

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Bbelkaid –Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la vie, des Sciences de la Terre et l'Univers
Département d'Ecologie et Environnement
Laboratoire de Physiopathologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition



**Mémoire vue de l'obtention du diplôme de Master en Ecologie et Environnement Option
: Toxicologie Industrielle et Environnementale**

Thème :

**Effet de la toxicité aigüe de la poudre sèche de la
parche de café sur les paramètres hépatiques
et le stress oxydant chez les rats Wistar**

Présenté par :

 **KARAOUZENE NIHED SELSSABIL**
 **LOKBANI NARIMEN**

Soutenu le : **11juin 2023**

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme .HASSANI ABDELLI IMEN. SAA .Université de Tlemcen

Examinatrice : Mme MEJDOUB AMEL MCA. Université de Tlemcen

Encadrant : Mme HADDAM NAHIDA .Professeur .Université de Tlemcen

Année universitaire 2022-2023

DÉDICACES

Je dédie ce travail...

A ma très chère mère

La prunelle de mes yeux, la femme qui a toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenu et qui trouve toujours les bons mots pour m'encouragé et me réconforté .Que Dieu le tout puissant te protège et te comble de santé et te procure une longue vie

A mon cher père

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être

A mes frères

« **Omar et Rihem** »

Leur soutien moral qui m'a accompagné pendant toute la période de ma préparation

A mon fiancé

Qui a toujours été à mes côtés, me conseiller et m'encouragé pour aller de l'avant

Je vous aime !

Merci à vous.

Nihed.



Dédicace

A la mémoire de mon grand-père ALLAL Mokhtar et ma grande mère CHIALI Fatima

Ce travail est dédié à mon grand père et ma grand mère, décédés trop tôt, qui m'ont toujours pousser et motiver dans mes études.

J'espère que là où ils sont, apprécient cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une petite fille qui a toujours priée pour le salut de leur âmes, puisse dieu, le tout puissant, les avoir en sa sainte miséricorde !

A ma chère maman

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma reconnaissance et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse dieu, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mon cher papa

Mon support dans la vie, qui m'a appris ma supporté et ma dirigé vers la gloire, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, vous avez toujours été près de moi, pour m'écouter, me soutenir, me suivre et m'encourager, que dieu vous garde et vous accorde santé, paix et bonheur et j'espère que vous trouvez dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour

A mes chers frères Ghouti, Arslan , Chakir et Moncef

La prunelle de mes yeux, merci énormément pour votre soutien plus que précieux, merci pour vos grands cœurs, toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi magique sans votre présence et votre amour.

A mon cher mari

Pour sa gentillesse, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et pour son sens du sacrifice et à qui je voudrais exprimer mes gratitudes, ma reconnaissance, mon respect et mon amour.

A mon binôme Mlle KARAOUZEN Nihed

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.



Remerciements

Nos profonds remerciements sont exprimés au bon Dieu, qui nous a donné volonté et courage pour pouvoir achever ce modeste travail.

Nos respects et remerciements vont à Madame HADDAM Nahida, professeur au département de biologie à l'université Abou Bekr BELKAID-Tlemcen, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et sa patience qu'elle trouve ici toutes nos reconnaissances.

On tient à remercier Mme Hassani .I pour avoir accepté de présider l'honorable jury.

On exprime également, nos remerciements à Mme Medjdoub.A , d'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à Mlle BENOUSSAR Nesrine et Mlle TAHIR Fatima Zohra pour leur aide, leur disponibilité, soutien, encouragements et leurs conseils précieux.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

On tenait à remercier chaleureusement toutes les personnes qui, de près ou de loin ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Et surtout à nos familles.

Sommaires

Dédicaces

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction générale2

Chapitre I : Généralités sur la parche de café

I.	Présentation du caféier	6
I.	1.Étymologie	7
I.	2. Historique	7
II.	Procédé industriel du traitement du café	8
	➤ procédé par voie sec	9
	➤ procédé par voie humide	10
	➤ procédé par voie semi-sec	11
III.	Composition du café.....	13
	1- La Caféine	14
	2- Les protéines, les glucides et les lipides	14
	3- 3-Les minéraux	15
	4- Les vitamines	15
	5- Les polyphénols	15
	6- Autres composants	16
IV.	Les déchets ou sous-produits de l'industrie du café	16
	1- Présentation de la parche	16
	2- Compositions de parche	17
	3- Utilisation de la parche de café	18
	a) Compost	18
	b) Fibres alimentaires	19
	c) Antioxydant.....	20

Chapitre II : Généralités sur la toxicité hépatique et le stress oxydant

Notions de toxicité	23
I.1. Définition de la toxicité.....	23
I.2. Les type de toxicité.....	23
I .2.1. Toxicité aigüe	24
I -2-1-1 La dose létale (DL50).....	25
I -2-2-Toxicité subaigüe	26
I -2-3- Toxicité subchronique	26
I -2-4- Toxicité chronique.....	27
I- 3- Comparaison entre la toxicité aiguë et chronique	27
I -4-Dose effet / dose réponse	27
I -4-1 La relation dose-effet.....	28
I -4-2 La relation dose-réponse.....	28
I -4-3 la relation entre la dose effet et la dose réponse	28
II- Le foie	29
II-1. Généralités sur le foie	29
II-2 .Hépatotoxicité.....	31
a) Les hépatotoxicités intrinsèques.....	32
i. Les hépatotoxicités idiosyncrasiques	33

ii.	Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique	33
iii.	Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immune	34
II.3.	Evaluation de l'hépatotoxicité	35
III	.Stress oxydant	36
III-1.	Définition	36
III -2.	Radicaux libre	38
III -2-1.	Définition.....	38
III -2-2.	Différents types de radicaux libres	38
a.	Les radicaux libres primaires (radicalaires)	38
b.	Les radicaux libres secondaires (non radicalaire)	38
c.	Les espèces actives de l'oxygène	38
III -2-3.	Sources des RL	39
III -2-3-1.	Sources endogène	40
III -2-3-2.	Sources exogènes	40
VI.	Principales cibles biologiques des espèces réactives oxygénées(EOA)	41
VI-1.	L'acide désoxyribonucléique ou ADN	41
VI-2.	Protéines	41
VI-3.	Lipides	42
V.	Système de défense antioxydant.....	42
V-1.	Antioxydant enzymatique	42
a.	Les superoxydes dismutases (SOD).....	42
b.	La glutathion peroxydase (GSH-Px)	43
c.	La glutathion réductase (GR)	43
d.	La catalase (CAT)	43
V-2.	Antioxydant non enzymatique	44
a.	Le glutathion réduit (GSH).....	44
b.	Les caroténoïdes	44
c.	La vitamine C	45
d.	La vitamine E.....	45

Chapitre III : Matériels et méthodes

Objectif	47
But de l'étude	47
I. Matériels et méthodes	47
1-matériel végétal.....	47
2-population étudiée	48
3-les appareils	49
4-les réactifs	50
5-autres	50
II. La dissection de l'animal.....	51
III. Préparation des lysats tissulaire.....	52
IV. Dosage des paramètres de stress	53
1- Dosage du Glutathion réduit (GSH).....	53
2- Dosage des protéines carbonylées	53
3- Dosage du l'anion superoxyde (- O 2 °).....	53
4- Dosage du peroxyde nitrite (ONOO-).....	53
1. Dosage des paramètres biochimiques	54
2. l'alanine aminotransférase (ALAT)	54
3. l'aspartate aminotransférase (ASAT).....	54
V. analyses statistiques.....	54

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1.Résultats.	57
IV.1.1.Évaluation de la toxicité aigüe	57

IV.1.1.1. Comportement des animaux et signes de toxicité.....	57
IV.1.2. Évolution pondérale	58
IV.1.3. Etude des paramètres biochimiques	60
IV.1.4. Etude des paramètres du stress oxydant	61
IV.2. Discussion.....	66
Conclusion et perspectives	70
Références bibliographiques.....	73

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Liste des figures

<i>Figure 1:</i> Coupe transversale d'une cerise de café avec ses différentes couches.....	6
<i>Figure 2:</i> Exemple d'une culture de caféier.....	7
<i>Figure 3:</i> la production du café dans le monde.....	8
<i>Figure 4:</i> Séchage du café.....	10
<i>Figure 5:</i> Grains de café verts décortiqués.	12
<i>Figure 6:</i> Les trois différentes méthodes de traitement des baies de café,.....	13
<i>Figure 7:</i> Molécule de la caféine.....	14
<i>Figure 8:</i> position du foie.....	29
<i>Figure 9:</i> Organisation structurale et histologique du foie.....	30
<i>Figure 10:</i> Classification des hépatotoxicités par mécanisme d'action.....	31
<i>Figure 11:</i> Phases de détoxification des xénobiotiques.	34
<i>Figure 12:</i> Déséquilibre Antioxydant /Oxydant.....	36
<i>Figure 13:</i> L'Origine des radicaux libre -	39
<i>Figure 14:</i> la parche	46
<i>Figure 15:</i> les rats Wistar	47
<i>Figure 16:</i> Moulinex	48
<i>Figure 17:</i> spectrophotomètre	48
<i>Figure 18:</i> centrifugeuse	48
<i>Figure 19:</i> ultrasons	48
<i>Figure 20:</i> Vortex.....	49
<i>Figure 21:</i> Bain marie	49
<i>Figure 22:</i> la micropipette 500 µl	49
<i>Figure 23:</i> les embouts.....	49
<i>Figure 24:</i> la micropipette 1000 µl	50
<i>Figure 25:</i> la balance.....	50
<i>Figure 26:</i> Le foie obtenu	50
<i>Figure 27:</i> La dissection	50
<i>Figure 28:</i> les homogénats	51
<i>Figure 29:</i> variation du poids corporel des rats femelles	58
<i>Figure 30:</i> variation du poids corporel des rats mâles	58
<i>Figure 31:</i> dosage de l'ALAT et ASAT des différents lots mâles.....	59

*Figure 32: dosage de l'ALAT et ASAT des différents lots femelles.....***Erreur ! Signet non défini.**

Figure 33: dosage du GSH et Protéines carbonylées des différents lots mâles 60

Figure 34: dosage du Peroxynérite et anion superoxyde des différents lots mâles 62

*Figure 35: dosage du GSH et Protéines carbonylées des différents lots femelles.....***65Erreur ! Signet non défini.**

Figure 36: dosage du peroxyneérite et anion superoxyde carbonylées des différents lots femelles 64

Liste des tableaux

<i>Tableau 1:</i> Composition chimique des coques de café (% base sèche)	17
<i>Tableau 2:</i> Quantités d'éléments fertilisants apportés par hectare (en kg).....	19
<i>Tableau 3:</i> Formes d'intoxication	Erreur ! Signet non défini.
<i>Tableau 4:</i> Comparaison entre l'exposition aiguë et chronique	Erreur ! Signet non défini.
<i>Tableau 5:</i> Classification des produits chimiques selon leurs toxicités	26
<i>Tableau 6:</i> les différents radicalaires impliquées dans le stress oxydant	38
<i>Tableau 7:</i> Mortalité après une dose unique de la poudre sèche de la parche de café.	56
<i>Tableau 8:</i> Évaluation des comportements et symptômes des rates lors de l'étude de la toxicité aiguë	57

Liste des abréviations

BHT : Hydroxytoluène butylé

TBHQ : Tertbutyl hydroquinone

DL50 : Dose létale moyenne

EPA : Environmental Protection Agency

ALT : L'alanine aminotransferase

AST : L'aspartate aminotransferase

SGOT : Sérum glutamo-oxalacétique transaminase

PAL : phosphatase alcaline

RL : Radical Libre

ROS : Reactive Oxygen Species

AGPI : Acide gras Poly-Insaturés

SOD : Superoxyde Dismutase

GSH- PX : La Glutathion Peroxydase

CAT : la Catalase

ERO : Espece Reactive de l'Oxygene

EOA : Espece Oxygénées Activé

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

GSH : glutathion.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

ONOOH :peroxynitrite

ADN : acide desoxyribonucléique

ERA : Espece réactive d'azote.

pH : potentiel d'hydrogène.

% : pourcentage

UV : ultras violets

Introduction générale

Le café est l'une des boissons les plus populaires et les plus consommées par les différentes tranches d'âges dans le monde entier. En effet, elle est appréciée pour son goût savoureux, sa chaleur réconfortante et surtout pour ses vertus stimulantes. Cette boisson a pris diverses formes de présentation pour devenir une véritable industrie et une denrée alimentaire de base, dont le commerce international se chiffre en milliards de dollars.

Le café est reconnu depuis longtemps comme un bon stimulant du corps et de l'activité cérébrale en raison de sa teneur en caféine. De nombreuses études scientifiques ont montré qu'il améliore la performance mentale, améliore la performance physique, réduit la sensation de fatigue et peut agir favorablement dans la régulation de la prise de poids grâce à son effet satiétogène. (**Khalid , 2010**). Cependant, la forte demande de ce produit et son industrie florissante, génère une quantité très importante de déchets agroalimentaire ; tels que le marc de café, la parche et la pellicule. Ces déchets sont considérés comme une nuisance pour l'environnement et un danger sur les pays producteurs de café (**Beressani,1978**).

Les différentes activités de l'industrie agroalimentaire sont génératrices d'énormes quantités de sous-produits et de déchets ; ces derniers ont un impact au niveau environnemental, social et économique (**GIROTTO , 2015**). La valorisation des déchets agroalimentaires vise à donner une seconde vie à ces déchets en les transformant en produits utiles, cela permet de réduire la quantité de déchets envoyés en décharge, de limiter les émissions de gaz à effet de serre. Pour lutter contre ce phénomène de pollution de notre environnement, plusieurs travaux de recherches ont été réalisés sur l'étude des déchets de café. Cependant la parche de café est le sous-produit le moins étudié (**Benitez , 2019**).

La parche est un endocarpe de baie de café, cette enveloppe dure est un ensemble de plusieurs couches de cellules jaunâtres et de parois épaisses, très allongées et placées dans différentes directions. On peut trouver encore dans la composition de la parche de café (40 à 49) % d' α -cellulose, (25 à 32) % d'hémicelluloses, (33 à 35) % de lignine et (0,5 à 1) % de cendre (**Aguilera ,2019**). Selon plusieurs chercheurs, la parche de café peut être exploitée dans divers domaines, cela grâce à la richesse de ses composants. Selon **Moukam et Tchato (1986)**, la parche de café peut être utilisée dans l'agriculture pour l'amendement des sols ou la fertilisation des cultures. De plus (**Pino et Godefroy, 1973**), affirme que la parche de café est considérée comme un engrais possédant un effet très bénéfique sur les éléments fertilisants du sol ainsi que sur les rendements en fruits et légumes, ce dernier confirme également que ce composant peut enrichir les caractéristiques chimiques du sol et améliorer les niveaux des

composés minéraux de sol .Les résidus agricoles tels que la parche de café sont considérés comme une grandes sources de fibres alimentaires, telle que la cellulose, les hémicelluloses, la lignine, la pectine, les gommes et les polysaccharides ,(Figuerola, 2005). Ces fibres ont des avantages sur la santé tels que la réduction du risque de diabète, d'obésité et de maladies cardiaques. Une hypothèse a été mise par beaucoup de chercheurs ,de trouver un ou plusieurs composants biologiquement actifs dans les enveloppes (parche) de café qui servent comme un antioxydant naturel tel que les polyphénols (Pandey,2000), pour remplacer les antioxydants synthétiques très utilisés dans les domaines agroalimentaire , pharmaceutique et cosmétique. En plus des polyphénols, tanins et flavonoïdes qu'elle contient la parche de café, contient aussi de la caféine (Pandey ,2000). Dans certaines publications, la caféine est considérée aussi comme un antioxydant (Azam, 2004) ; (Yashin, 2013). Ces antioxydants naturels jouent un rôle très important dans l'organisme, Ces composés peuvent être utilisés pour améliorer la santé humaine en prévenant le stress oxydatif qui est à son tour responsable de plusieurs maladies telle que le cancer, les maladies dégénératives, neurodégénératives, et les maladies cardiovasculaires.

