finalement, une conclusion et perspectives.

Partie bibliographique

Chapitre 01 :

Tuberculose

1.Tuberculose

1.1.Historique

En **1882**, **Koch R**. isole un bacille tuberculeux d'où son nom Bacille de Koch ou BK. Il pense qu'il n'existe qu'un seul et même bacille induisant la tuberculose de l'homme, des bovins, du lapin, du singe, du cobaye et de la poule **(Grosset J, 1990).** A partir de 1889, selon les caractères retrouvés après la mise en culture in vitro et la virulence des bacilles, on distingue **(Grosset J, 1990)** : *Mycobacterium tuberculosis* (humain), *Mycobacterium avium (*aviaire) et *Mycobacterium bovis*(bovin mais transmissible à l'homme). Les mycobactéries se présentent sous la forme de bacilles fins, légèrement incurvés. Leur longueur varie entre 2 et 12 µm, les bacilles les plus allongés étant observés par exemple pour *M. xenopi*, et leur diamètre est compris entre 0,2 et 0,3 µm. La température de croissance varie de 30 °C à 45 °C selon l'espèce. Le temps de génération varie entre 2 et 20 heures en milieu de culture semi-synthétique, d'où un délai d'apparition des colonies entre 2 et plus de 8 jours. Des activités enzymatiques sont retrouvées pour chaque espèce, servant de base aux tests d'identifications biochimiques **(Botella *et al*., 2011).**

Au début du XIX^{e} siècle, Laennic individualise la tuberculose. Entre 1908 à 1920, Calmette et Guerin préparent le BCG, la première vaccination ayant lieu en 1921. Cette vaccination a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce. Waksman découvre en 1944 la streptomycine, premier antibiotique actif sur *M.tuberculosis*. En 1952 arrive l'isoniazide et, en 1967, la rifampicine. La tuberculose polypharmaco-résistante survient quand les bactéries tuberculeuses sont résistantes au moins à l'isoniazide et la rifampicine, les deux médicaments antituberculeux de première ligne les plus puissants **(Grosset J, 1990).**

1.2.Epidemiologie

Selon le dictionnaire médical "La Rousse", la tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie, le *mycobcateriumtuberculosis*(*M. tuberculosis*) ou bacille de Koch **(OMS, 2015,Zhang *et al.*,2009).** Elle atteint principalement les poumons et se propage par des gouttelettes exhalées qui diffusent dans l'air d'une personne malade à une personne saine. Un seul bacille inhalé suffit à établir l'infection. Cependant, cela ne provoque pas nécessairement la maladie, et on estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté de

façon latente par *M. tuberculosis*, représentant ainsi un immense réservoir du pathogène. Chez 5 à 10% des porteurs sains, il se produit une réactivation de la forme latente vers la forme active de la maladie, entrainant ainsi des dommages au niveau des poumons, ces personnes deviennent alors contagieuses. Eventuellement l'infection peut disséminer vers d'autres organes (plèvre, ganglions lymphatiques, colonne vertébrale, articulations, voies génito-urinaires, système nerveux, os, abdomen, etc. dans ce cas on l'appelle tuberculose extra-pulmonaire **(Botella, 2011).**

La tuberculose est l'une des maladies dues à un agent infectieux unique les plus meurtrières au monde ; elle se situe en seconde position juste après le VIH/sida. En 2013, 9 millions de personnes ont développé la tuberculose et 1,5 million en sont mortes. Plus de 95 % des décès par tuberculose se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire, et la maladie est l'une des cinq principales causes de décès chez les femmes âgées de 15 à 44 ans

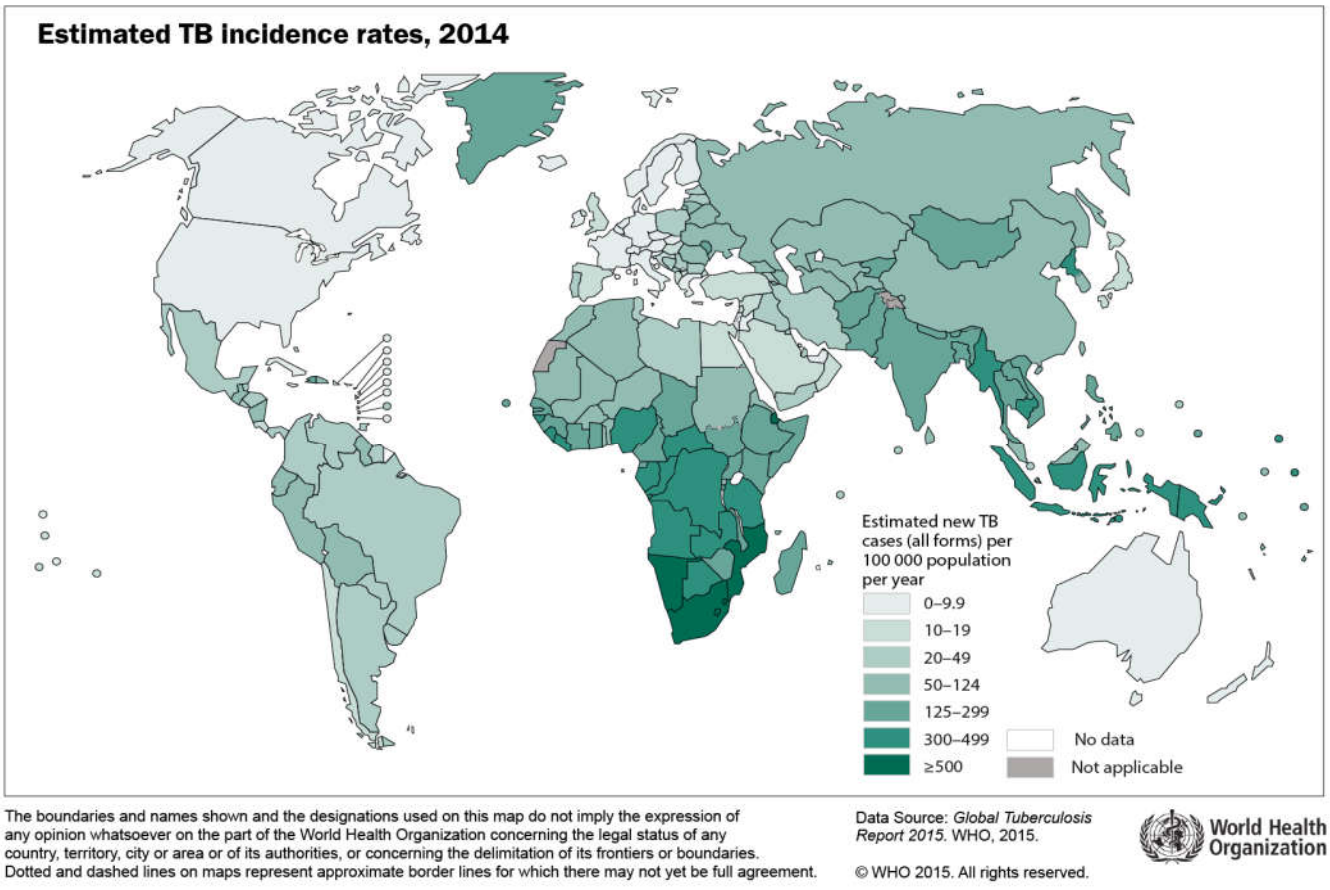


Figure 1 : Pays les plus touchés par la Tuberculose **(OMS, 2015)**

En Algérie, 22.389 cas de tuberculose, dont 7.964 cas de tuberculoses pulmonaires et 14 425 cas de tuberculoses extra-pulmonaires, ont été recensés par les services sanitaires durant l'année 2016. Les plus forts taux sont observés à Oran, Blida, Médéa, Mostaganem, Relizane et Mascara. Dans les Hauts Plateaux, il s'agit de 26,4 % de l'ensemble des cas de tuberculose, soit une incidence de 47,9 cas pour 100 000 habitants. La maladie est par contre rare dans la région sud avec une incidence de 27,08 cas. La tuberculose pulmonaire prédomine chez l'homme avec 61 %. Elle est une maladie peu fréquente chez l'enfant. La tranche d'âge la plus touchée par cette affection est entre 25 et 34 ans, selon les statistiques fournies par les Services de la Direction de Santé Publique **(Gassem, 2015).**

Certains facteurs peuvent être reliés à la résurgence de la tuberculose, facteurs dont le dénominateur commun est l'affaiblissement du système immunitaire **(Botella, 2011**) :

-Facteurs sociaux de l'incidence de la tuberculose : La pauvreté et la surpopulation font partie des principaux facteurs de risque. En effet, la malnutrition et des conditions de vie insalubres qui leur sont liées sont propices au développement de la maladie.

-Facteurs endogènes de l'incidence de la tuberculose **:** Dès le 18ème siècle, l'observation de la variabilité inter individuelle dans le devenir de l'infection par *M.tuberculosis* et le fait que plusieurs cas de tuberculose apparaissaient au sein d'une même famille ont mis sur la voie de causes héréditaires dans le développement de la tuberculose.

1.3.Symptômes et diagnostic

Les symptômes courants de la tuberculose pulmonaire évolutive sont caractérisés par une toux accompagnée d'expectorations parfois teintées de sang, des douleurs dans la poitrine, une faiblesse générale, une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. De nombreux pays ont toujours recours à une méthode utilisée de longue date consistant en un examen microscopique des frottis d'expectoration pour diagnostiquer la tuberculose. Des techniciens de laboratoire qualifiés examinent les

échantillons de crachat au microscope afin de détecter la présence du bacille tuberculeux. Moyennant 3 de ces tests, le diagnostic peut être fait en une journée, mais le test ne permet pas de détecter les nombreux cas de formes de tuberculose moins infectieuses **(Van Vooren, 2010).**

Il peut être plus complexe de diagnostiquer la tuberculose multirésistante. Un nouveau test dont les résultats sont disponibles en moins de 2 heures et qui s'est avéré hautement efficace pour diagnostiquer la tuberculose ainsi que la présence d'une résistance aux médicaments, est désormais mis en place dans de nombreux pays **(OMS, 2015).**

1.4.Traitement antituberculeux :

La tuberculose est une maladie qui peut être soignée et guérie. Le traitement de la tuberculose évolutive sensible aux médicaments consiste en un schéma thérapeutique standard de 6 mois associant 4 antimicrobiens qui sont fournis aux patients sous la supervision d'un agent de santé ou d'un bénévole qualifié qui apportera information et soutien. Sans cette supervision et ce soutien, l'observance du traitement peut être difficile et la maladie peut se propager. La grande majorité des cas de tuberculose peuvent être guéris à condition que les médicaments soient fournis et pris correctement. La combinaison des médicaments antituberculeux depuis les années 1950 ont permis de diminuer radicalement les taux de mortalité **(Meyssonnier, 2012).** Le traitement antituberculeux a plusieurs objectifs, définis par l'OMS **(OMS, 2015)** :

- guérir le patient et restaurer la qualité de vie et la productivité

- empêcher la mort due à une tuberculose active ou à des séquelles de la tuberculose

- empêcher une rechute

- réduire la transmission aux tiers

- empêcher le développement et la transmission de la résistance aux antibiotiques.

1.4.1.Traitement de première ligne

Traitement quotidien de 6 mois en deux phases comprenant **(HAS, 2007)** :

-Durant la première phase de 2 mois, l'association de 4 antibiotiques : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB).

-Puis durant la deuxième phase de 4 mois, l'association isoniazide (INH) et rifampicine (RMP).