De plus, Etant donné les quantités élevées générées des coques de café couplées à leur disponibilité et à leur faible coût tout au long de la saison de récolte et de transformation, plusieurs études ont évalué leur utilisation comme complément alimentaire pour les bovins, les porcs, les poissons, les moutons, les poulets et les chevaux (Olivera, 2009). Selon (Matos, 2008) ,les coques et la pulpe de café sont riches en potassium (~ 40 g . kg-1) et autres éléments minéraux, ce qui a suscité quelques études sur l'application de ces résidus solides comme engrais organiques sans aucun traitement ou après compostage.

Par contre la toxicité de la parche est un sujet d'actualité en cours de recherche. C'est dans ce contexte la que cette étude a été entamée et à travers laquelle, on essaiera de répondre à la problématique suivante :

« De nos jours, le monde a connu une augmentation effrayante des maladies tel que le cancer, l'infertilité, les maladies neurodegeneratives....et surtout l'apparition de nouvelle pathologies qui n'existaient pas auparavant, cela est la conséquence des produits chimiques utilisés dans tous les domaines (agroalimentaire comme les additifs alimentaires, le cosmétique...ext) , ces substances chimiques provoquent généralement des altérations malheureusement irréversible .Face à cette situation angoissante, **est-ce possible que la parche**

de café soit une alternative naturelle qui remplace ces poisons dans nos produits de tous les jours y compris le domaine d'agriculture, pour diminuer les problèmes de santé ? »

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer les effets de la toxicité aigüe de la poudre sèche de la parche de café sur les paramètres hépatiques et le stress oxydatif chez les rats AlbinosWistar pour définir les doses sans effets observables.

Ce travail comporte cinq chapitres :

- ❖ Généralité sur la parche de café.
- ❖ Généralité sur la toxicité hépatique et le stress oxydant.
- ❖ Matériels et méthodes.
- ❖ Résultats et discussion.
- ❖ Conclusion et perspective.

Chapitre I : Généralités sur la parche de café

I. Présentation du caféier

Le caféier est un arbuste tropical cultivé pour ses drupes contenant les graines de café. Il appartient au genre *Coffea* et à la famille des *Rubiaceae*, possède des feuilles blanches simples de petite taille, tubuleuses et régulières portant par une courte tige. La floraison des caféiers de la même zone se produisent au même moment. Généralement, il pousse dans les zones inter tropicales. Il prend un aspect boissonnant, d'une hauteur de 5 à 12 mètres selon l'espèce ; il est taillé à environ 3 mètres. Sa durée de vie est généralement de 20 à 50 ans. Leurs fruits changent de couleurs parfois rouge ou violet jusqu'à devenir jaune et brun à maturité, contiennent deux noyaux minces ayant une face aplatie, semblables à des cerises (d'où leur appellation cerises de café) (Justin koffi, 2007).

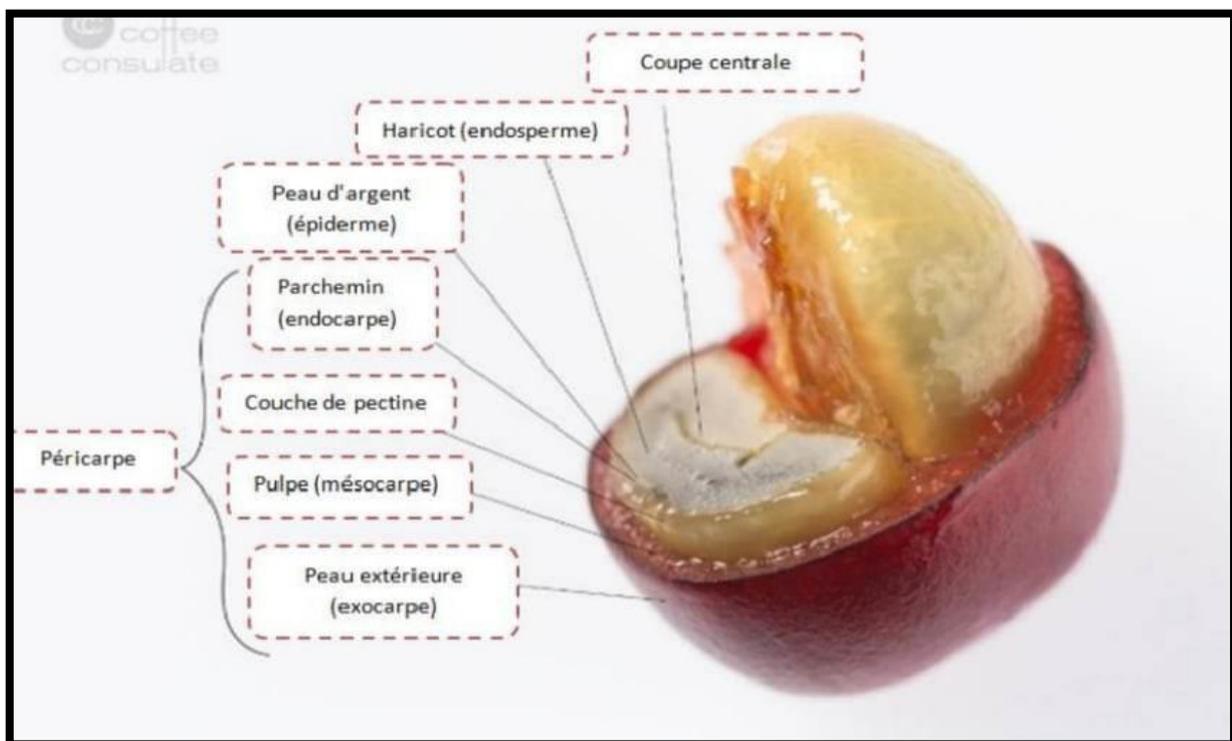


Figure 1: Coupe transversale d'une cerise de café avec ses différentes couches (Klingel, 2020)

Parmi les 80 espèces de variétés de caféier, seules deux espèces principales sont généralement utilisées et commercialisées, il s'agit de *Coffea arabica* (Arabica) et *Coffea canéphora* (Robusta).

Généralement, l'Arabica est cultivé dans les zones inter tropicales alors que, Robusta préfère les régions chaudes et humides (Farah , 2006).



Figure 2: Exemple d'une culture de caféier (*Coffea arabica*. Dorling, 2005)

I. 1.Étymologie

Le café tire son nom du mot arabe 'Qahwah' qui signifie vin (dénomination d'une boisson fermentée réalisée à partir de feuilles de café, de miel et d'eau), ensuite en turc nominalisé en 'qahve' puis "cavée" en italien. En France, le caféier est apparu sous le nom de 'café' en 1600 (Khalid ,2010).

I. 2. Historique

Le caféier est d'origine d'Éthiopie, il est raconté selon un nombre de légendes qui circulent concernant la découverte des effets du fruit du caféier sur les chèvres d'un berger kaldi, qui, un jour remarqua une excitation particulière de ses chèvres après l'ingestion de baies. Etonné, et par curiosité, il gouta lui aussi ces fruits et devenu, a son tour agité que son troupeau. Ramenant ces baies au village, il les fit tester aux habitants et l'effet stimulant de ces fruits leur permit à tous de rester éveillés pendant de longues heures (Vantal, 1999).

La diffusion de la culture et les plantations du café commencent vers XII ème siècle du Yémen, il est appelé Khawah (Michelle , 2013).

A partir du 16ème siècle, sa consommation s'est propagé dans le monde musulman, commençant d'abord par l'Arabie Saoudite (la Mecque) puis s'introduit en perse puis en

Égypte, en Afrique du Nord, en Syrie et en Turquie. A cette époque, le café restait encore inconnu en Europe. En 1600, le café fit son apparition en Europe où s'ouvrent de nombreuses maisons de café, à partir de cette époque le café est devenu une boisson courante en Europe et sa popularité n'a fait que croître par la suite.

Aujourd'hui, presque toute la production de café provient d'Amérique Centrale, du Brésil et des zones tropicales d'Amérique du sud et de façon très confidentielle. Il se consomme sous des formes très variées, que ce soit le café filtre classique, l'expresso, le café au lait ou des variétés plus exotiques, est devient donc le plus consommé après l'eau et le thé (FAO, 2008).



Figure 3: la production du café dans le monde (focus,Deutscher,Kaffeeverband,2006)

II. Procédé industriel du traitement du café

Les cerises de café sont les fruits crus du caféier (Mussatto , 2011), de couleur verte au début et après maturité elles deviennent rouge foncé (Esquivé , 2012). Les cerises de café sont formées de 26% de la graine propre, entourée de 6 à 10% de la parche et recouverte de 68 % d'une couche extérieure appelée pulpe (Wondemagegnehu,2019).

Le processus de récolte des graines de café de qualité supérieure ne se fait que lorsque tous les fruits atteignent le stade de maturation parfaite, dans la réalité cela est rarement obtenu. En générale les fruits mûrs sont mélangés a des fruits trop mure et a des fruits immatures (Gemechu ,2020).

Les graines de café qui sont entre nos mains ont subis avant, un traitement pour se débarrasser des différentes couches de couvertures de manière la plus efficace pour obtenir une graine libre de tous ses déchets (**Clarke,1985**).

La transformation est un processus important de l'industrie de café qui représente l'une des grandes industries alimentaires à travers le monde. Les étapes générales de la transformation des cerises de café sont présentées par trois procédés de traitement par voie sèche , par voie humide et par voie semi sec , qui consiste à faire enlever tous les déchets et les impuretés (**Oliveira ,2021**).

➤ Procédé par voie sec :

L'objectif principal du processus de séchage c'est de faire évaporer les quantités d'eau stockés dans le produit pour éviter la réaction des champignons et des bactéries. D'une manière générale le séchage vas réduire le volume du produit ce qui permet d'allonger la durée de conservation et réduire l'espace de stockage (**Phitakwinai , 2019**).

Cette opération est réalisée dans les pays ensoleillé, à température élevée (**Kleinwächter ,2015**). Le traitement consiste à placé la cerise sur une surface ensoleillée a l'air libre, après la séparation des impuretés par tamisage .Il s'agit d'une opération de travail simple et peu couteuse (**Ghosh , 2014**). (*figure0 4*)

D'après (**Ameyu ,2017**) les cerises récoltées vont subir un traitement par voie sèche sur : Un sol nu cimenté (plateforme en béton), un terrain recouvert de feuille en plastique et de grillage. Le séchage se pratique à l'air libre et au soleil jusqu'à diminution du taux d'humidité à 12% (**Ghosh ,.2014**). cette opération dure environ 10 à 25 jours, selon les conditions météorologiques (**Sakwari,2013**).

Les fruits de café sont enfin prêtent à être décortiqué, néanmoins si les fruits séchés vont être placé dans des silos pendant quelque mois avant le décorticage le produit final peut être de meilleur qualité (**Alves , 2017**).

Quand les conditions métrologiques sont défavorable, il est nécessaire de faire appel à une autre technique de séchage , c'est un séchage artificiel plus couteux et plus compliqués en technologie que les moyens naturels (**HEMIS Mohamed, 2010**).



Figure 4: Séchage du café. Photo prise par Dr Louis Ban-Koff (Huch, 2015)

➤ Procédé par voie humide :

Pour avoir une meilleure qualité, dans cette opération le traitement nécessite l'utilisation d'une grande quantité d'eau et un matériel mécanique spécial.

Cette méthode est donc considérée comme un moyen de traitement plus efficace et plus coûteux que la première par voie sèche (Ijanu, 2020). Le travail est effectué pendant plusieurs étapes qui envisage à enlever l'exocarpe et le mésocarpe mécaniquement avant l'endocarpe la parche de café (Von Enden, 2002).

Les étapes de cette opération sont les suivantes :

Le triage : après la réception des cerises de café récoltées, ces fruits doivent être mis dans un bac rempli d'eau pour but d'éliminer un certain nombre de cerises partiellement séchées et immatures ainsi que des pierres, du sable des feuilles et des branchettes en laissant que les cerises de café mure (Von Enden, 2002). Dépulpage : Le sous-produit qui correspond à un mélange de peau extérieur et de la couche de pulpe, peut être séparé de la graine parcheminée par dépulpage dans l'eau (Oliveira, 2021) Cette opération est faite par action mécanique qui envisage à enlever la pulpe formée de mésocarpe et d'exocarpe (VonEnden, 2002). Le travail se déroule dans une machine qui presse les cerises de café entre deux surfaces l'une fixe et l'autre mobile, la chair et la peau sont séparées des grains de café recouverts de leurs parche

afin d'obtenir du café en parche. Les grains dépulvés passent ensuite sur des tamis vibrants pour séparer les cerises non parfaitement dépulvées, les morceaux de pulpes et des impuretés par action manuelle. Les grains dépulvés sont mis ensuite dans des grandes cuves remplies d'eau pour une séparation par flottation. Il reste de la pulpe et de mucilage sur la parche des grains qui doivent être éliminés (grain de café).

Fermentation : L'opération vise à faire fermenter la couche de mucilage qui est attachée sur la parche par des micro-organismes dans un délai déterminé selon l'emplacement géographique (Altitude) et la température du milieu. Les grains dépulvés sont placés dans des cuves de fermentation où le mucilage est dégradé par action des enzymes jusqu'à élimination (**Ijanu, 2020**). A la fin de la fermentation la parche qui enveloppe les grains perd sa consistance visqueuse et devient râpeux au toucher (grain de café).

Lavage : Le lavage vient après la fermentation. Le but de cette opération est d'éliminer toute trace de mucilage car tout résidu de ce dernier pourrait affecter la qualité du produit final (**Ijanu, 2020**).

ce processus consiste à faire évacuer le produit vers des bassines remplies d'eau propre pour qu'il soit rincé.

Séchage : Après le lavage, le café en parche humide doit être séché et faire en sorte que le taux d'humidité soit à 10% afin d'éviter le craquage pour garantir la stabilité (**Ghosh, 2014**).

Décorticage : Pendant la période de séchage, on élimine toute impureté et les corps étrangers comme les pierres par exemple. La graine est décortiquée afin d'enlever le péricarpe.

Cette opération peut être effectuée à la main ou dans une machine mécanique à décortiquer (**Ghosh, et Venkatachalapathy, 2014**).

- **Procédé par voie semi sec :**

Appelé aussi procédé "semi-lavé", c'est une combinaison des deux méthodes sec et humide. Cette méthode consiste à laver et à sélectionner les fruits dans des cuves de flottation, suivi d'un dépulpage, mais à l'exclusion de l'étape de fermentation. Ensuite, il reste le café dépulvé, qui contient le mucilage peut être directement séché. Ce procédé a été utilisé en Afrique centrale et au Brésil pour produire le "café dépulvé naturel" (Alves, 2017) . Après un traitement sec, humide ou semi-sec, les grains sont décortiqués, ce qui élimine le péricarpe dur, le mucilage restant ou la peau de parche pour Valorisation biotechnologiques de la parche de café pour obtenir des grains de café verts (figure05). Par conséquent, la cosse et la pulpe sont les principaux sous-produits de la transformation du café. La pulpe subit une fermentation microbienne intense et présente certainement des différences chimiques remarquables par rapport à la coque, bien qu'un certain degré de fermentation puisse également se produire un séchage naturel. L'exocarpe, le mésocarpe et l'endocarpe représentent 60% de la masse de fruits séchés. Par conséquent, un volume considérable de cosse est produit lorsque le fruit du café est transformé (Mazzafera, 2002) .