Les formes galéniques combinées sont recommandées afin de favoriser l'observance et réduire le risque de résistance aux médicaments. L'INH et la RMP sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de mycobactéries tuberculeuses (complexe *M. tuberculosis*). L'EMB est un bactériostatique. Le PZA est actif en milieu acide et agit efficacement contre les bacilles intracellulaires **(Arazola *et al.*, 2010).**

1.4.1.1.Rifampicine (RMP)

La RMP est le deuxième médicament antituberculeux mais aussi le plus important de la première ligne. Ce médicament fait partie des antibiotiques du groupe des rifomycines ayant une activité bactéricide. Son mécanisme d'action se traduit par l'inhibition de l'activité ARN polymérase qui synthétise l'ARN messager à partir de son modèle ARN (**Figure 2**). Il présente un effet bactéricide précoce contre les *M. tuberculosis* métaboliquement actifs et une excellente action stérilisante tardive contre les courtes bouffées d'activité métabolique des micro-organismes en état de semi-dormance. Alors que la mono-résistance à l'INH est courante, la mono-résistance à la RMP est rare. La résistance à la RMP apparaît le plus souvent dans des souches qui sont déjà résistantes à l'INH, de sorte que la résistance à la RMP peut être utilisée comme marqueur de multi résistance de remplacement **(HAS, 2007).**

La molécule RMP est un puissant inducteur enzymatique microsomal, provoquant d'importantes interactions médicamenteuses, en particulier avec les oestroprogestatifs, les anticoagulants oraux. La rifampicine colore les excrétas (larmes, urines, sperme) en rouge orange et peut aussi induire des phénomènes immuno-allergiques (thrombopénie), surtout lors des prises discontinues du médicament **(Perriot *et al*., 2010).**

1.4.1.2. Isoniazide (INH)

L'INH est l'un des traitements les plus importants de la première ligne. Il est un pro-médicament qui doit être activé dans les espèces myco-bactériennes qui y sont sensibles. L'activation de l'INH produit un certain nombre de composés fortement réactifs capables de léser la paroi des cellules mycobactériennes. Il est impliqué dans l'inhibition de la

biosynthèse des acides mycolitiques qui sont les constituants importants de la paroi cellulaires mycobactérienne (**Figure 2**). Comme les acides mycolitiques ne se retrouvent que dans les mycobactéries, cette action pourrait expliquer le degré élevé de sélectivité de l'activité antimicrobienne de l'isoniazide.

L'association entre cette enzyme et l'activation de l'INH a été démontrée quand le gène de la catalase-peroxydase mycobactérienne (*katG*) a été cloné et séquencé.
Des mutations de ce gène ont été observées dans 70 à 80 % des isolats cliniques hautement résistants à l'INH **(Zhang *et al*., 2009 ;Van Vooren.,2010)** .

L'INH est actif sur les bacilles des cavernes et à un moindre degré sur les bacilles intramacrophagiques mais il n'a pas d'activité sur les bacilles du caséum solide.

Les principaux effets secondaires : nausées, simple élévation des transaminases ou hépatite médicamenteuse dose-dépendante, polynévrites sensitivomotrices (surtout en cas de ca
ép
est
(P

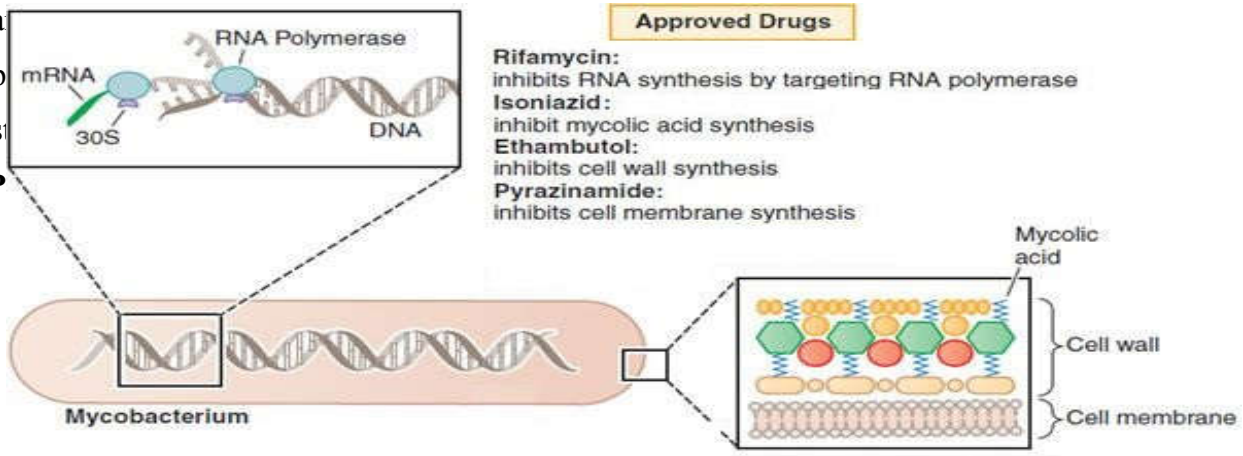


Figure*2*: mode d'action des antituberculeux **(Van Vooren, 2010).**

1.4.2.Traitement de deuxième ligne

Ces médicaments sont prescrits uniquement après avis spécialisé pour des formes multi-résistantes ou particulières de la maladie ; certains sont obtenus dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par l'Afssaps: Streptomycine, Amikacine, Capréomycine, Éthionamide, Protionamide, Levofloxacine, Moxifloxacine ,Cyclosérine, Acide para-amino-salicylique, Linézolide, Thioacétazone **(HAS, 2007).**

1.4.3.Autres traitements pharmacologiques

Il existe d'autres traitements pharmacologiques contre la tuberculose tels que **(Van Vooren 2010)** :

-Corticothérapie : discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique chez l'enfant.

- Vitamine B6 : prévention systématique de la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH).

1.5.Pharmacocinétique de la RMP et de l'INH

1.5.1.Pharmacocinétique de la RMP

Résorption : Bonne par voie orale. Pic sanguin en 2 à 4 heures, si elle est absorbée à jeun et à distance des repas, sinon la résorption est retardée.

Diffusion : Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 75%. La diffusion est excellente, sauf dans les organes riches en lipides (système nerveux central) et dans les épanchements, mais elle est bonne dans le poumon, suffisante dans le liquide céphalorachidien.

Biotransformation : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du système microsomal oxydatif hépatique, elle induit son propre métabolisme. Sa demi-vie passe de 6 heures le premier jour d'administration à 3-4 heures au septième jour. Elle peut augmenter le catabolisme hépatique de certains médicaments associés et compromettre leur efficacité.

Elimination : La RMP subit une élimination biliaire et un cycle entérohépatique, elle est contre-indiquée en cas d'obstruction complète des voies biliaires. Elle est donc éliminée par les fèces, l'urine (20%), la salive, les larmes, tous colorés en rouge orangé **(Hmamouche *et al.*,2007).**

Posologie : Per os : 8 à 12 mg/kg/24h (sans dépasser 600 mg/j) chez l'adulte, 10 à 20 mg/kg/20h chez l'enfant, en une seule prise journalière à distance du repas.

Contre-indications **:** Grossesse (1er trimestre) -Insuffisance hépatique sévères.

Effets indésirables : La rifampicine est à éviter en cas de grossesse débutante pendant les 3 premiers mois, en raison d'effets tératogènes observés chez l'animal. Autres incidents tels que les manifestations immuno-allergiques cutanées, les leucopénies et thrombopénies, les céphalées ou vertiges, possibilité de maladie allergique avec malaises, frissons, myalgies, néphrite aiguë et présence d'anticorps sériques antirifampicine. Les accidents hépatiques sont souvent observer pendant le premier mois de traitement par simple modification biologique (augmentation des transaminases) ou ictère important (les signes digestifs donnent l'alarme).

1.5.2. Pharmacocinétique de l'INH

-**Résorption :** Résorption orale très bonne, taux sériques maximum atteints entre 1 à 2 heures, des concentrations plasmatiques entre 1 et 5 µg/ml sont largement efficaces et une seule prise par jour à distance des repas semble être suffisante.

-**Diffusion :** La petite taille de la molécule facilite leurs diffusion dans les liquides biologiques (pleural, céphalo-rachidien...), dans tous les organes (foie, rein, cerveau, poumon..) et dans toutes les cellules **(Perriot *et al*., 2011).**

-**Biotransformation :** Elle est réalisée dans différents organes mais essentiellement au niveau du foie par acétylation, le dérivé acétyle est inactif. L'acétylation est variable selon chaque individu et dépend du polymorphisme des *N*-acétyltransférases (NAT). Ces enzymes sont une famille unique d'enzymes de la phase II de biotransformation des xénobiotiques, qui acétylent les composés arylamines, arylhydrazines et arylhydroxylamines, en utilisant l'acétylcoenzyme A (acétylCoA) comme cofacteur (**Figure 3**).

Deux isoenzymes des NATs, NAT1 etNAT2, ont été identifiées chez l'homme. Elles agissent comme des enzymes importantes dans la voie métabolique des amines primaires, des hydrazides et hydrazines (Benhamou *et al.,*1998).

Le polymorphisme des *N*-acétyltransférases représente l'un des exemples de variation pharmacogénétique décrits les plus documentés, depuis sa découverte au début des années

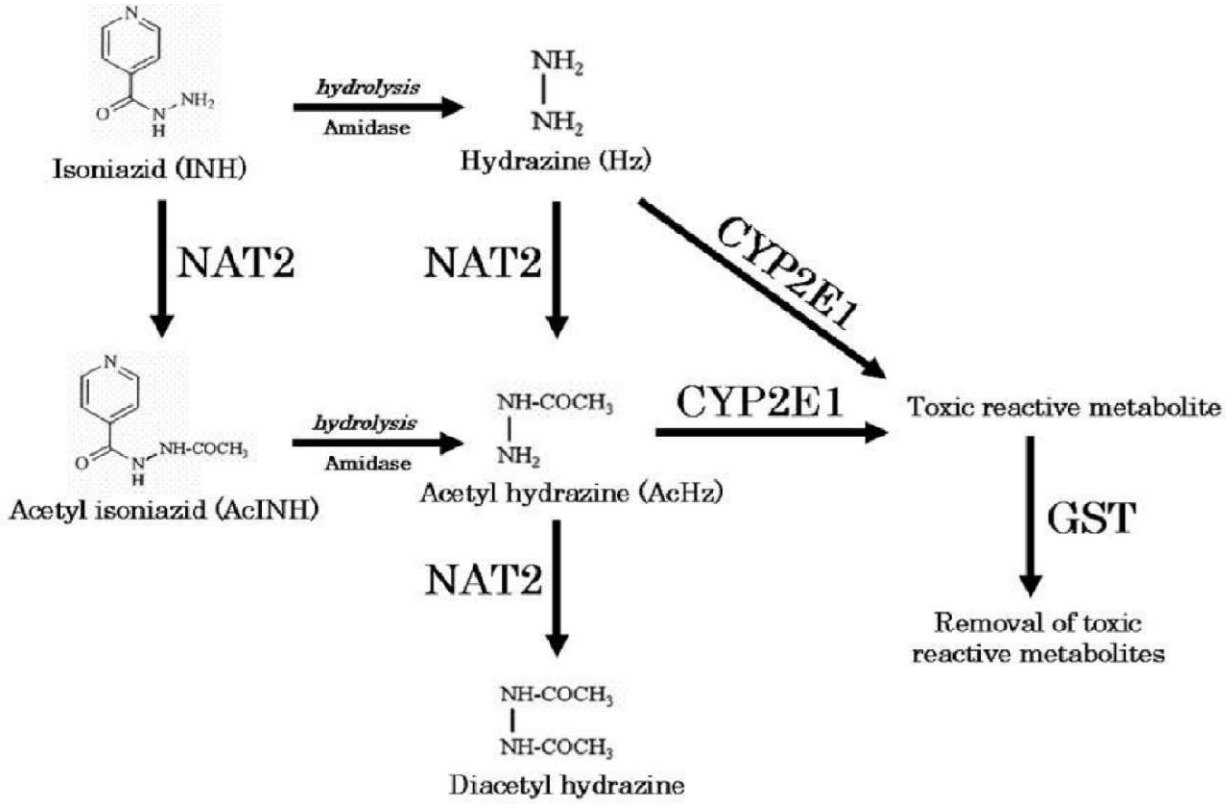


Figure 3 : Métabolisme hépatique de l'Isoniazide **(Sotsuka *et al.*, 2011)**

1950, en même temps que celle de la grande efficacité de l'INH dans le traitement de la tuberculose **(Perriot *et al*., 2011).**