Figure 5: Grains de café verts décortiqués. Photo prise par Dr Louis Ban-Koffi (Huch, 2015).

Pour résumer :

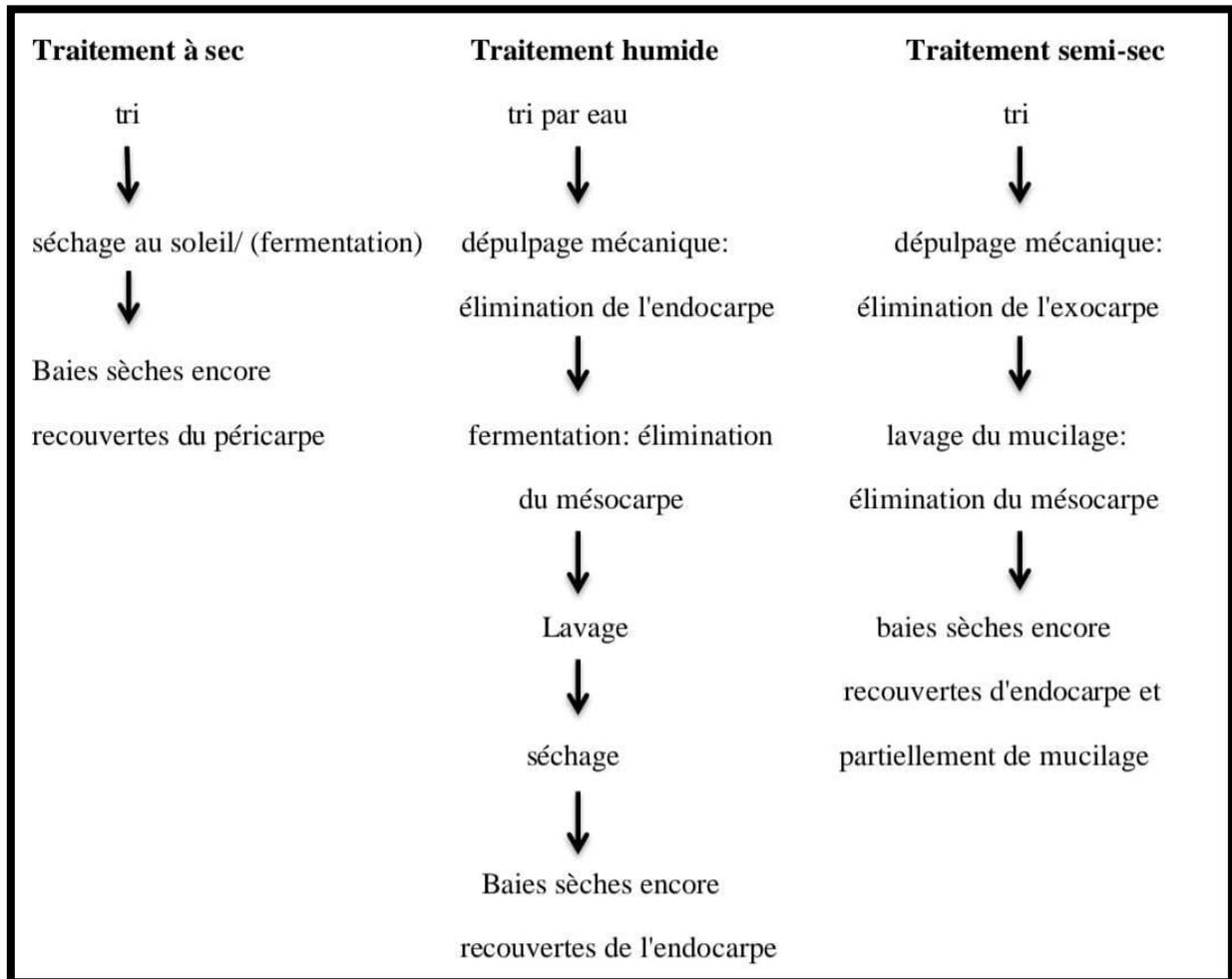


Figure 6: Les trois différentes méthodes de traitement des baies de café : traitement à sec, humide et semi-sec (Huch, 2015)

III. Composition du café

Le café est une boisson très bourré en substances biologiquement actives. Sa composition dépend de plusieurs facteur, tel que : l'espèce, de la variété, des, des méthodes de culture, du degré de maturation, conditions climatiques, des baies, des procédés de préparation et de traitement industriel des grains de café (Michelle, 2003). Parmi ces substances :

1- La Caféine : La caféine est une base purique des méthylxanthines. Elle est présente également dans de nombreuses espèces végétales telles que : le cacao, le cola, les feuilles de thé. Elle est présente naturellement dans les grains de café et plus exactement dans la pulpe de café à une concentration d'environ 1,3% de poids sec (**Pandey, 2000**).

Selon (**Kumar et al., 1995 ; Almeida et al., (2012)**), la caféine est un alcaloïde ayant des propriétés pharmacologiques grâce à son effet stimulant et leur activités antibactériennes et antifongiques (La caféine possède un goût amer mais ne représente que 10% de l'amertume totale du café (**Chabaud, 2010**).

Les méthodes de préparation du café influencent sur sa teneur en caféine (**Mccusker , 2006**).

La caféine est le composant le plus connu des grains de café. En café Arabica cru, la caféine peut être trouvée dans des valeurs variables entre 0,8 % et 1,4 %, tandis que pour le Robusta variété, ces valeurs varient entre 1,7 % et 4,0 % (**Belitz , 2009**)

La caféine est une molécule largement consommée à travers le monde et ses effets sur les conséquences de la fatigue et du manque de sommeil sont démontrés. Ses effets sont malheureusement limités en puissance et en durée lorsqu'elle est prise sous forme de boisson . La caféine consommée à forte dose, au-delà de 600 mg par jour, expose à des effets indésirables gênants cardiovasculaires ou neurologiques (palpitation, tachycardie,tremblements des extrémités).(**Grasa, 2013**)

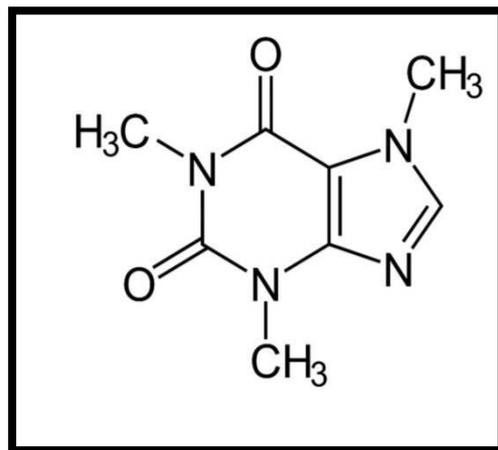


Figure 7: Molécule de la caféine
(**BONNIN, 2016**)

2-Les protéines, les glucides et les lipides : Les glucides représentant environ 50% de la matière sèche du café, ils sont subdivisés en deux groupes : les glucides solubles, parmi eux, les

monosaccharides sous forme de mannose 45% suivi de galactose, 25% et en dernier lieu le glucose, 17% ainsi que les oligosaccharides et les polysaccharides du type lignine en 2%. S'ajoute les glucides insolubles des parois végétales et sont représentés principalement par : l'hémicellulose et le holocellulose. Lors de la torréfaction les glucides généralement participant à la réaction de Milliard (**Oostervald , 2003**). Les protéines avec une estimation entre 8% à 13 % de la composition de la matière sèche des grains de café vert. Histologiquement, les lipides sont localisés dans deux compartiments différents du grain de café à l'intérieur de l'endosperme (huile de café) et sur la face externe où ils rentrent dans la composition de cire (**Debry, 1993**).

3-Les minéraux : Les minéraux comprennent potassium, magnésium, calcium, sodium, fer, manganèse, rubidium, zinc, cuivre, strontium, chrome, vanadium, baryum, nickel, cobalt, plomb, molybdène, titane, et cadmium. (**Belitz , 2009; Grembecka, 2007; Santos et Oliveira, 2001**). Ces derniers sont exprimés en pourcentages de la matière sèche, dont le principal est le potassium (1,63 - 2%), suivi du magnésium (0,16 - 0,31%), des sulfates (0,13%), du calcium (0,07 - 0,035%) et du phosphate (0,13 - 0,22%). Les graines renferment aussi le fer, le zinc, le silicium, l'aluminium et le cuivre sous forme de traces. La majorité des minéraux sont hydrosolubles et qui peuvent passer en boisson lors de la préparation (**Bastian,2006**)

4-Les vitamines : Selon (**Scalbert, 2009**), une tasse de café de 250 ml peut contenir de nombreux éléments nutritifs dont les vitamines, certains sont dégradées lors de la torréfaction comme les vitamines B1 et C, le reste est exprimé en mg /ml : 400 à 1200 mg de vitamine B3, 2 mg de vitamine B2, 80 mg de B5 et 0,6 mg de B6.

5-Les polyphénols : Les polyphénol appelé aussi composés phénoliques remplace l'ancien terme de tanin végétal (**Sarni, 2006**). Sont des métabolites secondaires. Ils ont un rôle primordiale , celui de la protection des plantes contre les bio- agresseurs extérieurs tels que les agents pathogènes (**Scalbert , 2005**).

Généralement, les polyphénols sont présents dans le thé, le raisin, l'huile d'olive, le café, le chocolat, et autres fruits et légumes (**Parisi, 2014**). Le café est la première source en polyphénols (36,9 %), avant le thé (33,6 %), le chocolat (10,4 %) et les fruits et légumes (7,4 %). (**Natella et Scaccini, 2001**).

Grace à leur structure chimique , les polyphenols possèdent une multitude d'activités biologiques. Ils possèdent des propriétés antiprolifératives, antivirales et immunostimulantes. Ils sont aussi considérés comme des antioxydants qui protègent les cellules de l'organisme

contre le stress oxydatif. Ils sont impliqués dans la prévention de nombreuses maladies telles que : les maladies chroniques et neurodégénératives, l'athérosclérose, les maladies vasculaires, le diabète type II, le cancer, l'Alzheimer, le Parkinson. De même, les polyphénols jouent un rôle de modulateur sur certaines enzymes et leurs activités. (Li ,2014).

Parmi toutes les substances cités qui sont présentes dans la composition chimique du café, seule la caféine est thermostable, c'est-à-dire qu'elle n'est pas détruite par une torréfaction excessive. (Ginz ,2000; Lima 2003; Rawel et Kulling ,2007; Trugo 2003; Trugo et Macrae 1984).

6- Autres composants : Le caféier renferme aussi d'autres composés actifs tels que : les mélanoidines, les alcools, les diterpènes et les polyphénols (l'acide chlorogénique, caféique quinique, connus pour leurs effets anti oxydants qui peuvent lutter contre le stress oxydatif (Nordqvist, 2016).

IV. déchets ou sous-produits de l'industrie du café

Le café est le produit le plus consommé à travers le monde après le pétrole. Selon l'organisation internationale du café (Wondemagegnehu ,2019)

Chaque année, la consommation et la production du café augmente et donc, la production de résidus du café augmente aussi (Kondamudi , 2008). la parche, la pellicule argenté et le marc de café en derrière lieu sont les déchets de l'industrie de l'agriculture et de production du café (Bressani, 1978).

1. Présentation de la parche :

Parche, Parchemin ou endocarpe, c'est la partie qui sort de coquille et enveloppe les fèves de café (grains de café qui sont présentés dans les cerises) à l'intérieur du fruit (Justin Koffi, 2007). Cette dernière est formée de tissu fibreux ligneux avec des parois secondaires d'environ 110 à 150 µm d'épaisseur, dure et résistante qui recouvre et protège les deux hémisphères de la graine de café et agit comme une barrière physique qui limite la diffusion de certaines substances et de certain composé biochimique de péricarpe, exocarpe, mésocarpe et d'autre tissu (Iriundo-DeHondet,2019), (Ghosh&Venkatachalapathy,2014). Elle est dure, mince et possède une texture scléreuse, généralement elle est enrobée par une partie très visqueuse appelée le mucilage ou pulpe .(Justin Koffi, 2007).

La parche du café est considéré comme un déchet solide généré par le traitement du café. (Nadim et Célia,2004).

2. Compositions de parche :

(Ferraz, 2009) et ces collaborateurs ont étudié la biomasse de l'enveloppe du café. Ils ont indiqué que les coques de café présentait 23,08% de cellulose, composée de 20,76% de glucose et de 1,83% de cellobiose ; 23,85% d'hémicellulose, avec 13,56% de xylose, 5,23% d'arabinose 2,56% d'acide ofacétique, 1,95% d'acide glucuronique ; 28,28% de lignine totale, et 0,71% de cendres. Certains composés dérivés de la décomposition du sucre, tels que l'hydroxyméthylfurfural et le furfural, se sont formés.

Selon Littardi (2021) La parche de café est un constituant riche en fibre alimentaire ($64,3 \pm 3,2$ g/100 g), suivie de protéines ($17,4 \pm 2,1$ g/100 g), de cendres($6,3 \pm 1,7$ g/100 g) et de lipides ($4,1 \pm 0,3$ g/100 g) avec une teneur en humidité de ($7,9 \pm 1,6$ g/100 g), tandis que le pH de la parche de café était d'environ ($6,6 \pm 0,2$).Ce dernier travail a montré que la parche de café était riche en fibres alimentaires et faible en matières grasses.

Il est suggéré que la parche de café est composée de (α -) cellulose (40-49%), d'hémicellulose (25-32%), de lignine (33-35%) et de cendres (0,5-1%°) (Esquivel, 2012). Il est rapporté que 24,5% de cellulose, 29,7% d'hémicelluloses, 23,7% de lignine et 6,2% de cendres sont inclut dans les coques de café (Murthy, 2012) .

D'après (Gouvea, 2009), la composition approximative des coques de café utilisées dans leur étude a été déterminée comme suit : 15,0% d'humidité, 5,4% de cendres, 7,0% de protéines, 0,3% de lipides et 72,3% de glucides. Les teneurs en cellulose, hémicellulose et lignine étaient respectivement de 16, 11 et 9 % sur base sèche. Ces teneurs sont faibles ou très similaires à celles d'autres résidus agricoles considérés comme des alternatives à la production d'éthanol, notamment la bagasse de sucre, les pailles d'orge et de blé, et les balles de riz, entre autres.

Il convient de mentionner que les coques de café employées dans cette étude sont appelées coques de café humides. Parmi les caractéristiques qui différencient ce type spécifique de coques de café des coques ordinaires transformées à sec, citons sa densité plus élevée, sa teneur en protéines et sa faible teneur en fibres. Le tableau 1 présente une comparaison avec les données sur la composition chimique obtenues à partir de la littérature.

Tableau 1: Composition chimique des coques de café (% base sèche) (Gouvea, 2009)

composants	Coques de café(traité a sec)	Pulpe de café (traitée par voie humide)
Protéines	8-11	9-10
Lipides	0.5-3	0.7-1.2
Minéraux	3-7	5-9
Total des glucides	58-85	83-85
Cellulose	43	16-25
hémicellulose	7	9-11
lignine	9	6-10
caféine	~1	0.6
tanins	~5	0.8-1.2

3. Utilisation de la parche de café :

Les déchets ou sous –produits engendrée en quantités assez importantes par La production du café peuvent être exploités dans de nombreux domaines (ICO, 2007).

- a) Compost : D’après **Moukam et Tchato (1986)**, la parche de café peut être utilisée dans l’agriculture pour l’amendement des sols ou la fertilisation des cultures.

La parche de café considéré comme un engrais possédant un effet très bénéfique sur les éléments fertilisants du sol ainsi que sur les rendements en fruits et légumes (**Pino et Godefroy, 1973**).

(**Pino et Godefroy, 1973**) confirme également que ce composant peut enrichir les caractéristiques chimiques du sol et améliorer les niveaux des composés minéraux de sol

Ainsi, les composants résiduels de parche constituent des éléments fertilisants en matière organique tel que l’azote minéral, le potassium, le magnésium, le phosphore qui peuvent être augmente le taux des composants minérales du sol (**Debry,1995**).

Une étude a été menées en Côte d’Ivoire ,le but cette dernière était de déterminer l'action d'apports de parches de café et de coques de cacao sur la composition chimique du sol, sur la nutrition de la plante, donc sur le rendement d'une bananeraie. En effet, En Côte d'Ivoire, la culture du café et du cacao permet de disposer de quantités assez importantes de déchets de décorticage de ces fruits. Les essais ont démontrés que leur utilisation en bananeraie est rentable par l'accroissement de rendement obtenu à condition de les obtenir à bas prix. D'un autre coté les analyses de sol ont montré qu'ils avaient un net enrichissement en éléments fertilisants, enrichissement variable suivant l'origine des déchets à savoir matière organique, azote minéral,

potassium, magnésium ainsi que le phosphore. (Pino et Godefroy, 1973). Le tableau 2 représente les Quantités d'éléments fertilisants apportés par hectare

Tableau 2: Quantités d'éléments fertilisants apportés par hectare (en kg) (J.Godefroy, 1973).

La parche de café	N	P	K	Ca	Mg	Mn	Fe
	795	30	798	331	87	2.0	36.5

b) Fibres alimentaires : les résidus agricoles sont considérés comme une grandes sources de fibres alimentaires, telle que la cellulose, les hémicelluloses, la lignine, la pectine, les gommes et les polysaccharides . (Figueroa, 2005).

Les fractions de fibres alimentaires solubles et insolubles sont connues pour leur bienfait sur la santé, y compris la réduction des risques de maladies gastro-intestinales, de maladies cardiovasculaires ainsi que d'obésité. (Figueroa, 2005).

une quantité élevée de fibres (80 %) est contenue dans la peau argentée du café , suivie de l'enveloppe de la cerise et des déchets. Les fibres de café possèdent des propriétés antioxydantes. La synergie de l'activité antioxydante et du complexe de fibres dans les sous-produits du café, comme dans quelques céréales, attribue des effets bénéfiques plus qu'une simple fraction de fibres (Murthy , 2010) (Murthy , 2010).

(Elba, 2017) a mener une étude qui vise à évaluer la parche de café comme un ingrédient riche en fibres ayant une activité antioxydante dans la production de biscuits. Différents pourcentages en parches de café moulu ont été ajoutés à une préparation de biscuits. Le meilleur pourcentage de parches de café a été établi par un test de degré d'appréciation. Une partie de la parches moulue a été soumise à un traitement par ultrasons et ajoutée à des biscuits en utilisant le même pourcentage que celui qui a obtenu le plus haut degré d'appréciation. La mesure de la dureté instrumentale et la préférence entre les deux produits (en utilisant la parche avec et sans traitement aux ultrasons) ont été comparées. Les caractéristiques physicochimiques (fibres alimentaires, humidité, graisse, cendres, antioxydants et polyphénols totaux) ont été déterminées pour la parche et les biscuits ayant obtenu le plus haut degré de goût. La conclusion finale été que la parche de café est une source potentielle de fibres alimentaires ayant une

capacité antioxydante, qui peut être utilisée pour enrichir les produits de boulangerie sans qu'il soit nécessaire d'utiliser des traitements pour en modifier la texture.

La parche est proposée donc comme source naturelle de fibres alimentaires antioxydantes **(Iriundo-DeHond , 2018)**

c)antioxydant : une hypothèse a été mise par beaucoup de chercheurs ,de trouver un ou plusieurs composants biologiquement actifs dans les enveloppes (parche) de café qui servent comme un antioxydant naturel pour remplacer les antioxydants synthétiques très utilisés dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique.

En effet, les antioxydants synthétiques les plus utilisés dans les différents domaines agroalimentaires, cosmétiques et même pharmaceutiques sont des composés phénoliques de synthèse tels que l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT) et la tertbutyl hydroquinone (TBHQ). Les tocophérols sont également utilisés comme antioxydants pour l'alimentation. Cependant, le BHA et le BHT ils ont été limités par des règles législatives en raison de soupçons quant à leurs effets toxiques et cancérigènes **(Gulçin, 2011)**. Beaucoup de rapports révèlent qu'en plus d'être toxiques, leurs coûts de fabrication est très élevés et leur efficacité est plus faible par rapport aux antioxydants naturels tels que les tocophérols extraits de fruits. De plus, la prise de conscience croissante des consommateurs à l'égard de sécurité des additifs alimentaires, a créé un besoin d'identifier des alternatives naturelles et des sources plus sûres d'antioxydants alimentaires. **(Moure , 2001)**

Le principal sous-produit de la méthode sèche de traitement des grains de café est l'enveloppe du café, qui est composée de la peau, de la pulpe et de la parche séchée. Cette enveloppe est riche en glucides (simples et complexes) et en protéines, avec une petite quantité de lipides. Les constituants chimiques mineurs (environ 2 à 10 % en poids), aux propriétés antioxydantes potentielles, signalés dans les coques de café sont la caféine, les acides chlorogéniques et les polyphénols .Parmi les polyphénols intéressants, on peut citer les flavonoïdes, qui constituent le groupe de polyphénols le plus courant dans l'alimentation humaine et dans les plantes . **(Dorsey, 2017)**

La parche de café est aussi riche en tanins, qu'en polyphénols **(Pandey,2000)**. Les tanins, du à leur masse moléculaire élevée et le haut degré d'hydroxylation de leurs noyaux aromatiques, montrent un potentiel antioxydant très élevé. Leurs actions antioxydantes se manifestent par

leurs capacités à piéger les radicaux libres, la chélation des métaux de transition, l'inhibition des enzymes prooxydants ainsi que l'inhibition de la peroxydation lipidique . (**Koleckar, 2008**).

En plus des polyphénols, tanins et flavonoïdes qu'elle contient, la parche de café contient aussi de la caféine (**Pandey ,2000**). Dans certaines publications, la caféine est considérée aussi comme un antioxydant (**Azam, 2004**) ; (**Yashin, 2013**)

Chapitre II : Généralités sur la toxicité hépatique et le stress oxydant

I .Notions de toxicité :

I.1. Définition de la toxicité

Toxicité d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant. Elle varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes cliniques. Toute substance destinée à être mise sur le marché que ce soit un médicament ou un produit chimique doit subir trois types d'essais de toxicité pour évaluer sa nocivité. On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme ou subaiguë ou encore subchronique et la toxicité à long terme ou chronique.(**A, Bensakhria**)

Mais le concept principal de la toxicité dépend de la dose, qui est l'intensité d'un effet nocif de nature poison (**reptox.cnesst.gouv.qc.ca**). Une dose DL50 (dose létale moyenne), désigne la quantité d'une matière administrée en une seule fois et cause la mort de 50% de la population (**cchst.ca/oshanswers/chemicals**).

I.2. Les type de toxicité

L'homme est constamment exposé a une toxicité soit aigue soit subaiguë ou encore chronique (**Bismuth, 1987**). La toxicité est classée en trois formes essentielles : la toxicité aigüe, la toxicité à court terme (subaiguë ou sub-chronique) et la toxicité chronique. (**Viala et Botta, 2005**). Le tableau3 résume les différentes formes d'intoxication.

Tableau 3: Formes d'intoxication (commission de la santé et sécurité de travail

FORME D'INTOXICATION	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DE L'EXPOSITION
AIGÜE	Unique	< 24 heures
SUBAIGÜE	Répétée	≤ 1 mois
SUBCHRONIQUE	Répétée	de 1 à 3 mois
CHRONIQUE	Répétée	> 3 mois

I.2.1. Toxicité aigue

La toxicité aiguë est une forme de toxicité qui résulte d'une exposition de courte durée suite à une absorption rapide du toxique par dose unique ou multiple ne dépassant pas 24 heures.

Les manifestations cliniques se développent rapidement en général, la mort ou la guérison survient sans retard. l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament (**Ruckebusch, 1981**).

Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL50.

La DL50 est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée (**Oliver, 1986**). Le tableau 4 représente une comparaison entre l'exposition aigue et chronique

Tableau 4: Comparaison entre l'exposition aiguë et chronique

Exposition	EFFET		
	CHRONIQUE	AIGUE	CHRONIQUE
		<p>Effet à court terme à la suite d'une exposition à court terme(ex. : irritation cutanée causée par le contact avec une solution très diluée d'acide sulfurique)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : trouble respiratoire persistant à la suite d'une courte inhalation d'une forte concentration de chlore)</p>
	AIGUË	<p>EXPOSITION CHRONIQUE AIGUË Effet à court terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : sensibilisation cutanée à l'éthylènediamine à la suite d'un contact pendant plusieurs années)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : cancer du foie, du poumon, du cerveau et du système hématopoïétique causé par l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle pendant plusieurs années)</p>

I. -2-1-1 La dose létale (DL50)

Bien que la DL50 soit un outil utile pour classer les substances en fonction de leur degré de toxicité, elle présente certaines limites. Il ne peut pas être considéré comme une constante biologique en raison de sa variabilité. Il fournit moins d'informations sauf les fonctions physiologiques : examens biochimiques et histopathologiques sont incorporés à l'essai. Pour l'évaluation du comportement pharmacocinétique et de la biodisponibilité, le test DL50 ne donne que des résultats semi-quantitatifs et souvent ambigus (**Zbinden et Flury-Roversi, 1981**). Cependant, l'estimation de la valeur DL50 pourrait encore fournir des informations précieuses sur la toxicité d'un composé et actuellement l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et d'autres organisations internationales recommande l'utilisation d'un

test pour estimer la DL50 (OECD,2001). Le tableau 5 représente la classification des produits chimiques selon leurs toxicités.

Tableau 5: Classification des produits chimiques selon leurs toxicités (Hodge)

<i>Classes de toxicité : Échelle de Hodge et Sterner</i>	
DL ₅₀ orale (rat)	Indice de toxicité
Jusqu'à 1 mg/kg	1 = extrêmement toxique
De 1 à 50 mg/kg	2 = hautement toxique
De 50 à 500 mg/kg	3 = modérément toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	4 = légèrement toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	5 = presque pas toxique
Plus de 15 000 mg/kg	6 = relativement inoffensif

I. -2-2-Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë concerne les effets nocifs dus à la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes (OCDE, 1979).

La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés (OCDE, 2008).

Diffère de la toxicité aiguë par le fait qu'une proportion significative de la population peut survivre à l'intoxication, bien que tous les individus aient présente des signes cliniques à court terme sur des organes cibles, parfois réversibles et découlant de l'absorption répétée du toxique, mais à des doses plus faibles que celle de la toxicité aiguë (Ramade, 1979).

I. -2-3- Toxicité subchronique

Certains produits chimiques ont un mécanisme de toxicité différent selon qu'ils sont administrés à dose unitaire élevée ou de manière répétée à dose plus faible quoique toxique.

Lorsqu'on donne une forte dose unitaire, le sujet peut ne plus être en mesure de détoxifier et d'excréter le produit chimique et réagir différemment que si on lui administrait des doses répétées plus faibles (**Philip, Watanabe, 2000**).

- Toxicité réitérée pendant plus de 28 jours et moins de 90 jours (**Lauwerys , 2007**).
- Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3mois (exposition répétées pendant un temps limité) (**Commission de la santé et sécurité de travail, Québec, 2004**).

I. -2-4- Toxicité chronique

Le but d'une étude de toxicité chronique est de déterminer les effets d'une substance d'essai, chez une espèce de mammifère donnée, à la suite d'une exposition prolongée et répétée (**OCDE, 1979**).

La substance d'essai est administrée quotidiennement à plusieurs groupes d'animaux d'expérience à des doses progressives, en général pendant une période de 12 mois. Cette durée est assez longue pour permettre aux effets de toxicité cumulée de se manifester, tout en évitant les effets perturbateurs des changements liés au vieillissement (**OCDE, 2009**).

I- 3- Comparaison entre la toxicité aiguë et chronique

Les mots « **aiguë** » et « **chronique** » peuvent être accolés à exposition, intoxication, toxicité et effets. Classiquement, on considère qu'il y a intoxication aiguë lorsque des effets biologiques surviennent après une période d'exposition à un contaminant ne dépassant pas 24 heures.

L'intoxication chronique concernera une exposition réitérée de l'animal pendant une période de six mois ou plus. L'exposition de durée intermédiaire, généralement 13 semaines, déterminera l'intoxication sub-chronique (**Viau et Tardif, 2003**).

I -4-Dose effet / dose réponse :

L'évaluation de la toxicité, de même que la classification de la toxicité peuvent être utilisées dans un but réglementaire.

Il s'agit d'une classification arbitraire des doses ou des niveaux d'exposition («très toxique», «extrêmement toxique», «modérément toxique», etc.) à l'origine d'effets toxiques qui permet de répertorier les produits exerçant une toxicité aiguë.

La classification de la toxicité permet de regrouper les produits chimiques dans des catégories générales selon leur effet toxique essentiel, par exemple les allergènes, les neurotoxiques, les cancérigènes, etc.

Elle peut avoir une valeur administrative d'avertissement et d'information. **(Ellen et Silbergeld, 2000).**

I -4-1 La relation dose-effet

C'est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu.

L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer n'ont pas un caractère progressif, ils représentent des effets «tout ou rien»

(Ellen, Silbergeld, 2000).

I -4-2 La relation dose-réponse

Elle désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée **(Ellen et Silbergeld, 2000).**

I -4-3 la relation entre la dose effet et la dose réponse

Il est essentiel pour la toxicologie d'établir les relations dose-effet et dose réponse.

En médecine (épidémiologie), le critère de relation causale souvent employé entre un agent et une pathologie repose sur la proportionnalité entre la dose et les effets ou réponses observés **(Ellen et Silbergeld, 2000).**

II- Le foie

II-1. Généralités sur le foie

Le foie peut être considéré comme une usine chimique qui traite, transforme et élimine différentes substances. Il joue un rôle important dans la régulation du glucose sanguin (sucre) ainsi que dans le métabolisme des graisses, des protéines, des facteurs de coagulation sanguine et de certains médicaments

Le foie est le plus gros organe solide du corps humain, il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen protégé par la cage thoracique (figure 08) . Il est entouré par une capsule conjonctive (la capsule de Glisson) qui s'invagine dans le parenchyme hépatique permettant de déterminer des lobes. Il a deux lobes principaux qui sont constitués de minuscules lobules (**Obert., 2015**). De point de vue histologique, le foie est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique (une structure hexagonale). Le lobule hépatique est entouré d'espaces portes, où sont groupées les branches de l'artère hépatique, de la veine porte et des canaux biliaires. Le sang circule à travers les hépatocytes des espaces portes vers les veines centro-lobulaires. A l'inverse, les canalicules biliaires sont constitués de sillons ménagés entre les faces accolées d'hépatocytes adjacents, ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (veine porte et artère hépatique), qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie. 80 % des cellules du foie sont des hépatocytes le reste sont les lymphocytes hépatocytaires, cellules biliaires et endothéliales, cellules de *Küppfer*, cellules *Ito* (**Lowe, 2018**).