Il a été démontré, suite à l'administration d'INH, que si de nombreux patients excrétaient rapidement des dérivés d'INH sous forme de métabolites conjugués inactifs, d'autres conservaient plus longtemps une concentration plasmatique plus élevée non transformée, en relation avec l'élimination moins efficace du médicament. Des études quantitatives, par le calcul du rapport entre métabolites conjugués et métabolites non conjugués, ont vite montré que les populations étudiées se divisaient en 2 groupes d'individus en ce qui concerne la vitesse d'élimination de l'INH : les uns dits acétyleurs rapides, les autres dits acétyleurs lents de l'INH **(Sotsuka *et al*., 2011).** La posologie peut être adaptée selon la vitesse d'acétylation.

Elimination : Cette étape se fait par la voie urinaire (de 10 à 30% sous forme active) et par la voie biliaire (sous forme métabolisée).

Posologie : En règle générale, chez l'adulte, une posologie de 5 mg/kg (sans dépasser 300 mg/jour) est recommandée. Chez l'enfant la dose communément admise est de 10

mg/kg/jour. La posologie peut être adaptée selon la vitesse d'acétylation du patient afin d'évité un surdosage.

Contre-indications : Le traitement est contre indiqué dans le cas suivants : Hypersensibilité connue à l'INH, insuffisance hépatique majeure et antécédents psychiatriques.

Effets indésirables : Ils peuvent dépendre en partie de la vitesse d'acétylation et des antécédents du malade. En général, bonne tolérance vu son index thérapeutique élevé. Certains troubles sont signales lors du traitement par l'INH notamment les troubles digestives (nausées, vomissements, douleurs épigastriques), troubles hépatiques (élévation relativement fréquente des transaminases : rares hépatites aiguës et certains pouvant être sévères), troubles neurotoxiques **(Perriot *et al*., 2011)** et réactions allergiques. D'autres effets des antituberculeux sont reportés sur le **Tableau 1**.

Tableau 1. Médicaments antituberculeux de première ligne et leurs effets indésirables **(Arazola*et al.,* 2010).**

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide		Hépatite, réaction cutanée d'hypersensibilité, neuropathie périphérique	Vertiges, convulsion, névrite optique, troubles mentaux, anémie hémolytique ou aplastique ou sidéroblastique, agranulocytose, réaction lupique, arthralgie.
Rifampicine		Hépatite, réaction cutanée, troubles digestifs, thrombocytopénie, purpura, état fébrile, syndrome grippal.	Dyspnée, choc, anémie hemolytique, insuffisance rénale.
Pyrazinamide	Anorexie, nausée, flush	Hépatite, vomissement, arthralgie, hyper-uricémie, réaction cutanée.	Goutte, photosensibilisation.
Ethambutol		Névrite rétrobulbaire, arthralgie	Hépatite, réaction cutanée, neuropathie périphérique.

2.Le foie

Chapitre 02:

Foie et hépato-toxicité

2.Le foie

2.1.Anatomie

Le foie est un organe vital localisé dans la cavité abdominale au niveau de l'hypochondre droit. Il s'agit d'une glande essentiellement exocrine enveloppée par une capsule conjonctive, la capsule de Glisson, qui s'invagine en sillons délimitant 2 lobes hépatiques (**figure 4**). Le poids moyen du foie d'environ 1 500 g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant : de 2300 à 2600 g. Que ce soit à l'échelle de l'organe, du tissu ou de la cellule, le foie est organisé en trois compartiments : le compartiment hépatocytaire, le compartiment sanguin et le compartiment biliaire. Le foie est le seul organe qui, après une intervention, peut se régénérer spontanément **(Bedossa, 1992)**. Le foie reçoit 2 systèmes vasculaires afférents **(Bedossa, 1992 ; Benhamou., 1998)** :

- Veine porte hépatique : transporte le sang du tube digestif et de la rate vers le foie. Le sang du tube digestif est riche en acide aminés, lipides et glucides, celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine. Arrivée au foie, la veine porte se divise et donne les branches de la veine porte.
- Artère hépatique : approvisionne le foie de sang oxygéné. Elle donne des branches dans le foie. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique se retrouvent dans un stroma fibreux au niveau de l'espace porte (**Figure4**). Un espace porte typique comporte toujours 3 éléments et constituent la triade porte (branche terminale de la veine porte, branche terminale de l'artère hépatique, canal biliaire).
  Les vaisseaux lymphatiques circulent dans l'espace porte mais n'appartiennent pas à celui-ci.

2.2.Organisation histologique

Le tissu hépatique est organisé en lobules hépatiques regroupant des rangées d'hépatocytes. Ces lobules ont une forme hexagonale, sont centrés par une veine dite centro-lobulaire et délimité par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif : les espaces portes ou espaces de Kiernan. Chaque lobule présente un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un compartiment hépatocytaire **(Kierszenbaum *et al*., 2006)**.

Les plus nombreuses et les importantes cellules sont les **hépatocytes** qui représentent environ 65 % des cellules et riche en organites **(Figure 5**).

Elles sont organisées sous forme de travées hépatocytaires le long des sinusoïdes. En moyenne, le long d'une sinusoïde, il y a environ 20 à 30 hépatocytes.

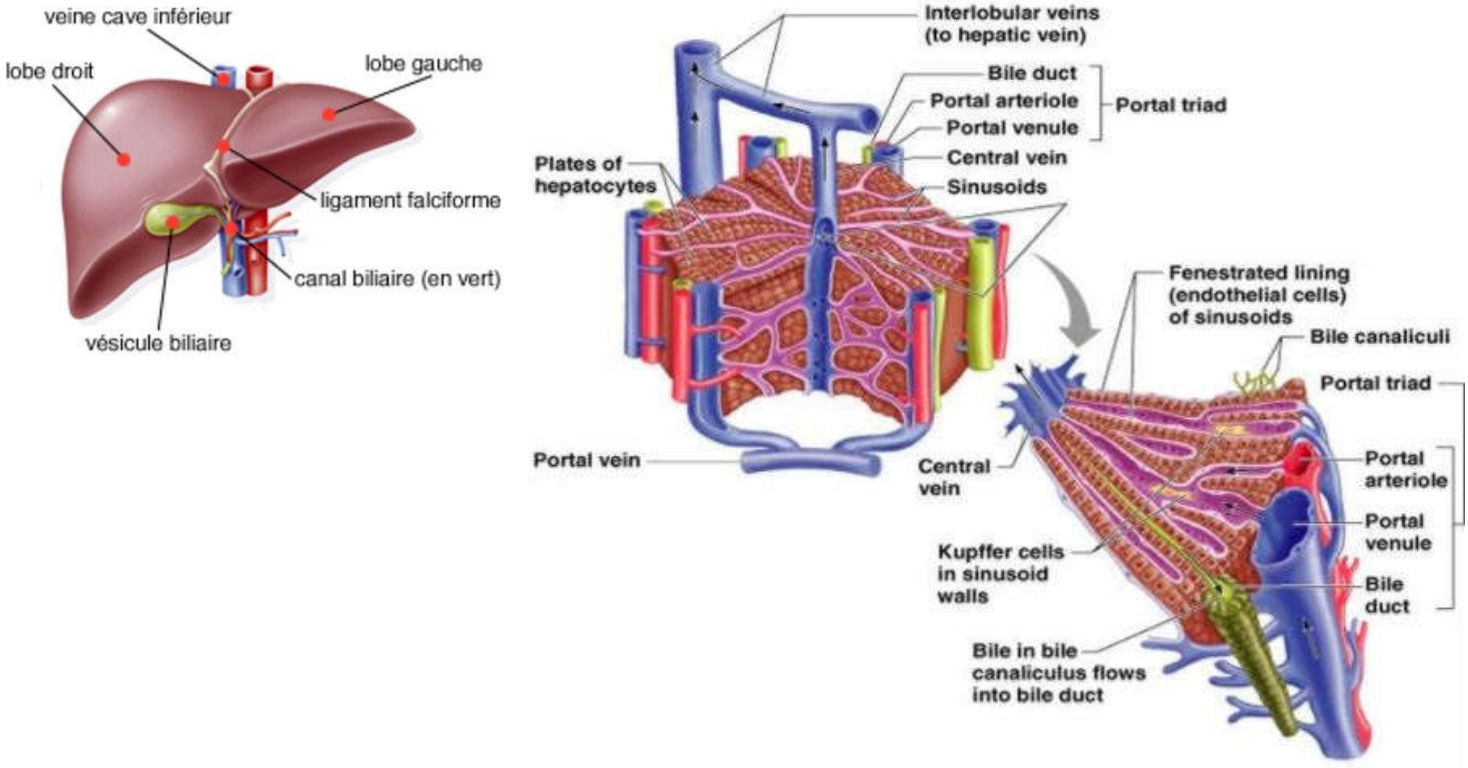


Figure4: Anatomie et vascularisation hépatique **(Bedossa, 1992).**

Les cellules sinusoïdales sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Elles bordent la paroi d'un vaisseau sanguin. Elles sont caractérisées par rapport à d'autres cellules endothéliales par le fait qu'elles ne reposent pas sur la membrane basale et qu'elles sont lâches : cela favorise les échanges entre le secteur sanguin et les cellules hépatiques **(Benahmou, 1993 et Bedossa, 1992).**

Les **cellules de Kupffer** représentent environ 10 % des cellules. Ce sont des macrophages résidents (différent des macrophages qui sont dans la circulation sanguine et qui sont transportés entre les différents organes). Elles ont des attaches avec les cellules endothéliales et restent dans la sinusoïde (**Figure 5**).

Elles ont un rôle important pour phagocyter un certain nombre d'agents biologiques qui ont traversé la barrière intestinale **(Kierszenbaum *et al*., 2006).**

Les **cellules stellaires** ou **cellules d'Ito** représentent environ 5 % des cellules. Elles stockent des graisses notamment de la vitamine A et ont une fonction physiopathologique. Quand elles sont activées par un processus inflammatoire, elles fabriquent du tissu fibreux (fibrose) qui au niveau du foie est un indicateur de lésion. Sa progression se traduit par une aggravation de maladie du foie où le stade ultime est la **cirrhose** hépatique. Ces cellules sont dans des espaces compris entre les cellules sinusoïdales et les cellules hépatiques appelées **espaces de Disse (Bedossa, 1992).** Toutes ces cellules contrôlent la composition du sang qui quitte les hépatocytes, la captation des nutriments qui sont prélevés, stockés ou utilisés par les hépatocytes. Suite au processus de détoxification et de dégradation, les nutriments vont être sécrétés dans la bile d'abord dans le canalicule puis vers les ductiles. Elles produisent aussi la synthèse des sels biliaires par les hépatocytes. L'ensemble des cellules constituant les tissus hépatiques sont illustrées dans la **Figure 5**.