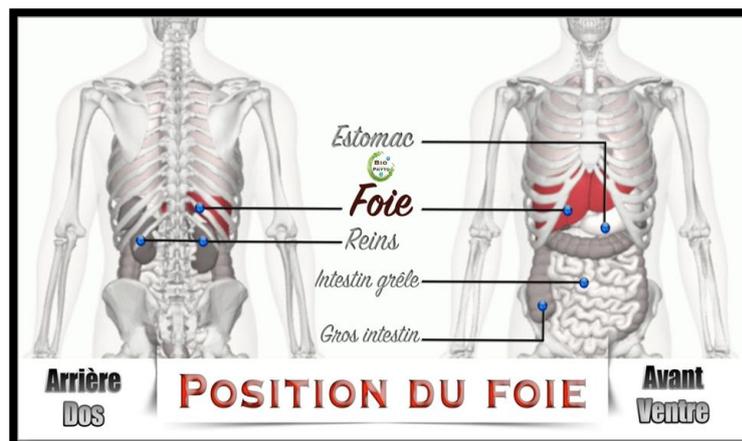


Figure 8: position du foie
(<https://bionutphy.com/index.php/2019/02/12/le-foie-humain/>)

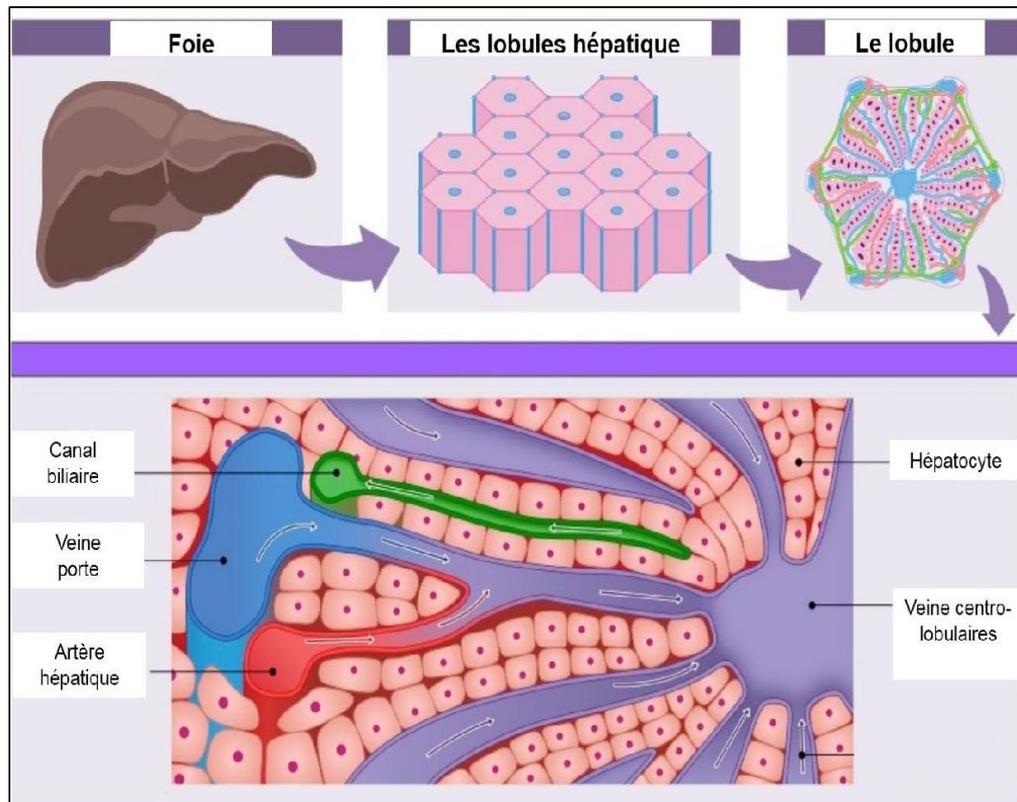


Figure 9: Organisation structurale et histologique du foie (Lowe et al., 2018).

Le foie effectue de nombreuses fonctions vitales de stockage et de métabolismes, il est interposé entre les apports nutritionnels et la circulation générale. Environ 90% des nutriments du corps passant par le foie en provenance des intestins, le foie convertit les aliments en énergie, emmagasine les nutriments et produit des protéines sanguines. Le foie agit également comme filtre pour éliminer les agents pathogènes et les toxines du sang (Lowe, 2018). Le foie participe à un immense trafic biochimique, à la fois synthétique et catabolique, qui va du métabolisme des carbohydrates à la synthèse des protéines y compris les enzymes, les hormones, les facteurs de coagulation et les facteurs immunitaires, les enzymes du foie appelées transaminases ou aminotransférases. Les facteurs de coagulation, en passant par le métabolisme lipidique et la dégradation de l'hème et de nombreux xénobiotiques. Le foie possède aussi une fonction exocrine assurant l'élimination de produits de déchets via un réseau de canalicules biliaires qui se déverse dans le duodénum (Tripodi, 2015)

II-2 .Hépatotoxicité

L'Hépatotoxicité c'est le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation des acides gras dans le foie (**Dana, Benichou 1993**).

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent l'origine de l'atteinte hépatique. Elles constituent un réel défi pour les spécialistes de santé, l'industrie pharmaceutique, et les agences de santé (**Larrey, 2009**). Ces hépatites n'ont pas de traitement spécifique, sauf le cas des intoxications au paracétamol, contre lesquelles la N-acétyl-cystéine a démontré son efficacité (**Chiew, Gluud, Brok, 2018**). Leur prise en charge repose donc sur l'interruption de l'exposition à l'agent responsable afin d'éviter une aggravation de l'atteinte hépatique.

Une classification reposant sur les mécanismes de toxicité induite permet de différencier les hépatotoxicités intrinsèques (prévisibles et dose-dépendantes, comme celle due au paracétamol) des hépatotoxicités idiosyncrasiques (imprévisibles, dont les médiateurs sont immunitaires ou métaboliques) (**Zhang et Ouyang, 2013**) (Figure 10).

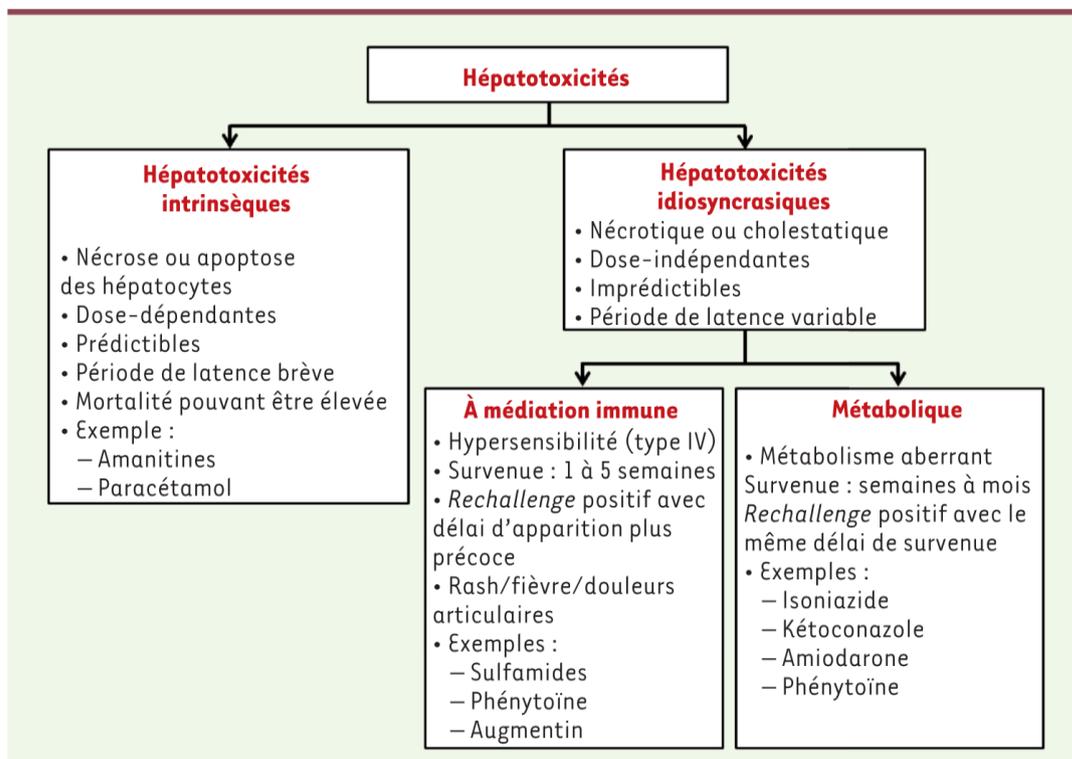


Figure 10: Classification des hépatotoxicités par mécanisme d'action (<https://www.medecinesciences.org> 2023.19.27)

a) Les hépatotoxicités intrinsèques

Les hépatotoxicités intrinsèques font référence aux xénobiotiques capables de causer une nécrose hépatocellulaire prévisible et reproductible chez l'homme, lorsqu'une dose seuil est dépassée. Elles ont pour origine la substance elle-même ou l'un de ses métabolites (**Chalasan, Hayashi, Bonkovsky, 2014**). La période de latence entre l'exposition et le début de l'hépatotoxicité est courte, de quelques heures à quelques jours. Les mécanismes de toxicité sont variés, souvent spécifiques de chaque molécule (**Megarbane, Deye, Baud, 2007**). Il est cependant possible de classer les mécanismes des hépatotoxicités intrinsèques selon un modèle ayant trois étapes : 1) les mécanismes initiaux de toxicité (stress cellulaire direct, altération mitochondriale, etc.) ; 2) l'activation des cascades de signalisation ; et 3) la mort des cellules stimulées par apoptose ou nécrose (**Rusmann, Kullak-Ublick, Grattagliano 2009**). Les événements déclencheurs des mécanismes toxiques sont majoritairement liés aux métabolites de la molécule mère, bien que celle-ci puisse être directement impliquée. Le métabolisme oxydatif *via* les cytochromes P450 (CYP) joue un rôle important dans ces mécanismes. Ces métabolites exercent en effet un stress sur les cellules, au travers de nombreux mécanismes. L'atteinte des mitochondries par ces composés toxiques peut également découpler ou inhiber la chaîne respiratoire, provoquant une déplétion en ATP, une augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène, des dommages à l'ADN mitochondrial, la création de pores de transition de perméabilité mitochondriale ou une inhibition de la β -oxydation des acides gras (**Rusmann, Kullak-Ublick, Grattagliano, 2007**).

b) Les hépatotoxicités idiosyncrasiques

Contrairement aux hépatotoxicités intrinsèques, les hépatotoxicités idiosyncrasiques ne concernent que certains sujets qui présentent des facteurs individuels de sensibilité. La période de latence entre exposition au médicament et réaction toxique est dans ce cas variable, généralement entre un et trois mois, bien que des atteintes aient été rapportées comme ayant une latence pouvant aller jusqu'à un an (**Immunoallergic Drug-induced liver injury in humans. Semin Liver Dis 2009**). Les présentations cliniques sont plus variées et la relation dose-effet est moins évidente que dans les toxicités intrinsèques. Selon l'*American College of Gastroenterology*, ces hépatotoxicités seraient le résultat d'interactions complexes entre l'environnement, le xénobiotique et l'hôte (facteurs génétiques, âge, sexe, facteurs immunitaires, maladies pré-existantes) (**Chalasan, Hayashi, Bonkovsky, 2014**). Deux types

d'hépatotoxicités idiosyncrasiques sont cependant distinguées : métaboliques ou à médiation immunitaire (Figure 10).

i. Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique

Des déterminants génétiques, à l'origine de métabolismes aberrants, ont été incriminés dans le développement de ces toxicités. Une accumulation locale de métabolites toxiques, altérant les protéines, les lipides et l'ADN, a été suggérée. Ces modifications biochimiques produiraient un stress oxydant à l'origine d'un déséquilibre de la balance redox et de la peroxydation lipidique, entraînant la nécrose des hépatocytes (Gunawan, Kaplowitz, 2007). Les mitochondries, les microtubules et le réticulum endoplasmique peuvent également être affectés, altérant la signalisation cellulaire (Kaplowitz, 2002). La régulation des transporteurs d'efflux est également altérée et des mécanismes immunologiques ont été mis en évidence (Björnsson ES, Bergmann OM 2013). Ainsi, des néoantigènes peuvent être formés à la suite de l'interaction du métabolite avec des protéines exprimées par l'hépatocyte, pouvant conduire à une immunogénicité et une activation du système immunitaire (Kaplowitz, 2005).

ii. Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immunitaire

Les hépatotoxicités idiosyncrasiques à médiation immunitaire (HIMI) constituent les formes d'hépatotoxicité les moins bien connues. Elles sont rares ; elles concernent moins de 1 sujet sur 10 000 pour les atteintes sévères. Leur caractère imprévisible ne permet pas de les identifier avant les dernières étapes du développement clinique (Mosedale, 2020). La détermination des susceptibilités individuelles conduisant à la survenue des HIMI est nécessaire pour en comprendre les mécanismes. Ces susceptibilités peuvent être phénotypiques ou génétiques, concernant des gènes de l'immunité ou impliqués dans le métabolisme des médicaments. Ces atteintes peuvent être accompagnées de signes cliniques et histologiques révélant une hypersensibilité. Ainsi, des éruptions cutanées (rashes), accompagnées de fièvre, de douleurs articulaires (de type inflammatoire).

La détoxification en générale est assurée par des mécanismes en deux phases (Figure 09.). Dans la plupart des cas, des enzymes de phase I commencent le processus de détoxification en transformant chimiquement les composés solubles lipidiqes en composés solubles dans l'eau en préparation pour la détoxification de la phase II appelée la phase de conjugaison, Les conjugués en général sont plus hydrosolubles donc facilement excrétables que la substance

mère. Elles englobent des réactions de glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, méthylation, acétylation et conjugaison au glutathion (Fortney , 2017).

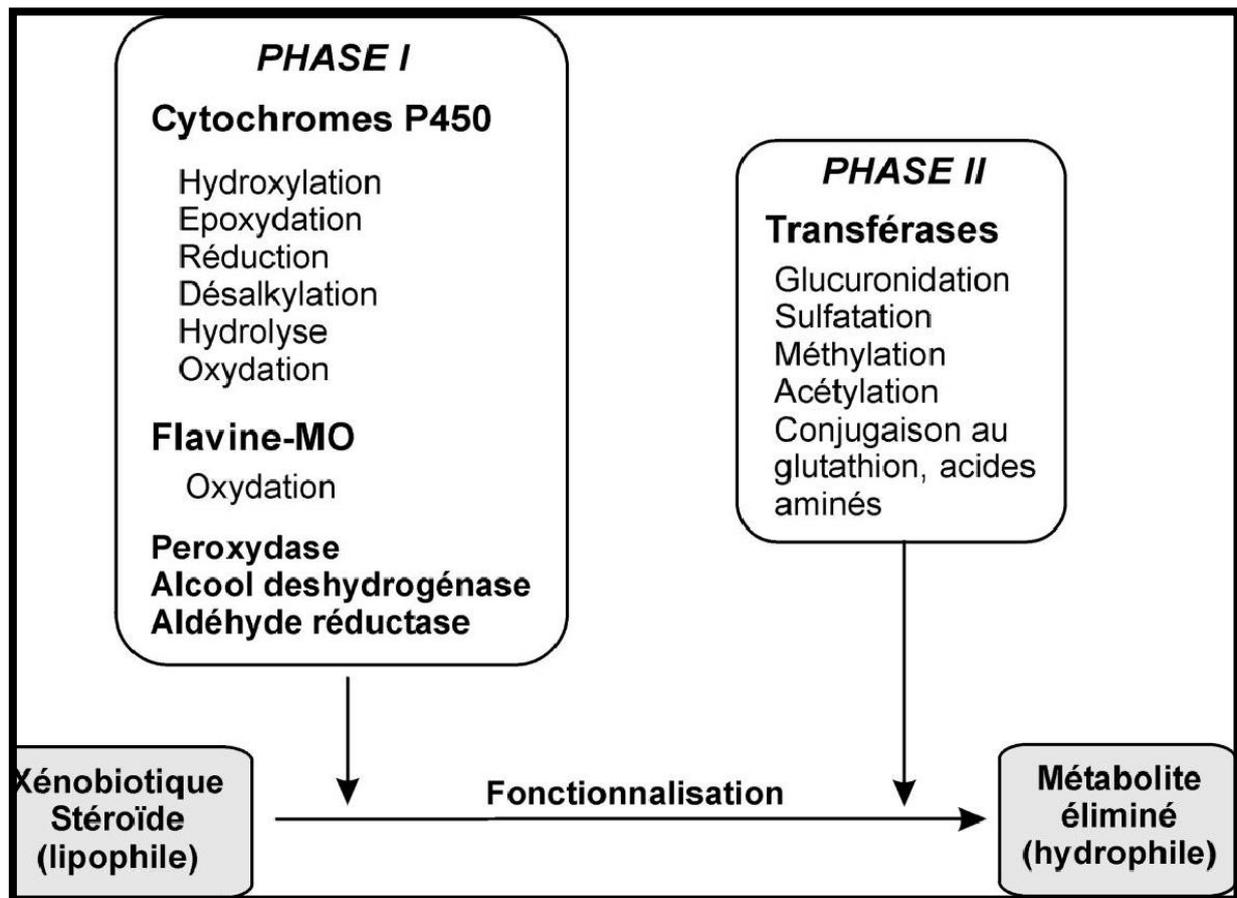


Figure 11: Phases de détoxification des xénobiotiques (Fortney et al., 2017).