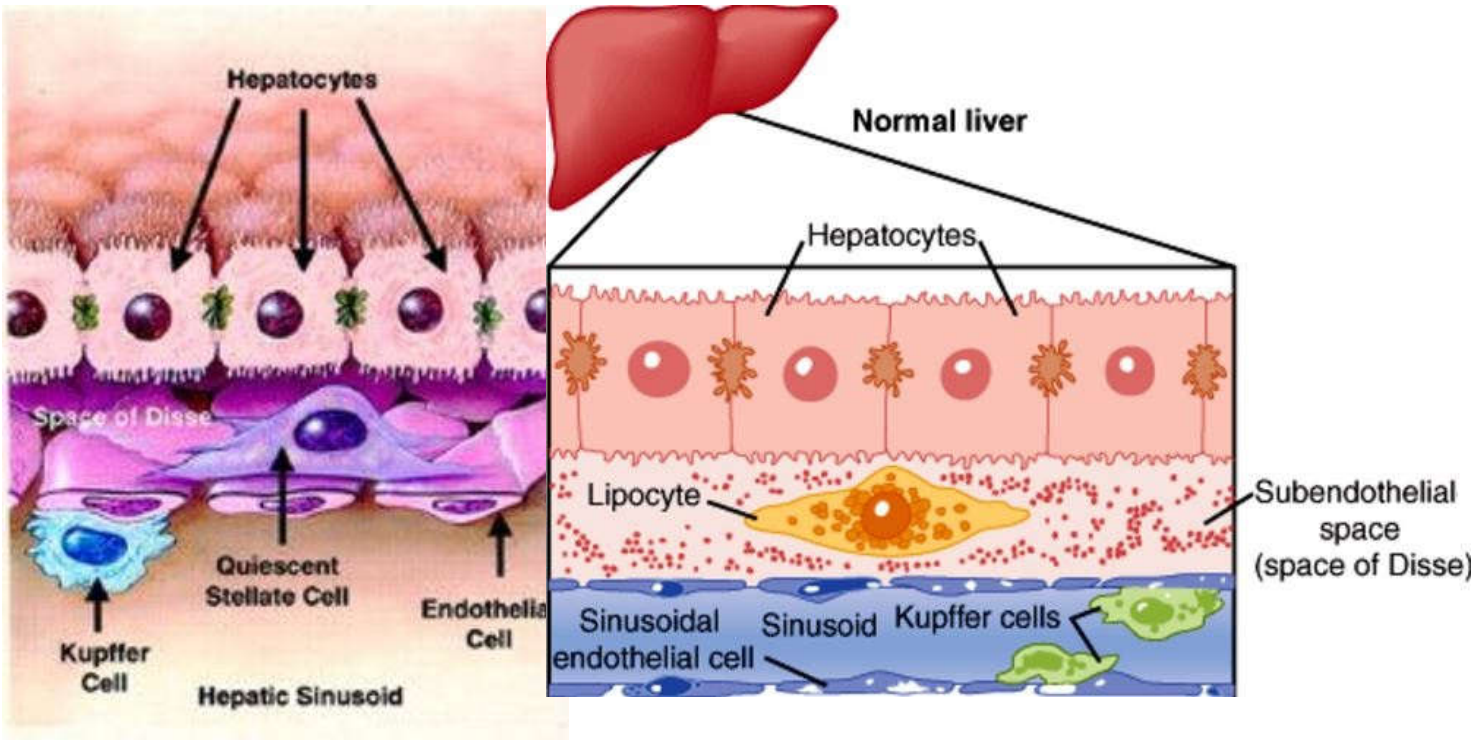


Figure 5: Différentes cellules du foie **(Kierszenbaum *et al*., 2006).**

2.3. Fonctions hépatiques

Le sang de la veine porte parvient au foie chargé de très nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques et permettent leur transformation chimique. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme ; elles ont pour objectifs principaux **(Bedossa, 1992, Benhamou *et al*., 1998, Kierszenbaum *et al*., 2006):**

- le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion (glycogène)
- la dégradation des substances toxiques (biotransformations des médicaments, hormones,..)
- la synthèse de la plupart des protéines du sang (facteurs de coagulation)
- la production de la bile.

2.4.. Mécanismes d'hépatotoxicité par l'INH et RMP

Les hépatites médicamenteuses sont l'ensemble des anomalies anatomiques ou fonctionnelles que peut entraîner un médicament et n'ont pas de spécificité clinique, biologique ou histologique. Leur mécanisme est soit le surdosage, la formation d'un métabolite toxique ou un phénomène immu no-allergique ou autre (**Figure 6**) ; elles se présentent selon 3 aspects : cholestatiques, cytolytiques et mixte **(El Fetouh *et al*., 1998 ; Kaplowitz., 2004).**

Seulement dans les années 1970, l'apparition de lésions hépatiques graves comme un effet secondaire de ce médicament a été reconnu, entraînant la mort de certains patients **(Teixeira *et al.*,2013).**

Une hépatotoxicité induite par INH, RMP et PZA constitue l'effet secondaire le plus fréquent. D'ailleurs, l'hépatotoxicité liée à INH augmente avec la dose, l'âge du sujet (très rare chez le sujet jeune, mais environ 2 % des 50 ans), l'abus d'alcool ainsi que la malnutrition.

Elle est plus fréquemment présente chez les patients acétylures lents de la NAT2. RMP potentialise l'hépatotoxicité de INH mais n'est que peu hépatotoxique par elle-même (occasionnellement inductrice de cholestase). PZA peut causer de rares hépatites fulminantes de nature immuno-allergique. Voilà pourquoi il ne convient pas de recourir à nouveau à ce traitement médicamenteux lorsqu'il a été suspect d'être à l'origine de graves troubles de la fonction hépatique lors d'un traitement antérieur **(Jurg*et al.*, 2012).**

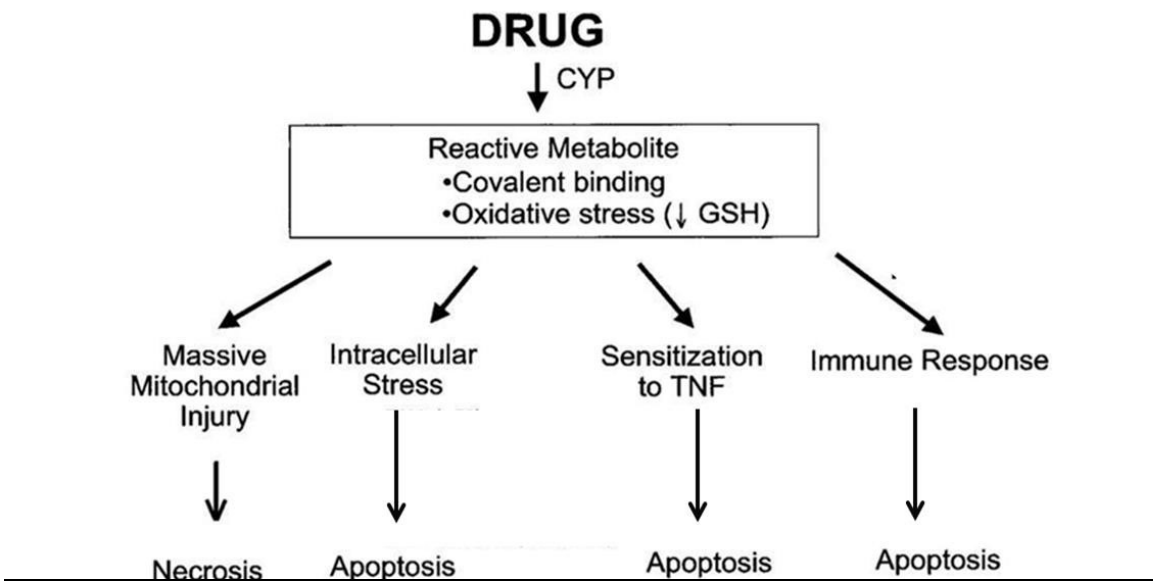


Figure 6 : Voies possibles de l'hépatotoxicité par un médicament **(Kaplowitz, 2004).**

Globalement, INH peut être responsable d'une augmentation des transaminases à 10 % alors que l'hépatite clinique ne dépasse pas 1 %. Cette hépatite apparaît entre le premier et le quatrième mois du traitement avec un maximum d'atteinte dans les 6 premiers mois ; elle se manifeste cliniquement par un ictère précédé de prodromes faits d'asthénie, arthralgies, troubles digestifs, douleurs abdominales avec hépatomégalie et fièvre, alors que biologiquement on a une augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases et des phosphatases alcalines. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'hépatite préexistante active et une médication hépatotoxique.

2.4.1. Formation des métabolites toxiques

Les antituberculeux responsables des atteinte hépatiques sont l'INH, le PZA, la RMP, et c'est leur association qui augmente le risque d'hépatotoxicité. La réintroduction du traitement antituberculeux est possible après normalisation du bilan hépatique **(Bouchenouf *et al.*,2011).** L'ictère, les vomissements et les douleurs abdominales sont souvent révélateurs. L'hépatotoxicité est légère à modérée dans 82 % des cas. Le pyrazinamide et l'isoniazide sont les plus incriminés **(Hmamouche *et al.*,2007).** INH subit une acétylation pour donner le N-acétylisoniazide. Ce dernier est hydrolysé en acétylhydrazine, qui subit par la suite une bioactivation par CYP450 pour donner le radical acétyle (**Figure 7**), une espèce réactive détoxiqué par le glutathion. Le mécanisme exact par lequel ce radical réactif induit des dégâts hépatocytaires reste à élucider, de même que les raisons de l'augmentation de l'incidence d'hépatotoxicité quand la thérapie de combinaison est utilisée. Cependant, il a été trouvé que l'hépatotoxicité est accrue par association avec la rifampicine : par un mécanisme d'induction enzymatique (**Perriot *et al.*, 2011**) . Cette toxicité se traduit par une élévation relativement fréquente des transaminases.

Ces métabolites réactifs sont transformés en métabolites réactifs par différents systèmes de protection en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. Les accidents surviennent soit par formation de métabolites toxiques (accidents hépatiques) soit par un surdosage **(Zhang and Yew, 2009).**

2.4.2 Stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération des radicaux et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies. Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant chez un individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimaliser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les radicaux libres au niveau des macromolécules cellulaires **(Haleng, 2007).**

Les radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle $OH^{\bullet}$, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote $NO^{\bullet}$. D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet $^1O_2$, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitro peroxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux **(Sahnoun *et al*., 1997 ; Favier., 2003)**.

L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (**Figure 8**). Certain ROS sont produits durant la toxicité par les antituberculeux **(Teixeira *et al.*,2013).**

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par les ROS capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyle. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyle formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (**Favier., 2003 ; Sahnoun *et al*., 1998)**. Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution : être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonaldialdéhyde ou l'hydroxynonenal.

La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est stoppée par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes (**Figure 9**).