En raison de sa relation avec le tractus gastro-intestinal et son rôle important dans la plupart des processus métaboliques, le foie est une cible importante de la toxicité des médicaments, des xénobiotiques et du stress oxydatif (Louvet et Mathurin, 2015).

II.3. Evaluation de l'hépatotoxicité

Les maladies du foie se caractérisent par la perturbation ou la perte d'un bon nombre de ses fonctions. Les méthodes d'évaluation de la fonction hépatique incluent des méthodes dites d'exploration biologique qui se résument en un ensemble de tests biochimiques, encore appelé «bilan biologique hépatique», l'exploration biologique hépatique comporte un nombre pléthorique d'examen. Ces examens servent à diagnostiquer les pathologies hépatiques même asymptomatiques, et à apprécier de l'efficacité d'un traitement apporté (Md Sani , 2017). Les

transaminases (ou aminotransférases) sont les enzymes hépatocytaires utilisées dans l'évaluation de la fonction hépatique. Dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe animé d'un acide alpha-animé à un acide alpha-cétonique. L'alanine aminotransférase (ALT), appelé également Sérum Glutamyl- Pyruvate transaminase (SGPT) et l'aspartate aminotransférases (AST), appelé également Glutamooxaloacétate Transférase (SGOT) sont des transaminases participant à la néoglucogénèse en catalysant le transfert de groupes aminés de l'alanine ou de l'acide aspartique à l'acide ceto-glutarique afin de produire de l'acide pyruvique et de l'acide oxalo-acétique. Une augmentation de l'activité de ces enzymes est due à une libération à partir de cellules hépatiques endommagées (**Ramachandran et Jaeschke, 2019**).

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des hydrolases qui clivent une liaison phosphoester en libérant un groupe hydroxyle et un phosphate. Les phosphatases alcalines sont localisées dans les membranes de cellules situées dans le foie, les os, l'intestin, le placenta, les reins et les globules blancs circulant dans le sang. 90 % des phosphatases alcalines sont d'origine hépatique et osseuse. Leur activité est dépendante d'ions métalliques (surtout Mg^{+2} et Zn^{+2}).

Une augmentation de l'activité PAL sérique est observée au cours de toutes les maladies du foie, mais en particulier et de manière prononcée au cours des maladies cholestatiques qu'elles soient intrahépatiques ou extrahépatiques (calculs, tumeurs) (**Holstege, 2016**).

Les gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT) sont des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des acides aminés. On les trouve aussi dans d'autres tissus, notamment le rein le pancréas, ou encore dans l'épididyme. La détermination de l'activité sérique des γ GT est un indice d'anomalie du foie, le plus souvent dû à un alcoolisme chronique (spécificité à 80 %); les gamma GT sont un marqueur d'absorption d'alcool dans le mois ayant précédé la prise de sang, une cirrhose hépatique, une nécrose hépatique, des tumeurs ou cancers hépatiques, ou hépatotoxicité médicamenteuse (**Lonardo et Romagnoli, 2016**).

La bilirubine totale est un pigment qui provient de la dégradation de l'hémoglobine présente physiologiquement dans le plasma sous forme non conjuguée (environ 95%) ; dans la mesure où elle est liée aux protéines, elle n'est pas filtrée par les glomérules rénaux. Hyperbilirubinémie reflète une augmentation de la concentration plasmatique en bilirubine

III .Stress oxydant

III-1. Définition

Le stress oxydant ou le stress oxydatif, correspond à un déséquilibre entre la production d'oxydants et les mécanismes de défense antioxydant au sein d'un même organisme, ce qui conduit à des dommages irréversibles dans les biomolécules comme les lipides, les protéines et les acides nucléiques (Niki, 2018; Tu, 2019). Ces dommages mènent au développement de nombreuses pathologies chroniques telles que le diabète, le cancer, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (Matschke, 2019). En effet, tous les organismes vivants qui consomment de l'oxygène produisent les ERO qui jouent un rôle important dans les fonctions physiologiques des organismes. Le stress oxydatif devient anormal lorsque les cellules sont soit dépassées par la quantité des radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas de ressources antioxydantes (vitamines, oligoéléments, enzymes) suffisantes pour les éliminer (Niki, 2018; Tu, 2019).

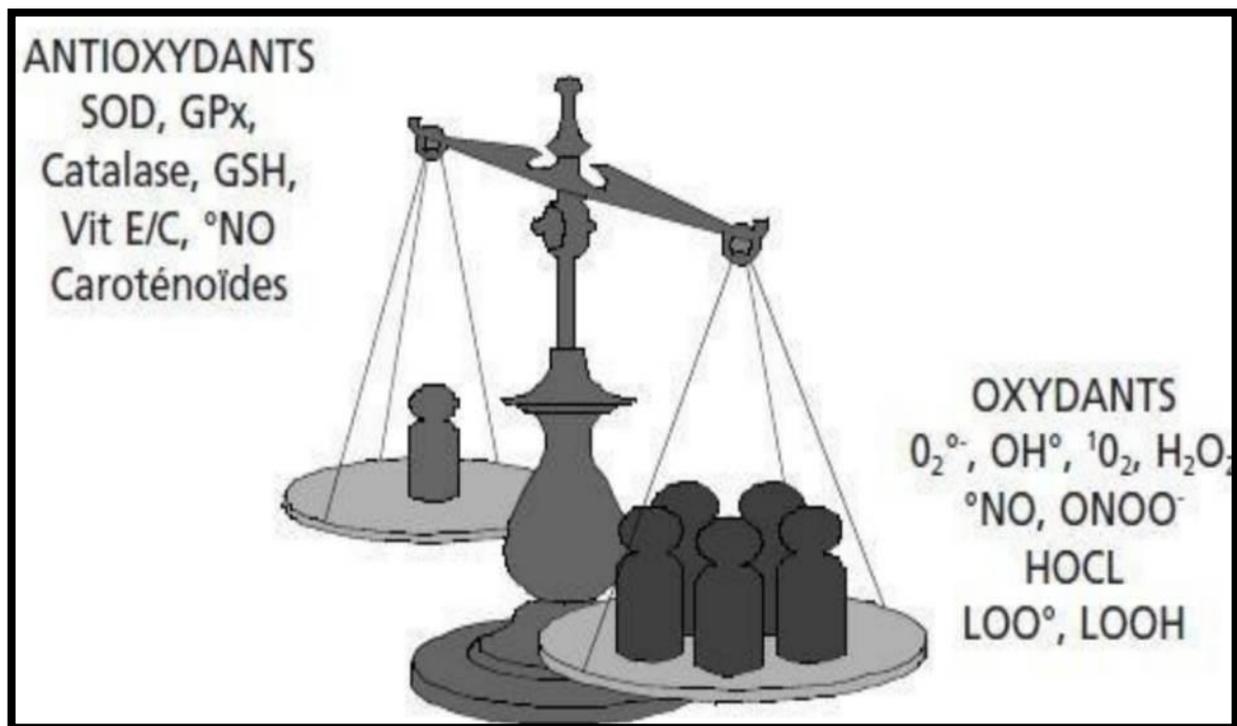


Figure 12: Déséquilibre Antioxydant /Oxydant (GUEYE, 2007)

III -2.Radicaux libre

III -2-1.Définition

Un radical libre est défini comme étant une molécule ou espèce chimique qui possède un électron célibataire (non apparié) sur leur couche externe (orbite externe). Cette caractéristique le rend instable et lui procure une grande réactivité vis-à-vis des molécules environnantes, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité avec une courte durée de vie. Une réaction commence lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, cette dernière devient elle-même un radical libre .Les radicaux libres peuvent être produits d'origine exogène (UV, radiation ionisantes, xénobiotiques, pesticides ou certains médicaments...etc.), ou par des processus cellulaire normaux: la respiration mitochondriale. Les RL peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA) (**Peña-Bautista ,2019**).

III -2-2. Différents types de radicaux libres :

a. Les radicaux libres primaires (radicalaires)

Ils dérivent directement de l'O₂ par une réaction de réduction Tels que l'anion superoxyde O₂•et le radical hydroxyle OH•, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO•

b. Les radicaux libres secondaires (non radicalaire)

Ces radicaux se forment par réaction des radicaux primaires avec certains composés biochimiques de la cellule, Tels peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le peroxyde nitrite (ONOO⁻).

c. Les espèces actives de l'oxygène

Ne sont pas des radicaux libres mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres. Comme l'oxygène singulet (1O₂), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou le nitroperoxyde (ONOOH). (**GUEYE, 2007**).

Tableau 6: les différents radicalaires impliqués dans le stress oxydant (GUEYE ,2007)

Les radicaux libres primaires et secondaires		Les espèces actives de l'oxygène	
R02	Radical peroxyde	ONOOH	Nitroperoxyde
O2	Radical superoxyde	1/O2	Oxygene si,gulet
OH	Radical hydroxyle	ONOO	peroxynitrite
HO2	Radical perhydrayle		
RO	Radical alkoxyde	H2O2	Peroxyde d'hydrogened
ROOH	Hydro peroxyde organique		
NO	Monoxyde d'azote		

III -2-3. Sources des RL

Les RL sont générés par le fonctionnement normal de notre organisme (sources endogène), ces derniers sont produits par deux mécanismes : endogène et exogène, nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme pour but de défense ou d'envoi des signaux. (<http://www.Alimentation-vieillessement-etcancer.html> (23-03-2011).

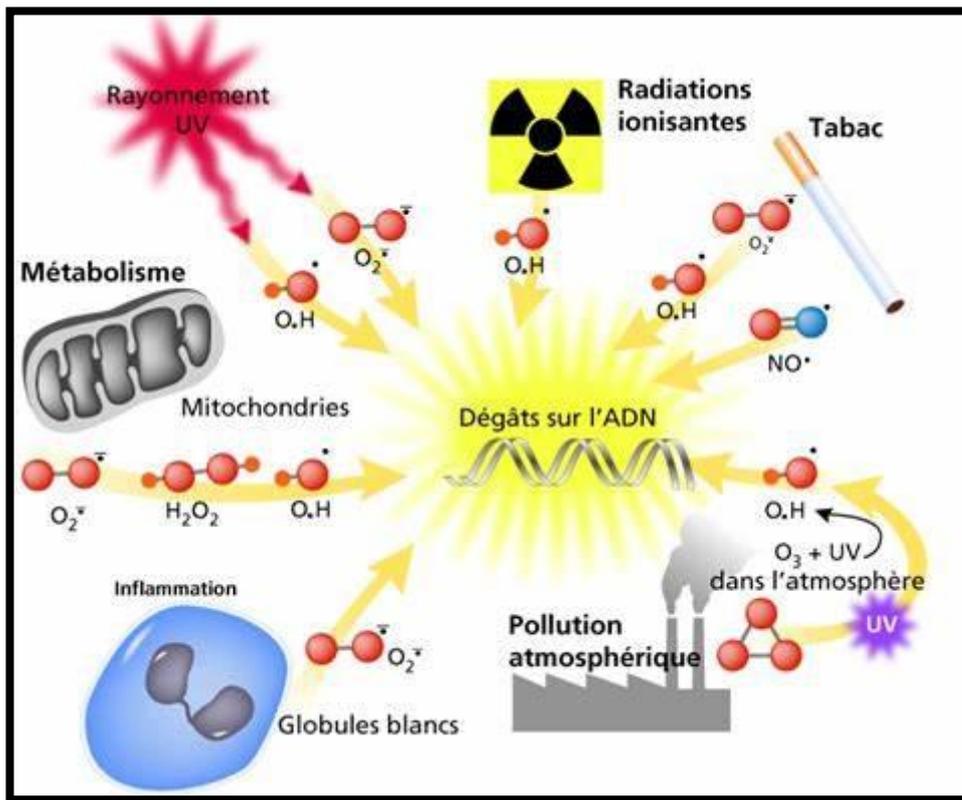


Figure 13: L'Origine des radicaux libre
(<https://www.lanutrition.fr/forme/vieillessement/la-famille-des-radicaux-libres>)

III -2-

Les RL sont des produits des réactions de l'organisme. Les sources cellulaires d'ERO sont enzymatiques et non-enzymatiques.

III -2-3-2. Sources exogènes

Une large variété de xénobiotiques (toxines, pesticides, herbicides, métaux lourds etc...) et médicaments (antibiotiques, anticancéreux, etc...) peuvent contribuer à la production des ERO (El-Demerdash , 2018). Les rayonnements, qu'ils soient UV, X ou γ , peuvent par différents mécanismes induisent la synthèse de radicaux libres (Tsai , 2017). Les polluants de l'air, comme la fumée des cigarettes et les contaminants industriels, constituent une source

importante de ERO, ils attaquent et causent des endommagements dans l'organisme que ce soit par interaction directe avec la peau ou après inhalation dans les poumons (Gubory, 2014).

VI. Principales cibles biologiques des espèces réactives oxygénées(EOA)

La surproduction des RL et des différentes espèces réactives produits à partir des sources endogènes et exogènes peut causer des dommages au niveau des composants cellulaires et à l'altération des fonctions cellulaires, de plus les effets toxiques des radicaux libres peuvent conduire à la mort cellulaire. Majoritairement, les cibles biologiques des radicaux libres sont les protéines, les lipides et les acides nucléiques (Carocho , 2018).

VI-1. . L'acide désoxyribonucléique ou ADN

Les acides nucléiques sont cibles privilégiées pour l'attaque des EOR (Van Houten ,2019).

Au niveau de l'ADN, les radicaux libres peuvent induire des effets oxydatifs et mutagènes ou un arrêt des réplifications. Ils agissent en provoquant des altérations des bases, des pontages ADN protéines ou des ruptures simples et doubles brins (Bingman , 2004).

Les dommages engendrés au niveau de l'ADN par le stress oxydant sont de cinq types : l'oxydation des bases, la formation de sites abasiques, la formation d'adduits intra caténaire, la formation des cassures des brins et des pontages ADN-protéines. Au niveau d'ADN, des attaques radicalaires au niveau de la liaison entre le désoxyribose et les bases puriques et pyrimidiques formant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même créant une coupure de chaîne simple brin. Ces coupures provoquent des mutations peuvent aboutir à la mort cellulaire

VI-2. Protéines

Pendant le stress oxydant, les protéines vont subir des modifications telle que la fragmentation de la protéine, l'oxydation des chaînes latérales des acides aminés, la formation de liaisons croisées entre deux protéines.(Favier, 2003)

Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Sur lesquels le radical OH° s'additionne, cela va conduire à la conformation de la protéine. L'oxydation des acides aminés peuvent l'être de façon irréversible car l'attaque des radicaux sur les fonctions thiols (SH) des cystéines conduit à la formation de ponts disulfures (S-S)

modifiant la structure de la protéine qui peut entraîner des modifications ou bien le perte de fonction .