La toxicité aux antituberculeux a été attribuée à la formation des ROS, à la peroxydation lipidique et à une déplétion du système anti-radicalaire endogène **(Sahnoun et *al.*, 1998 ; Teixeira *et al.*, 2013).**

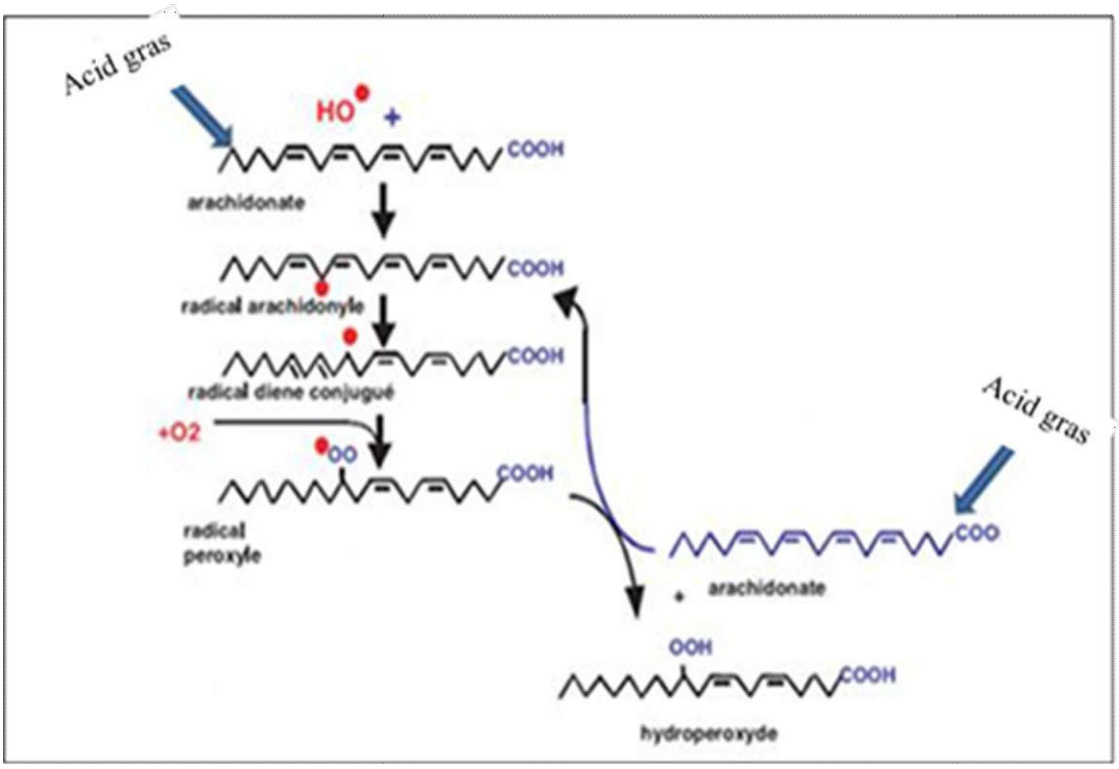


Figure 7 : les réactions en chaine de la peroxydation lipidique (**Favier, 2003).**

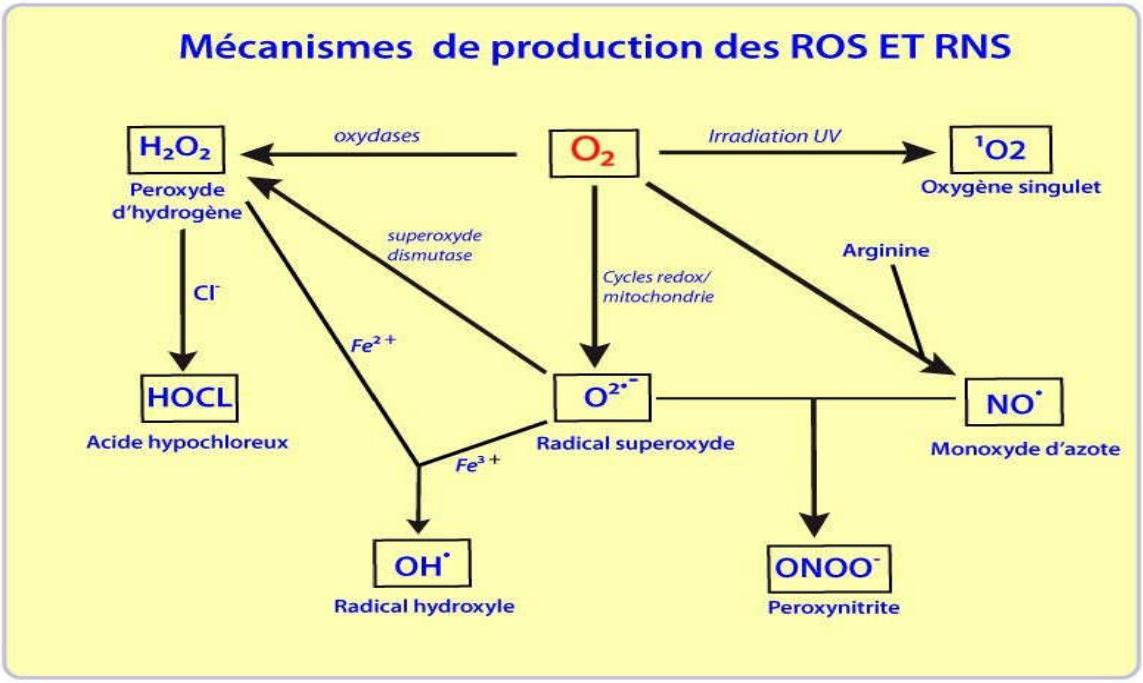


Figure 8 : Origine des différents radicaux libres impliqués en biologie **(Sahnoun *et al.*, 1998).**

4.2.3. Interactions médicamenteuses

Les inducteurs enzymatiques (surtout la rifampicine) favoriseraient la fabrication, à partir d'un métabolite de l'isoniazide, d'un dérivé hydroxylé hépatotoxique. La surveillance hépatique doit être accrue lors de ces associations (or l'association INH et RMP est la règle), la posologie de l'INH doit être réduite et adaptée individuellement en cas d'hépatite. L'isonaizide peut exercer lui-même des effets inhibiteurs enzymatiques, par exemple vis à vis de la phénytoïne, médicament antiépileptique dont les concentrations plasmatiques et tissulaires augmentent avec risque d'accidents de surdosage **(Perriot *et al.*,2011).**

4.2.4. Réaction immunitaire

Les hépatites immunoallergiques : la réaction est dirigée contre un néo-antigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur les constituants de l'hépatocyte présent sur la membrane plasmique. Parfois la survenue de phénomènes auto immunitaires conduit à la formation d'auto anticorps sériques. L'hépatotoxicité peut être favorisée par différents facteurs **(Sahnoun *et al.*, 1998 ; Kaplowitz., 2004):**

-Le jeûne ou la dénutrition qui diminue les capacités de détoxification par baisse du glutathion.

-L'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation de notre médicament en métabolite réactif par exemple rifampicine et isoniazide ou alcoolisme chronique et paracétamol.

-Les facteurs génétiques : une faible capacité d'acétylation et une déficience dans le mécanisme de détoxification en métabolites réactifs.

Chapitre 03 :

Curcuma (Curcuma longa)

3.Curcuma (*Curcuma longa*)

3.1Origine

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante herbacée rhizomateuse vivace de la famille des *Zingiberaceae*, originaire du sud de l'Asie. Parfois appelée safran des Indes, son nom provient du sanskrit « *kunkuma* », Arabe « *kourkoum* », Hébreu « *karkom* ». Il est largement cultivé en Inde mais aussi, à un moindre degré, en Chine, à Taïwan, au Japon, en Birmanie, en Indonésie et en Afrique **(Estelle Roy, 2013).**





Figure 09 : Rhizomes de *Curcuma longa*

3.2 Description botanique

C'est une plante herbacée à rhizome qui ressemble au gingembre, mais dont la production est bien plus faible. Les rhizomes sont ramifiés, de forme ellipsoïde à la base, portant des excroissances cylindriques plus ou moins incurvées pouvant atteindre 10 cm de long. Ils contiennent de la curcumine qui leur donne une couleur jaune orangé. Obtenue sous forme d'oléorésine puis isolée, la curcumine est un colorant alimentaire intéressant. Des huiles essentielles responsables de l'arôme sont également obtenues à partir des rhizomes **(Pharmacopée française, 2009).**

Plante persistante avec les pousses feuillées entourant la tige. Elle pousse d'un rhizome jusqu'à une hauteur de 1 à 1,5 m. Elle a une odeur caractéristique **(figure 10) (pharmacopée française, 2009).**

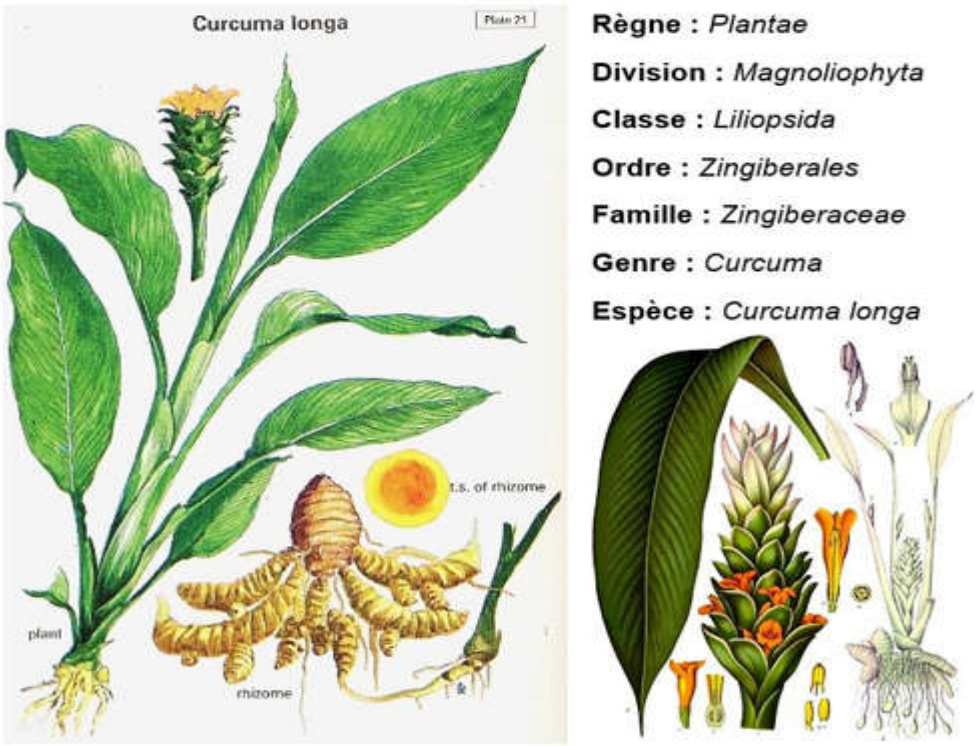


Figure 10 : La plante de *Curcuma longa* et la classification scientifique **(pharmacopée française, 2009).**

3.3. Composition

Le curcuma est riche en amidon à 45 - 55 %, renferma 2 - 8 % d'huile essentielle et des colorants, les curcuminoïdes jusqu'à 8 % dont le composé majoritaire est la curcumine (50 - 60 %).

3.4.Usage

Le rhizome de curcuma est utilisé comme épice (dans les poudres de carry essentiellement), comme médicament et cosmétique. Le principal producteur est l'Inde, probablement pays d'origine de cette plante.

Le curcuma était aussi largement utilisé comme teinture jaune orangé - pour le costume *safran* des << sâdhus » ou des moines bouddhistes par exemple - avant l'invention des teintures chimiques.

Le curcuma inhibe la croissance de nombreuses bactéries gram positifs et gram négatifs, dont celles qui causent la dysenterie amibienne (*Entamoebahisolytic*) et d'autres, comme le *Clostridium perfringens*, le *Sarcina*, le *Gaffkya*, les *Staphylococcus*, les *Streptococcus*, les Bacillus et plusieurs champignons pathogènes. Il aide également lors d'infections en inhibant la production de certaines toxines bactériennes qui peuvent causer de sérieux torts à l'organisme, dont les aflatoxines, produites par les champignons qui croissent dans la nourriture mal préservée.

3.5 Propriétés pharmacologiques

Le curcuma possède des propriétés antimicrobiennes, antispasmodiques, antivirales, hépato-protectrices, hypoglycémiantes, immunostimulantes, antiasthmatiques, hypocholestérolé-miantes,… **(Estelle Roy, 2013).**
Il est, aujourd'hui, surtout utilisé pour son activité anti-inflammatoire et son pouvoir anti-oxydant.

3.5.1 Activité anti-inflammatoire

La curcumine et ses dérivés vont agir sur les médiateurs de l'inflammation tels que la cyclooxygénase 2 (COX-2), la lipoxygénase (LOX), le TumorNecrosis Factor (TNF) et le facteur nucléaire NF- κB **(Estelle Roy, 2013).**

3.5.2 Activité antioxydante

La curcumine est une molécule capable de dégrader un grand nombre d'espèces réactives de l'oxygène (EROS) comme le radical anion superoxyde et les radicaux hydroxyles. Elle peut également inhiber la peroxydation des lipides et les espèces réactives de l'oxygène produites par les macrophages activés **(Estelle Roy, 2013).**

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

1.Matériel :

1.1.Matériel non biologique :

Le matériel requis et celui habituellement utilisé au niveau du laboratoire d'accueil ,à savoir l' appareillage, la verrerie ,et des solutions .

1.2.Matériel biologique et conditions d'élevage :

Les rats utilisés au cours de cette étude sont de souche Wistar, provenant de l'institut pasteur d'Alger, âgés de 9 semaines et pesant entre 180 et 200 gr. Afin d'éviter la variabilité inter-sexe, nous n'avons utilisé que des mâles. Les rats sont maintenus dans l'animalerie de l'Université de Yahia Fares de Médéa où règne une température constante (environ 21±3 °C) et un éclairage qui varie selon un rythme cicatridien 12 h jour :12 h nuit. Les animaux ont accès à volonté à l'eau et à la nourriture fournie par l'Office Nationale d'Aliment de Bétail Wilaya de Bejaia, et qui est équilibrée en protéines, glucides, lipides, vitamines et sels minéraux.



Figure 11 : Animaux de l'expérimentation

2-Protocole expérimental :

Après la période d'accoutumance, les rats mâles ont été répartis au hasard en quatre lots expérimentaux à raison de sept rats chacun, il s'agit de:

Lot(1) : Lot témoin (contrôle normal) : ces rats sont traités quotidiennement par gavage gastrique 1 ml/kg d'eau physiologie

Lot (2) : (contrôle toxicité) : ces rats sont traités quotidiennement par gavage gastrique de curcuma longa (CL: 300 mg/kg).Les traitements sont préparés dans l'eau physiologie.

Lot(3) : Lot traité quotidiennement par gavage gastrique de la Rifampicine (RMP : 150 mg/kg) et de l'Isoniazide (INH : 75 mg/kg).Les traitements sont préparés dans l'eau physiologie.

Lot(4) : lot (curcuma longa + INH/RMP) traité quotidiennement par gavage gastrique de l'association (Izoniazide/rifampicine) 150-75 mg/kg et 100 mg/kg de curcuma longa (300mg/Kg) .

Tous les rats de notre expérimentation ont été pesés avant et juste après le traitement .



Figure 12 : l'association INH/RMP utilisée durant l'expérimentation



Figure13 : technique de gavage gastrique

3-Sacrifices et prélèvements de foie :

3-1 Prélèvement sanguin :

A la fin du traitement et après une sédation par l'éther, les prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la veine retro orbitale des rats mis à jeun. Le sang est immédiatement

recueilli dans des tubes héparinés étiquetés, et transportés dans une glacière au laboratoire d'analyses médicales ,centrifugé par la suite à 3000 tours/minute pendant 10 minutes. Le plasma obtenu est récupéré et utilisé pour les dosages biochimiques des transaminases(ASAT/ALAT) et de la phosphatase alcaline (PAL).



Figure14 : Prélèvement du sang à travers le sinus rétro-orbital au niveau de l'oeil

3.2.Prélèvement du foie

Après le prélèvement sanguin, les groupes sont sacrifiés (par l'exposition à l'éther) au niveau du laboratoire de physiologie animale université YAHIA Fares Médéa . Le foie est prélevé, rincé dans une solution de chlorure de sodium (NaCL) à 0,9% et coupé en tranches puis conservé dans une solution de formol 10% jusqu'au moment de faire les coupes histologiques au niveau du service d'anatomie-pathologique hôpital FRANZ Fanon Blida .



Figure 15 : dissection des rats sacrifiés

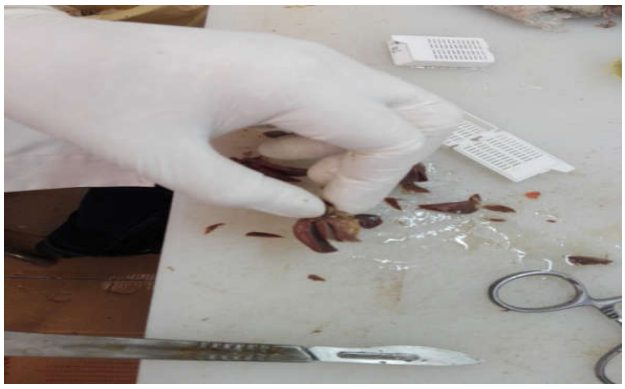


Figure 16 :découpage du foie pour l'histologie

La figure 16 schématise les différentes étapes du protocole expérimental utilisé.

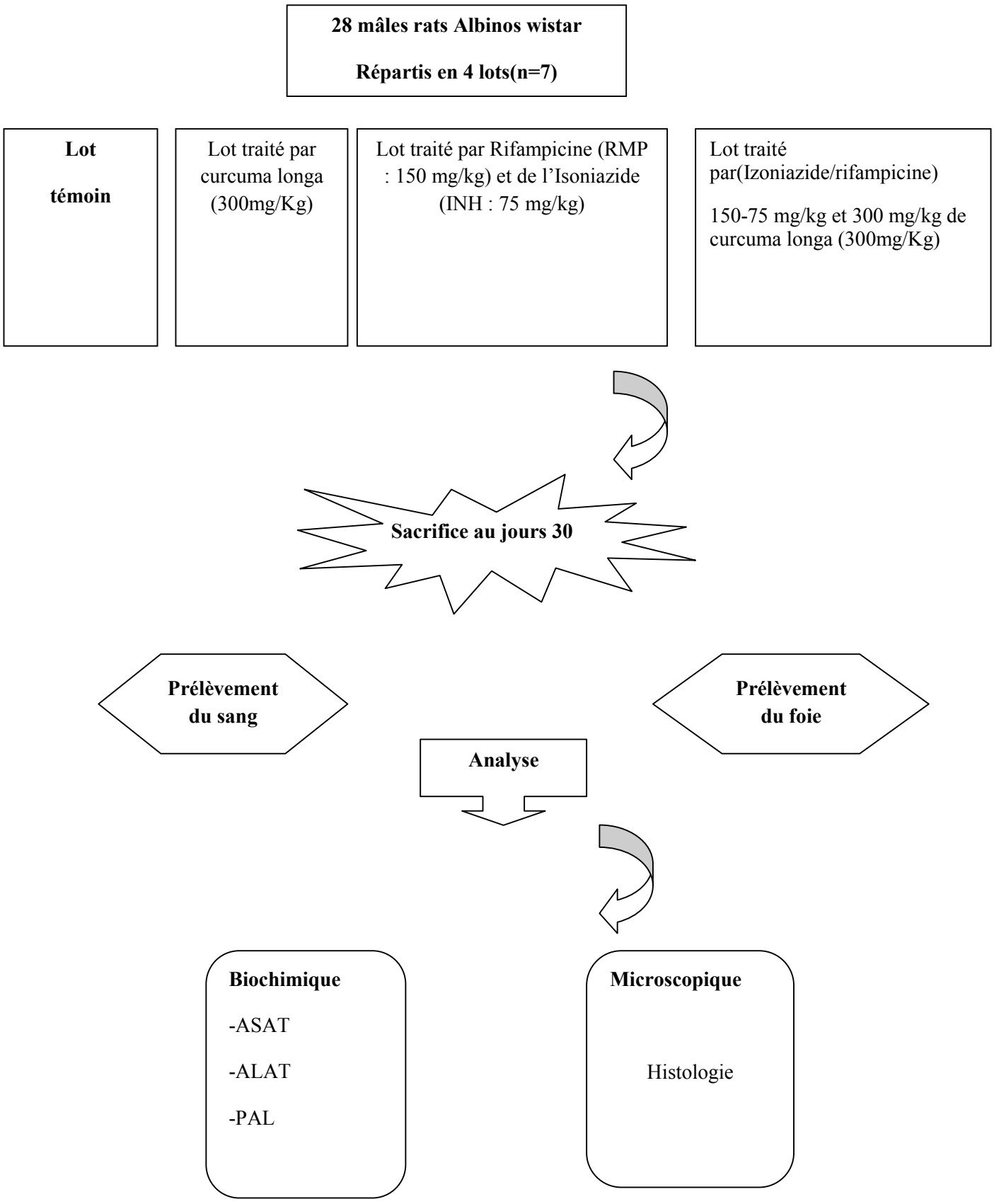


Figure 17 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental

4. Techniques histologiques : (Houlot, 1984) :

Les coupes histologiques ont été réalisées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique , hôpital FRANTZ FANON – Blida- suivant la technique classique de Houlot (1984). Les organes (foie) de chaque rat sont retirés du Formol et sont coupés à l'aide de couteaux tranchants afin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm carré et une épaisseur proche de 1.5 mm. Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

- **Déshydratation :**

  Les échantillons sont ensuite déshydratés pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 80%, 90% et 100%). La déshydratation peut être accélérée par l'agitation rapide grâce à des automates spéciaux.

- **Inclusion :**

  Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, vient alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui , en se solidifiant , va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenus à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu

- **Coupes et coloration** :

  Les blocs d'inclusion sont collés sur un pote-échantillon , la surface à coller est ramollie au moyen d'une lame métallique chauffée modérément à la flamme, puis posée sur le porte-objet sur lequel le bloc adhère très bien après une légère pression. Les coupes sériées sont réalisées à l'aide d'un microtome (l'épaisseur est de 4 à 7 microns). Ces coupes sont étalées et fixées sur la lame par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée.

Pour la coloration , on a utilisé la technique à l'Hématoxyline-Eosine (ou Hématoéin-Eosine) qui nécessite la présence de l'alcool acide (100 ml d'alcool éthylique à 70% +50 ml d'acide HCl), eau ammoniacale (100 ml d'eau distillée +2 ml d'ammoniaque) et solution d'Eosine (100ml Eosine solution aqueuse à 3% , 125 ml alcool éthylique à 95% , 375 ml eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique) selon les étapes suivantes :

- Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.

- Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux) .