VI-3. Lipides

Les lipides membranaires sont les cibles les plus susceptibles à l'action des ERO et des radicaux libres à cause de la présence des lipides insaturés ; l'acide linoléique et l'acide arachidonique **(Zielinski et Pratt, 2017)**.

Les cibles des ROS sont principalement les acides gras polyinsaturés, en raison de la présence de nombreuses doubles liaisons, comme l'acide linoléique ou l'acide eicosapentenoïque. Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : Cette réaction est appelée peroxydation lipidique. L'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité de la membrane et perturbe le fonctionnement des récepteurs et des transporteurs se trouvant à leur surface. **(Favier, 2003)**

V. Système de défense antioxydant

L'organisme est constitué d'un ensemble de systèmes de défenses antioxydants très efficaces afin de diminuer la concentration des espèces oxydants dans l'organisme. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques.

Le système de défense antioxydant correspond l'ensemble des moyens mis en œuvre pour contrôler l'oxydation et ses effets négatifs. Il comprend plusieurs lignes de défenses qui visent à prévenir la formation des radicaux libres, les neutraliser quand ils sont déjà formés, réparer leurs dégâts et/ou prévenir les conditions favorables à leur formation, **(Dias, 2019)**.

V-1. Antioxydant enzymatique

a. Les superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3 , qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires

lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine

b. La glutathion peroxydase (GSH-Px)

La GSH-Px est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GSH-Px est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GSH-Px atteignent un plateau. Le dosage en GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolyse hépatique peuvent modifier sa concentration **(Haleng,2007)**.

c. La glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase est une flavoprotéine localisée dans les peroxysomes, elle catalysant la réduction dépendante du NADPH du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion (GSH). La réaction est essentielle pour le maintien des niveaux de glutathion **(Carlberg, B. Mannervik, 1985)**



d. La catalase (CAT)

La catalase (CAT) est une protéine tétramérique de 240 kilodaltons (kDa) avec quatre sous-unités similaires. Chaque sous-unité polypeptidique a un poids de 60 kDa et contient une seule ferriprotoporphyrine. CAT est une enzyme antioxydante commune présente presque dans tous les tissus vivants qui utilisent de l'oxygène. L'enzyme utilise du fer ou du manganèse comme cofacteur et catalyse la dégradation ou la réduction du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et en dioxygène moléculaire, complétant ainsi le processus de détoxification initié par la SOD et d'éviter la formation de radicaux hydroxyle (OH°). Elle est abondante dans les cellules, où elle surveille en permanence pour les molécules de peroxyde d'hydrogène. CAT est très efficace; elle peut décomposer des millions de molécules de peroxyde d'hydrogène en une seconde. L'enzyme est localisée principalement dans les peroxysomes mais absente dans les

mitochondries des cellules de mammifères. La seule exception est les mitochondries présentes dans le cœur du rat. Cela n'implique que la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène est effectuée par une autre enzyme connue sous le nom de glutathion peroxydase dans les mitochondries des cellules de mammifères. La carence ou la mutation de l'enzyme a été liée à diverses maladies et anomalies (**Ighodaro, Akinloye , Alexandria ,2018**).

V-2. Antioxydant non enzymatique

A l'opposé des antioxydants enzymatiques, la majorité de ces composés ne sont pas produits par l'organisme et peuvent provenir de nourriture. Ces composés comprennent de petites molécules telles que les vitamines, Les caroténoïdes, les polyphénols, le glutathion et l'ubiquinone. Un faibles poids moléculaires et la capacité à prévenir et/ou à réduire les dommages au stress oxydatif sont les caractéristiques des antioxydants non enzymatiques (**Nimse et Pal, 2015**).

a.Le glutathion réduit (GSH)

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine) dont la fonction thiol lui confère un rôle d'antioxydant (**Pacula , 2017**).

Le GSH est l'antioxydant principal de l'organisme d'autant qu'il est aussi le cofacteur de toute unes érie d'enzymes antioxydantes (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines).Il se transforme en glutathion oxydée (GSSG) lors de la réduction des hydroperoxydes, comme il peut être régénéré à partir de GSSG par la glutathion réductase. Au cours des processus de détoxification ,les composés toxiques sont liés au GSH par la glutathion transférase. Ceci est suivi par d'autres réactions qui entraînent une perte nette de glutathion (**Malmezat, , Breuillé,2000**).

b. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles jaunes, orangée à rouge, synthétisés par les plantes et les microorganismes. les caroténoïdes sont très nombreux et constituent la principale source de nourriture pour lerétinol. En plus de leur activité de la provitamine A les caroténoïdes sont capables d'inactiver l'oxygène singulet et les radicaux libres. Selon Burton et Ingold (1984), l'effet antioxydant du β -carotène est en raison de l'interaction entre le radical et le système de double liaisons conjuguées de la chaîne piège insaturée. Le β -carotène est une réaction particulière aux lipides: le radical peroxyde sera fixé à la chaîne carbonée polyinsaturée et

stabilisé par résonance. Les effets antioxydants des caroténoïdes seraient dépendent de la pression d'oxygène (**Burton, Ingold,1984**).

c-La vitamine C

La vitamine C ou l'acide ascorbique, est une substance hydrosoluble active. Elle a un rôle d'antioxydant puissant (avec un fonctionnement et un métabolisme différents des autres antioxydants) grâce à sa capacité à régénérer l'activité de la vitamine E. Elle intervient dans les réactions radicalaires en piégeant les radicaux libres. Les principales sources alimentaires de vitamine C sont les fruits, avec le cassis et les agrumes et les légumes avec le persil et le poivron rouge. (**Clément,2007**).

d- La vitamine E

Est un antioxydant majeur des milieux lipidiques (huiles, membranes biologiques, lipoprotéines). Sa fonction principale est de désactiver les formes réactives de l'oxygène pour protéger les cellules contre les dommages. Elle présente deux grandes familles de molécules : les tocophérols à chaîne latérale saturée et les tocotriénols avec une chaîne latérale présentant trois doubles liaisons, chaque molécule existant sous différentes formes stéréoisomériques (**Louis Leger 2**).

Chapitre III

Matériels et méthodes

Objectif

L'objectif de notre étude est d'évaluer les effets de la toxicité aigüe de la poudre sèche de la parche de café sur les paramètres hépatiques et le stress oxydatifs chez les rats Wistar.

But de l'étude

Le but de notre étude est :

La valorisation d'un déchet organique (parche de café) et son intégration dans le domaine de l'agroalimentaire .

I. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude in vivo faite au sein du laboratoire de recherche de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition de Tlemcen.

1-matériel végétal

La parche de café a été récupérée à partir de l'unité de production de café « Africafé » qui se situe à la zone industrielle Chetouane, Tlemcen. Elle a été séchée à l'abri de la lumière et à une température ambiante. Une fois totalement séchée, la parche est moulue en poudre fine.



2-Population étudiée

Figure 14: la parche (photo originale)

Notre étude a porté sur des rats adultes des deux sexes (mâles et femelles), de la même espèce (Wistar) (figure15). L'élevage des animaux ainsi que les différents tests ont été réalisés au sein du l'animalerie du laboratoire de recherche de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition de Tlemcen dans des cages en plastique tapissés d'une litière renouvelable trois fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique des animaux . Les rats sont divisés en lots (4lots traités + un lot témoin), la poudre de la parche de café a été ajoutée dans les nutriments (dose unique) des animaux mélangés avec de l'eau. Dans chaque lot, un pourcentage de la poudre est administrer 25 %, 50 % ,75 %, 80 %, cela pendant 14jours. Durant ce temps, une observation régulière est imposée (comportement alimentaires, le pelage..) ainsi que la pesée (1/2jours) .



Figure 15: les rats Wistar (photo originale)

3-Les appareils

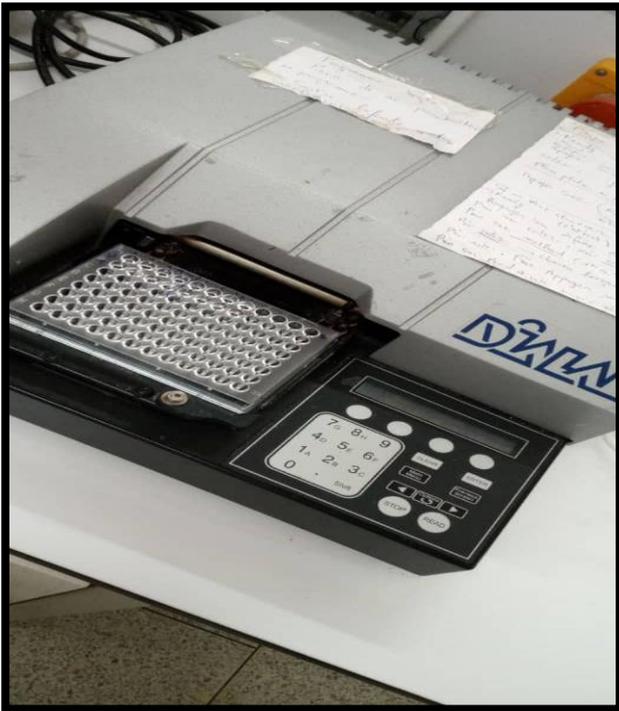


Figure 17: spectrophotomètre (photo originale)



Figure 16: Moulinex (photo originale)

:

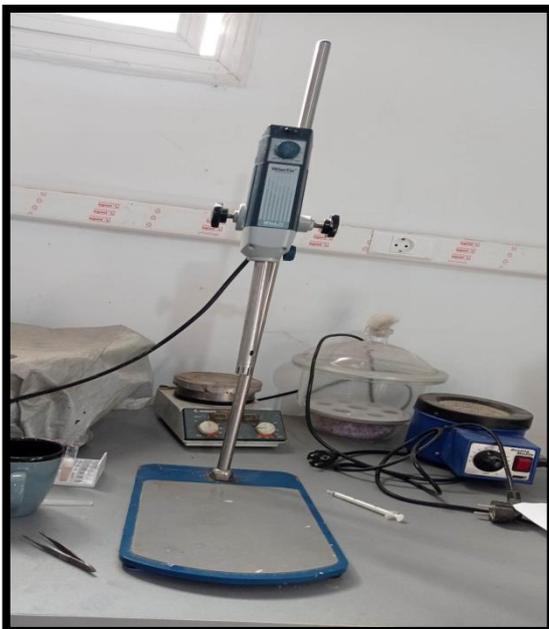


Figure 19: ultrasons (photo originale)



Figure 18: centrifugeuse (photo originale)



Figure 21: Bain marie



Figure 20: Vortex (photo originale)

(kit SPINREACT)

5-AUTRES :

- les micropipettes (500 μ l, 1000 μ l).
- les embouts (jaune, bleu).
- la balance

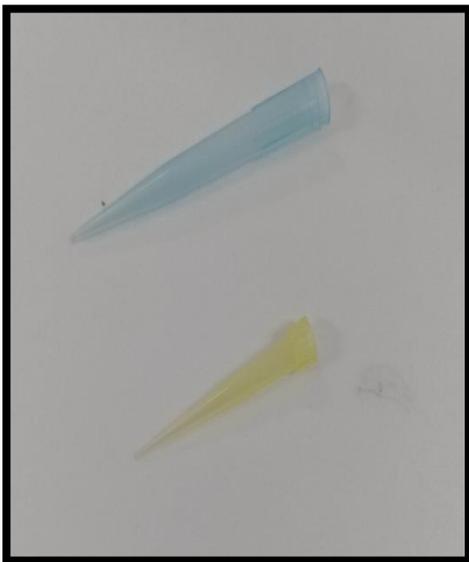


Figure 23: les embouts (photo originale)



Figure 22: la micropipette 500 μ l



Figure 24: la micropipette 1000 µl



Figure 25: la balance

II. La dissection de l'animal

une dissection des rats a été effectuée (figure 26) afin de retirer le foie pour la réalisation des dosages (figure 27).

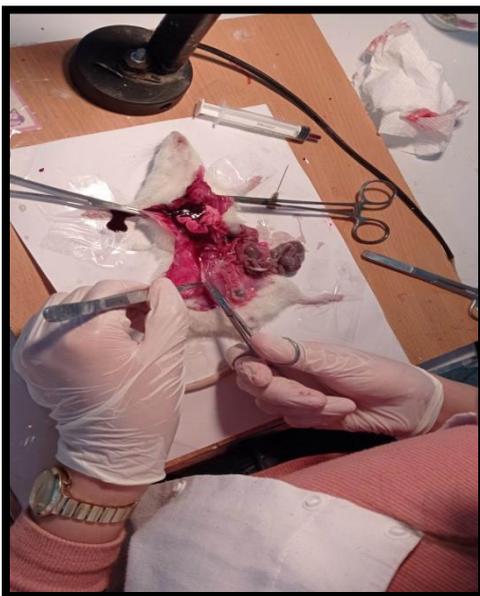


Figure 27: La dissection (photo originale)



Figure 26: Le foie obtenu (photo originale)

III. Préparation des lysats tissulaire

Homogénat 1:

- 100 mg d'organe dans 3 ml de tampon phosphate-EDTA.
- 500 μ l d'homogénat + 500 μ l SDS 1%
- Vortexer

*Utilisé pour les dosages suivants: MDA (malondialdéhyde).

Homogénat 2:

Broyer l'organe dans tampon phosphate aux ultrasons.

*Utilisé pour le dosage de: protéines carbonylées, enzymes antioxydantes (catalase).

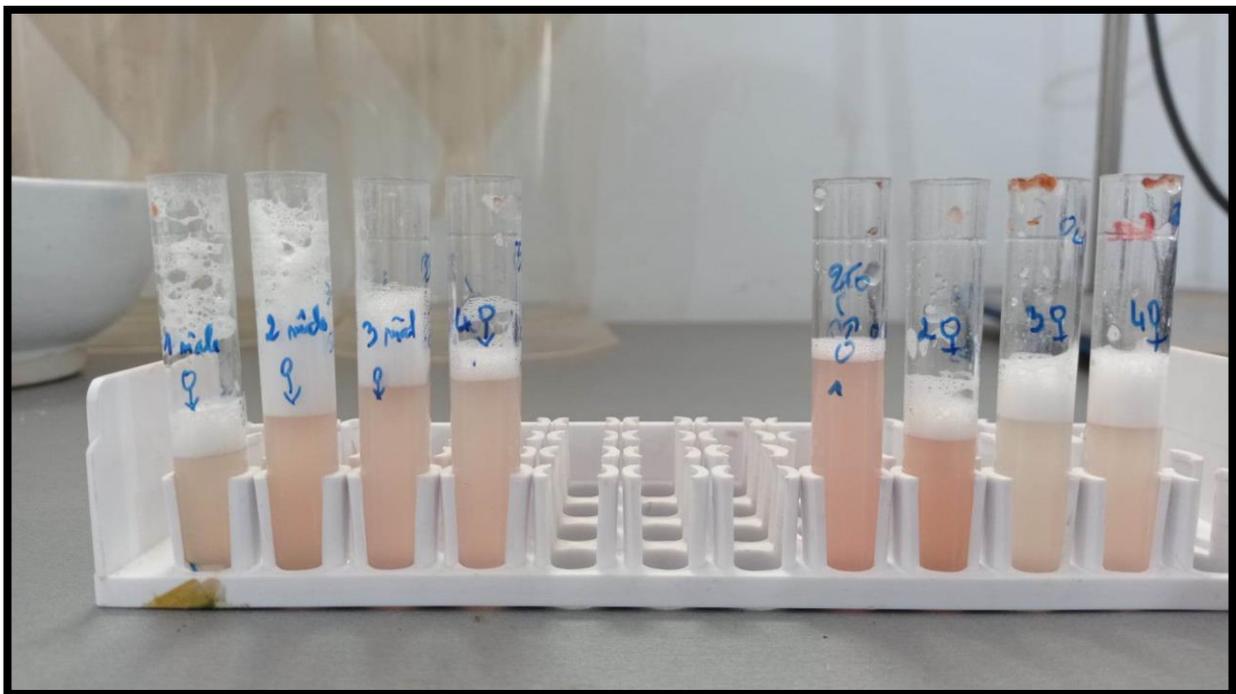


Figure 28: les homogénats (photo originale)

1- Dosage du Glutathion réduit (GSH) (Ellman., 1959) :

➤ **Principe :**

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est déterminé par la méthode colorimétrique en utilisant le réactif d'Ellman (DTNB). Cette réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TN).