- Différencier les coupes dans l'alcool acide (1à2 plongées) , déposer ensuite les lames dans un bain d'eau du robinet et vérifier la différenciation au microscope.

- Bleuir dans un bain d'eau ammoniacale.

- Immerger dans un bain de Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore les structures acidophiles (cytoplasme).

- Enfin déshydrater, éclaircir et monter les lames à Eukitt. Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

Résultats et discussions

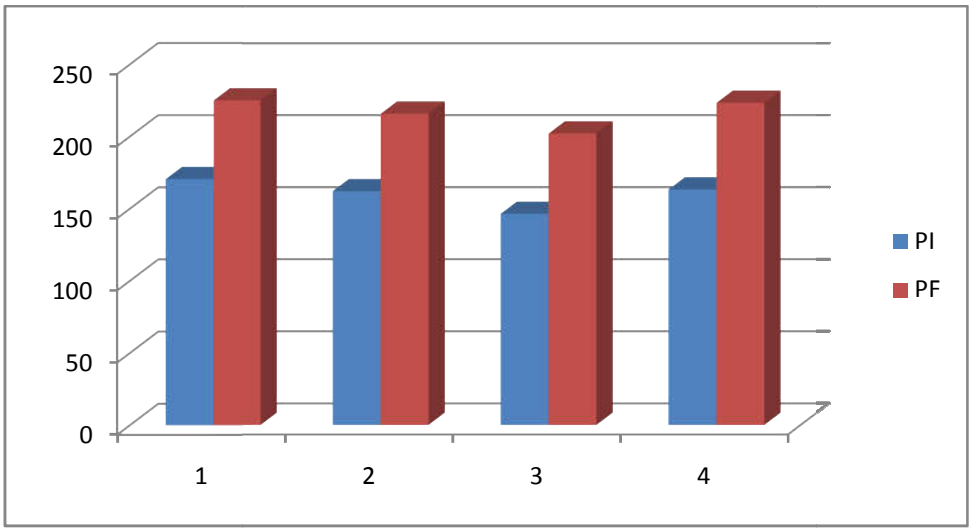
1. Effet sur les paramètres pondéraux :

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant,

Tableau 2: variation du poids corporel en gramme chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL **300 mg /kg),** les traités par la RMP(**150 mg/kg**) et INH (**75 mg/kg**) et les traités par le complexe CL + INH/RMP .

Paramétres	**Lot 1**	**Lot 2**	**Lot3**	**Lot 4**
Poids initial (g)	170,71±11,43	162,28±10,62	146,57±10,89	163,43±12,00
Poids final (g)	225,28±12,13	216±11,93	202,28±10,28	223,57±11,43

Afin de pouvoir interpréter nos résultats ,nous avons établie une présentation graphique qui montre les variations du poids corporel avant et après les traitements.



PI :poids initial / **PF :**poids final

Figures 18 : Présentation graphique de la variation du poids corporel en gramme chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa*, les traités par l'association INH/RMP et les traités au complexe INH/RMP et *curcuma longa.*

D'après nos résultats, le poids corporel des rats a été affecté par l'association Isoniazide/ Rifampicine , en effet nous remarquons un retard de croissance modéré des rats traités au INH/RMP comparativement au témoin. Ce-ci peut être résulté d'élévation de la dégénérescence des lipides et des protéines causé par la toxicité de INH/RMP **(Meghna R Adhvaryu et al ;2007)**

alors que chez les rats traités par la combinaison INH/RMP et curcuma nous remarquons une nette augmentation du poids corporel comparativement au lot traité par INH/RMP seulement, mais cette augmentation a resté inférieure à celle des témoins.

Concernant le poids corporel des rats traités uniquement par curcuma , aucun changement significatif n'a été enregistré par rapport au témoins (tableau 2, figure17)

2.Résultats d'analyses biochimiques hépatiques

Tableau 3 : Les résultats biochimiques obtenus **(ASAT,ALAT,PAL,BIL)** chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL **300 mg /kg),** les traités par la RMP(**150 mg/kg**) et INH (**75 mg/kg**) et les traités par le complexe CL + INH/RMP .

Paramètres	**Lot 1**	**Lot 2**	**Lot 3**	**Lot 4**
Transaminase ASAT (UI/I)	99	106, 33±7,62	124±3,56	112±4 ,18
Transaminase ALAT (UI/I)	81	85,67±4,5	97±8,6	88, 33±10,65
Phosphosphatase alcalines PAL (U/I)	377,9	411,5±9,77	558,33±4,43	463,03±10,41

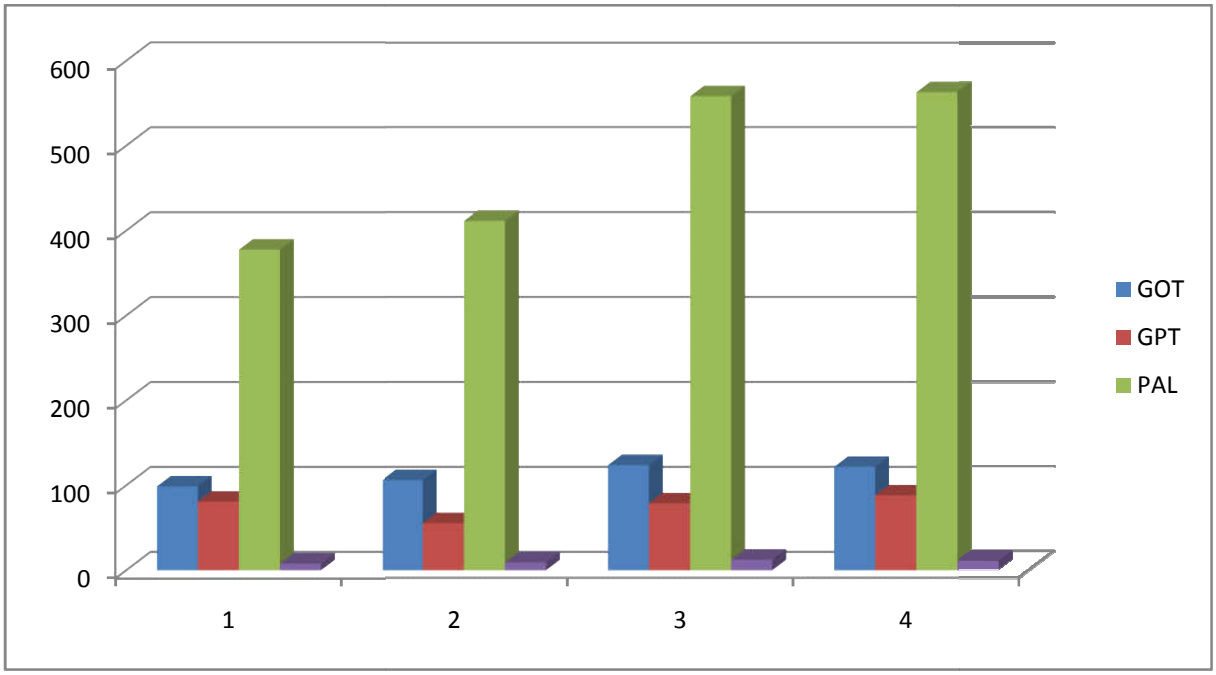


Figure 19 :présentation graphique de la variation Les résultats biochimiques obtenus **(ASAT,ALAT,PAL,BIL)** chez les rats témoins, les traités par *curcuma longa (* CL **300 mg /kg),** les traités par la RMP(**150 mg/kg**) et INH (**75 mg/kg**) et les traités par le complexe CL + INH/RMP .

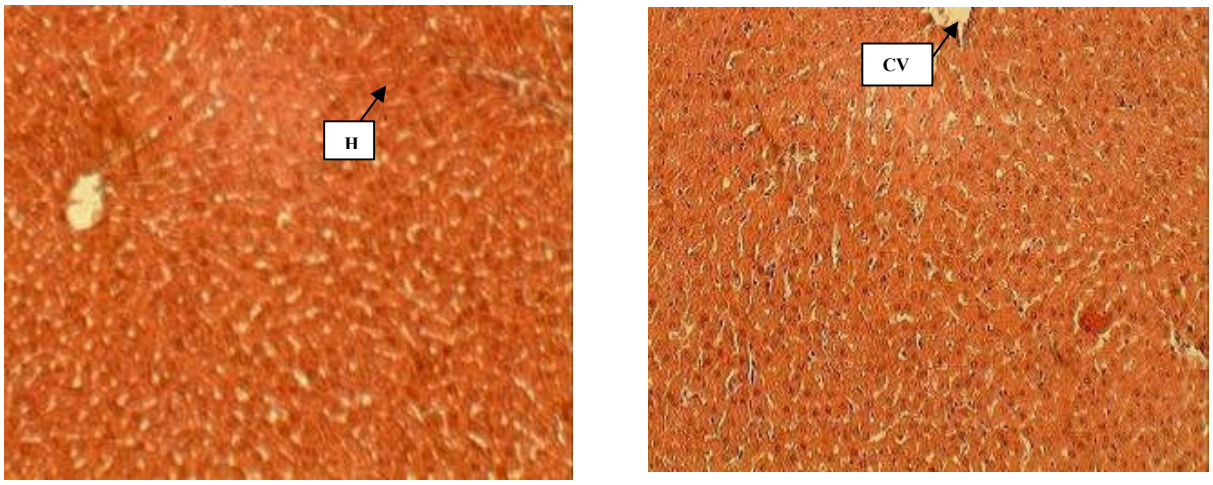
Concernant l'activité enzymatique , les résultats obtenus révèlent une augmentation de l'Aspartate Amino Transférase (ASAT), de l' Alanine Amino Transférase (ALAT) et de la Phosphatase Alcaline (PAL) chez le lot traité au INH/RMP par rapport au témoin

L'augmentation de ces enzymes indique une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du tissu vers le plasma due à l'altération de la perméabilité membranaire , ces résultats sont en accord avec les travaux de **(Yizhu Dong et al ; 2014)**

Chez les lots traités par INH/RMP et curcuma on note une diminution des activités enzymatiques ASAT ,ALAT,PAL par rapport au lot traité par INH/RMP.

Les paramètres de lots traités par le curcuma ne présentent aucun changement significatif par rapport aux témoins

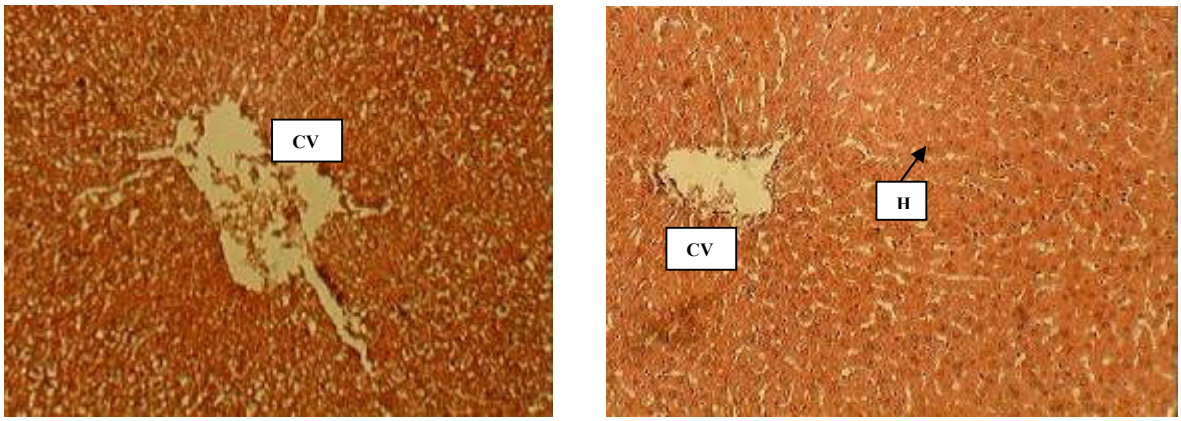
3.Résultats d'analyses histologiques



(A) **(B)**

Figure 20 : Coupes histologiques du foie de rat témoin (A), traité par curcuma longa (B)
Gr : x 400

H : Hépatocyte
CV : Veine centrolobulaire



(C) **(D)**

Figure 21 : Coupes histologiques du foie de rat traité au INH/RMP(C), traité au INH/RMP et par curcuma longa (D)
Gr : x 400

H : Hépatocyte
CV : Veine centrolobulaire

Les résultats obtenus du laboratoire ont été résumés comme suit :

Lot témoin : un parenchyme hépatique d'architecture lobulée , composé de travées hépatocytaires régulières et des espaces portes libres, un cytoplasme granuleux et préservé avec veine centrale clairement visible.

Chez **les lots traités par curcuma longa**, l'histologie du foie montre qu'il a une structure presque normale.

Pour **le Lot traité uniquement par les anti-tuberculeux (Izoniazide/Rifampicine) :** un parenchyme hépatique d'architecture conservée constitué d'hépatocytes volumineuses au cytoplasme clarifié réalisant un aspect « ballonisé »avec veine centrolobulaire dilatée , certaines d'entre elles sont nécrosées.

Il s'y ajoute un infiltrat inflammatoire polymorphe de siège portal et centrolobulaire. **(Meghna R Adhvaryu et al ;2007)**

Dans plusieurs organes le dommage des cellules est déterminé par la présence des certaines enzymes cytoplasmiques **(Yizhu Dong et al ; 2014)**. En outre, l'association INH/RMP a induit un sévère dommage hépatique caractérisé par la présence des débris cellulaires dans la veine centrale et une vacuolisation cytoplasmique **(Meghna R Adhvaryu et al ;2007)**

Alors que pour **le lot traité par la combinaison (Izoniazide/Rifampicine) et curcuma longa :** un parenchyme hépatique siège d'une discrète ballonisation hépatocytaire avec un infiltrat inflammatoire peu intense, des congestions vasculaires avec veine centrolobulaire dilatée ont été notées mais en général l'architecture semble intacte.

L'examen histologique des échantillons adressés en comparaison avec les échantillons témoins montre des lésions d'hépatite aigue d'origine médicamenteuse probable au niveau des échantillons ayant reçu une antibiothérapie antituberculeuse seule.

Ces lésions sont moins intenses au niveau des échantillons ayant reçu l'antibiothérapie avec *curcuma longa*

Conclusion

conclusion

Les résultats de cette étude démontrent l'effet protecteur du curcuma longa contre la toxicité du traitement antituberculeux isoniazide/rifampicine.

Cette toxicité a été évaluée par la perturbation du métabolisme biochimique hépatique et l'apparition d'importantes lésions histologiques du foie et qu'on peut résumer dans les points suivants :

- L'étude physiologique a démontré que l'association INH/RMP a induit un retard de croissance par rapport au lot témoin, signalant que la combinaison avec curcuma longa a de moindre effets sur le paramètre poids.
- Une perturbation du métabolisme biochimique , INH/RMP a induit une augmentation de l'activité enzymatique des marqueurs hépatiques, ASAT/ALAT/PAL, ces changements sont allégés par l'addition du Curcuma longa
- L'étude histologique montre que la toxicité du INH/RMP s'est manifestée par des atteintes tissulaires. En effet, les résultats illustrent un aspect ballonisé des hépatocytes et un infiltrat inflammatoire polymorphe accompagné de quelques hépatocytes nécrosés révélant des lésions d'hépatite aigue d'origine médicamenteuse.

  ces lésions sont moins intenses au niveau des échantillons ayant reçu l'association INH/RPM avec Curcuma longa.

  La combinaison INH/RMP et Curcuma longa a fait allégé le niveau de toxicité , nos résultats démontrent une action protectrice du Curcuma Longa sur le foie.

Perspectives

Perspectives

A l'avenir , il serait intéressant de :

- Etudier l'effet de curcuma longa sur la fonction rénale.

- Compléter cette recherche par une étude approfondie s'intéressant aux effets protectifs du curcuma longa contre le stress oxydatif induit par la toxicité médicamenteuse (INH/RPM).

- Apprécier les effets du traitement antituberculeux sur le système immunitaire et l'effet protecteur possible de la combinaison de curcuma longa.

Références bibliographiques

-A-

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. (2007) Bioavailability of curcumin: problems and promises .Mol Pharm, 4(6):807-18

Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M.(2007). Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management. Med Mal Infect. 37(5):253-61

Araujo C A C and Leon L L (2001). Biological activities of Curcuma longa L. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Riode Janeiro., 96: 723 - 728.

Arazola O., Bartsch P.(2010). Diagnostic et traitement de la tuberculaose. Manuel pratique. Recommandation destinées au corps médicinnal.fares.asbl : 32-45.

-B-

Botella H, Peyron P, Levillain F, Poincloux R, Poquet Y, Brandli I, Wang C, Tailleux L, Tilleul S. (2011). Mycobacterial p (1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. Cell.Host.Microbe.10(3) :248-59.

BedossaP. (1992). Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. Path. Biol.47(9) :879-885.

Benhamou JP. (1998). Hepatologie clinique. Flammarion, Paris : 566-597.

Bouchentouf R, El jastimiS, Benjelloun A. (2011).Hépatotoxicité des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. J. Afr. HépatGastro. 5(3): 168-173. –

-C-

Chattopadhyay J, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK.(2004). Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications.Curr Sci. 87:44–53.

-E-

El Ftouh M,Mouline S, Badsi A, M, EL Fassy F. (1998).Médicaments antituberculeux : effets secondaires et conduite à tenir. Médecine du Maghreb .N°67 : 36-39

.

Estelle Roy (2013) les plantes exotiques dans les cosmétiques: réel intérêt ou effet marketing ? , thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie

-F-

Favier A. (2003). Le stress oxydant. Actualité chimique (Nov-Déc) :108-115

-G-

Gassem H.(2015). Services de la Direction de Santé Publique : Célébration de la journée mondiale contre la Tuberculose.Guelam, 2010.

Grosset J (bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis) Rev part 11 mars 1990 40 (8) : 715 718

-H-

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. 2007. Oxidative stress. Rev. Med. Liege. 62(10) : 628-38

HAS. (2007). Tuberculose active. Guide – affection de longue durée.Haute Autorité de Santé, France : 18.

Hmamouche S,Nia L ,Amro S, Zaid K, Marc S.(2007).Hépatotoxicité aux antituberculeux. Rev. Mal.Resp. 24(1):111-115.

-J-

Jurg B, Berger C, Bodmer T, Egger J, Merlani G, HelblingP, Janssens J, Nadal D, NicodL. (2012). Manuel de la tuberculose. Office Fédérale De la Santé Publique (OFSP). Suisse : 80.

-K-

Kaplowitz N. (2004). Drug-induced liver injuryClin. Infect. Dis. 38(2):S44-48.

Kierszenbaum AL.(2006). Histologie et biologie cellulaire.De Boeck Supérieur, France : 56-58

-M-

Meghna R,Adhvaryu,Narsimha Reddy,Minoo H ,Parabia,2007. Effects of four Indian medicinal herbs of Isoniazid-rifampicine induced injury and immunosuppression in guinea pigs.3199/3205.

Meyssonnier V. (2012). Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Sante publique et épidémiologie. Universite Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. France: 30-45.

-O-

OMS. (2015). Organisation mondiale de la santé : Tuberculose, Aide-mémoire : 104

-P-

PerriotJ ,. Chambonnet E, Eschalier A. (2010). Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge.Rev.Mal.Resp. 28(4) : 542-555.

Perriot J, Chambonnet É, Eschalier A. (2011). Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge.Rev.Mal.Resp : 542-555.

Pharmacopée française 2009

-R-

Robert Koch. 1882. Centenary of the discovery of the tubercle bacillus

-S-

Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. (1997). Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects. Therapie; 52(4):251-70.

Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. (1998). Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects .*Therapie*.53 (4):315-39.

Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, Yamagishi F, Ueno K. (2011). Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. In Vivo. Sep-Oct; 25(5):803-12.

-T-

TeixeiraRLF, LopesMQ, SuffysPN,Santos AR.(2013). Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art.LicenseeInTech, USA: 107-125.

-V-

Van Vooren JS. (2010). Diagnostic et traitement de la tuberculose. FARES Bruxelles, Belgique: 54, 63, 89.

-Y-

Yizhu Dong, Jianchun Huang, Xing lin, Shijun zhangYang jiao,Tao liang 2006. Hepatoprotective effects of yulangsan polysacharide against isoniaside and rifampicin-induced liver injury in mice.201/106

-Z-

Zhang Y, Yew WW. (2009). Mécanismes de la résistance aux médicaments chez Mycobacteriumtuberculosis.J.Tuberc. Lung. Dis. 13(11) : 1320–1330

Sommaire

Introduction ……..…….1

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Tuberculose

1.Tuberculose……..…3

1.1.Historique……...…....3

1.2.Epidémiologie…….…...….3

1.3.Symptômes et diagnostic……...5

1.4.Traitement antituberculeux…….....6

1.4.1.Traitement de première ligne…….....6

1.4.1.1.Rifampicine……..7

1.4.1.2.Isoniazide……..7

1.4.2.Traitement de deuxième ligne……...8

1.4.3.Autres traitements pharmacologique……..……9

1.5.Pharmacocinétique de la RMP et de l'INH…….....9

1.5.1.Pharmacocinétique de la RMP …….9

1.5.2. Pharmacocinétique de l'INH…… ..…….. .10

Chapitre 02 :Le foi

2.Le foie …….....13

2.1.Anatomie ……13

2.2.Organisation histologique ……..……...….13

2.3. Fonctions hépatiques……...…16

2.4.. Mécanismes d'hépatotoxicité par l'INH et RMP……..……..16

2.4.1. Formation des métabolites toxiques…….…….....18

Sommaire

2.4.2 Stress oxydant ……18

4.2.3. Interactions médicamenteuses ……21

4.2.4. Réaction immunitaire……...21

Chapitre 03 : Curcuma (*Curcuma longa*)

3.Curcuma (*Curcuma longa*)……..……....22

3.1Origine…….22

3.2 Description botanique……..22

3.3. Composition……..23

3.4.Usage…….23

3.5 Propriétés pharmacologiques…….…..24

3.5.1 Activité anti-inflammatoire…….……..24

3.5.2 Activité antioxydante……..……..24

Matériels et méthodes

1.Matériel……. 25

1.1.Matériel non biologique ……25

1.2.Matériel biologique et conditions d'élevage…….25

2-Protocole expérimental…….25

3-Sacrifices et prélèvements de foie ……26

3-1 Prélèvement sanguin……..26

3.2.Prélèvement du foie……27

Sommaire

3.Techniques histologiques……29

- **Déshydratation……..…29**
- **Inclusion ……....29**
- **Coupes et coloration ……....29**

Résultats et discussions

1.Effet sur les paramètres pondéraux……..…….……31

2.Résultats d'analyses biochimiques hépatiques…….……32

3.Résultats d'analyses histologiques……..……34

Conclusion……...36

Perspectives…….37

Références bibliographiques

Annexes