$GSH + DTNB \rightarrow GSTNB + TNB$ —→ Le thio-nitrobenzoïque à PH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13.6 mM/l/cm-1

2- Dosage des protéines carbonylées (Levine et al., 1990) :

➤ **Principe :**

La teneur en carbonyle des extraits de protéines entières a été mesurée à l'aide de la méthode de Levine, en lesquelles protéines carbonylées sont dérivées avec de la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) pour produire un adduit chromophore présentant un coefficient d'extinction de 22 000 M⁻¹ cm⁻¹ à 366 nm.

3- Dosage du l'anion superoxyde (- O₂[•]) (Auclair et al., 1985) :

➤ **Principe :**

Basé sur la réduction du NBT (Nitroblue tetrazolium) ; MTT en monofarmazan par le - O₂[•], la lecture jaune est mesurée à 500 nm.

4- Dosage du peroxyde nitrite (ONOO⁻) (Beckman., 1994) :

➤ **Principe :**

Le peroxyde nitrite (ONOO⁻) est un oxydant produit par la réaction entre l'oxyde nitrique (NO) et les radicaux superoxydes (O₂radical dot⁻).

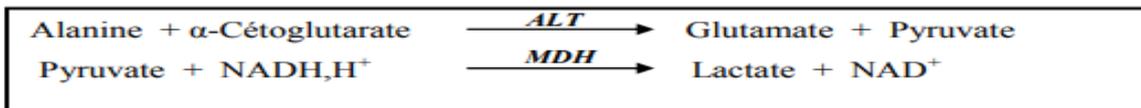
V. Dosage des paramètres biochimiques

1-l'alanine aminotransférase (ALAT) :

➤ **Principe :**

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984).

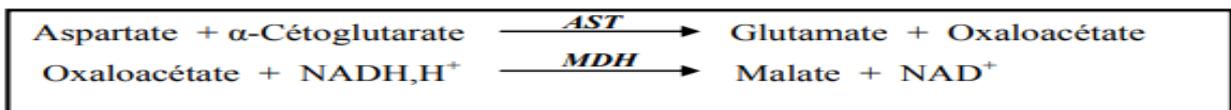
Ce principe est présenté selon la réaction suivante :



2-l'aspartate aminotransférase (ASAT) :

➤ **Principe :**

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi L'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984) selon la réaction ci-dessous :



VI. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques permettent l'évaluation de la précision et l'exactitude d'analyse.

✚ **La moyenne :**

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

✚ La variance :

$$V(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

✚ L'écart-type :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}}$$

- Les résultats obtenus ont été traités à l'aide du logiciel SPSS (version 21) par analyse ANOVA. La comparaison des paramètres a été réalisée à l'aide du test Tukey, test de Student, test de Mann Whitney, les différences sont considérées significatives à $p \leq 0,05$.

Chapitre VI

Résultats et discussion

IV.1.Résultats

IV.1.1.Évaluation de la toxicité aigüe :

Les signes cliniques et de mortalité apparus chez les rats de chaque lot ont été suivis continuellement après avoir mélangé la poudre sèche de la parche de café avec les nutriments . Cette observation a été étendue le long de la durée d'étude de la toxicité aigüe (14 jours). Le tableau ci-dessous présente les résultats de mortalité observée chez les rats traités d'une dose unique de la poudre sèche de la parche de café.

Tableau 7: Mortalité après une dose unique de la poudre sèche de la parche de café.

Dose(%)	Mortalité	Latence de mortalité
00	0/3	00
25%	0/3	00
50%	0/3	00
75%	0/3	00
80%	0/3	00

D'après le résultat obtenu, nous constatons que les doses de la poudre administrée aux rats (25%,50% ;75% et 80%) ont été bien tolérées, d'ailleurs aucun cas de décès liée à la substance d'essai n'a été signalé.

IV.1.1.1. Comportement des animaux et signes de toxicité

Le changement du comportement, ainsi que les symptômes manifestés par les rats durant les 14 jours d'observation qui suivent l'administration des doses testées, sont présentés dans le **tableau 10**. Le tableau résume l'ensemble des troubles enregistrés au cours de cette expérience.

Tableau 8: Évaluation des comportements et symptômes des rates lors de l'étude de la toxicité aigüe

Symptômes	Lot témoin		Lots traités	
	4h	Chaque jour	4h	Chaque jour
Peau et fourrure	Normal	Normal	Normal	Normal
Yeux	Normal	Normal	Normal	Normal
Muqueuse	Normal	Normal	Normal	Normal
Comportements anormaux	/	/	/	/
Salivation	Normal	Normal	Normal	Normal
Léthargie	/	/	/	/
Somnolence	/	/	/	/
Diarrhée Coma	/	/	/	/
Tremblements	/	/	/	/

IV.1.2. Évolution pondérale

L'un des paramètres auquel nous nous sommes intéressés durant notre travail, est l'évolution pondérale des souris étudiées. Ce paramètre est en relation directe avec la toxicité. La figure 29 et la figure 30 montrent l'évolution du poids corporel des souris pendant la période expérimentale

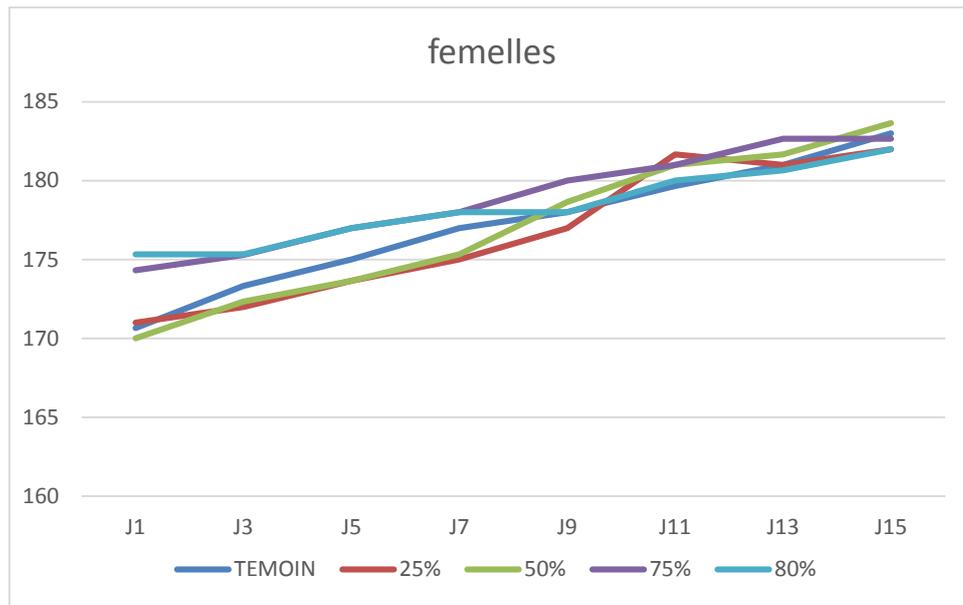


Figure 30: variation du poids corporel des rats femelles durant le test de la toxicité aigüe.

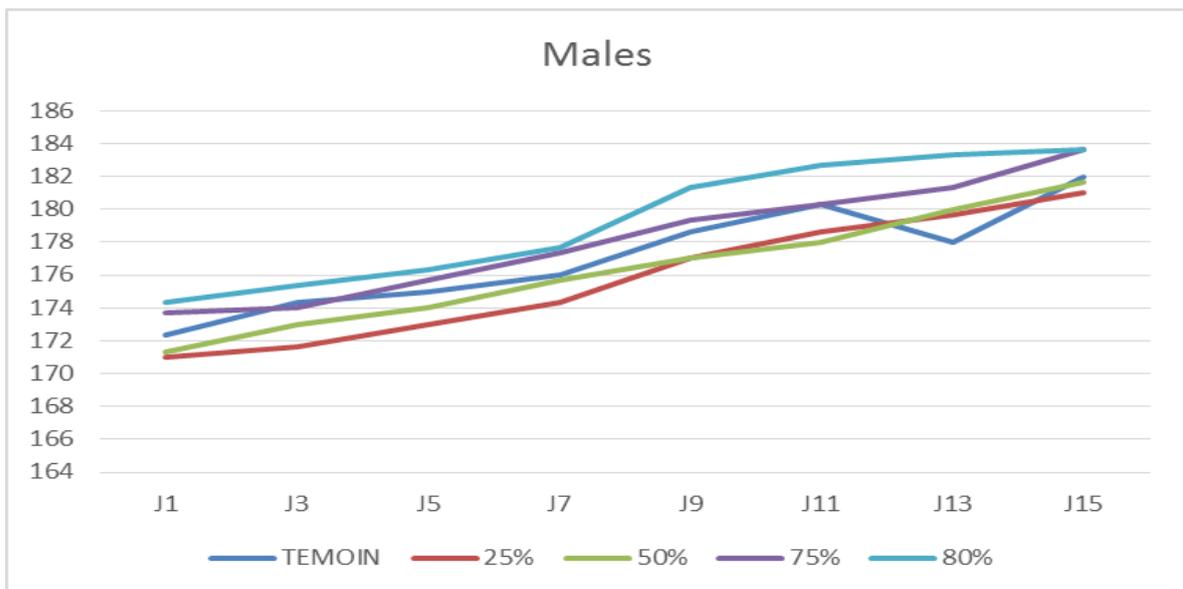


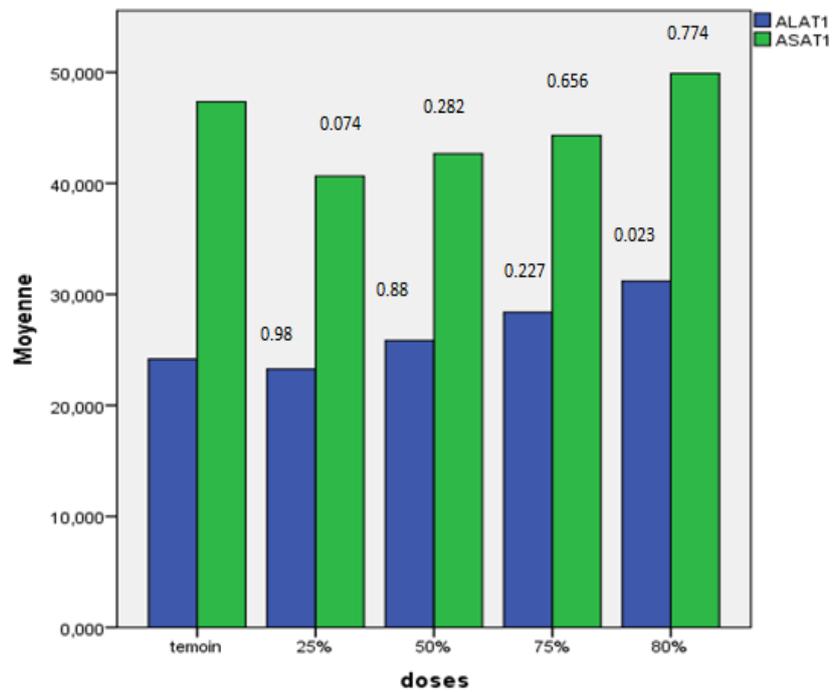
Figure 29: variation du poids corporel des rats mâles durant le test de la toxicité aigüe.

Le suivi de la variation du poids corporel des animaux au cours de l'expérience a démontré aussi bien, pour les mâles que pour les femelles, une légère diminution du poids qui n'est pas significative, marqué dans tous les lots traités par rapport au lot témoin du J1 jusqu'à J7 après il y'a une reprise de poids dans les jours qui suivent.

IV.1.3. Etude des paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction hépatique sont présentés dans les figures ci-dessous :

✓ Chez les mâles :



ans la
5%) et
sidéré

- ✚ Les résultats du dosage ALAT chez les mâles, nous montre que les lots traités avec une dose de 80 %, présente une différence sans aucune signification par rapport au lot témoin, contrairement aux autres lots (25% ; 50%, 75 %) .
- ✚ Les résultats du dosage ASAT chez les mâles, nous confirme qu'aucune différence n'est significative dans les quatre lots traités par rapport au lot témoin.
- Chez les femelles :

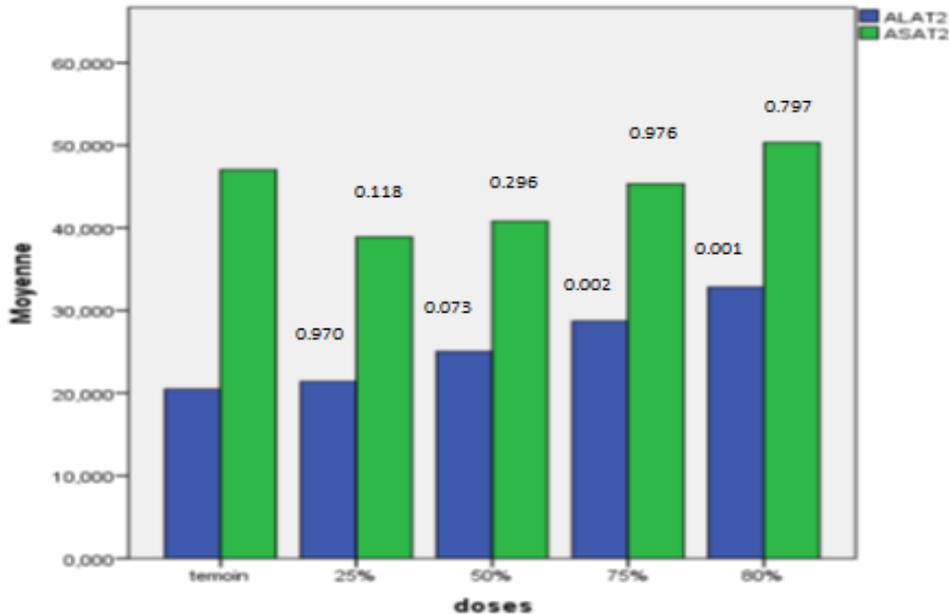


Figure 32 : dosage de l'ALAT et ASAT des différents lots femelles, traitées et témoin dans la condition de la toxicité aigüe par dose .lot témoin, lot 1 (25%),lot 2 (50%), lot 3(75%) et lot 4(80%).(n=3)) Les données sont exprimées par moyenne \pm écart ($p \leq 0.05$ est considéré comme résultat significatif)

- ✚ Les résultats du dosage ALAT chez les femelles, nous montre que les deux lots traités avec une dose de 75% et 80 % , présente une différence significative par rapport au lot témoin, contrairement aux autres lots (25% ; 50%).
- ✚ Aucune différence significative notée dans les résultats du dosage ASAT chez les femelles

IV.1.4. Etude des paramètres du stress oxydant

- ✓ Chez les mâles :
- ❖ GSH et Protéines carbonylée

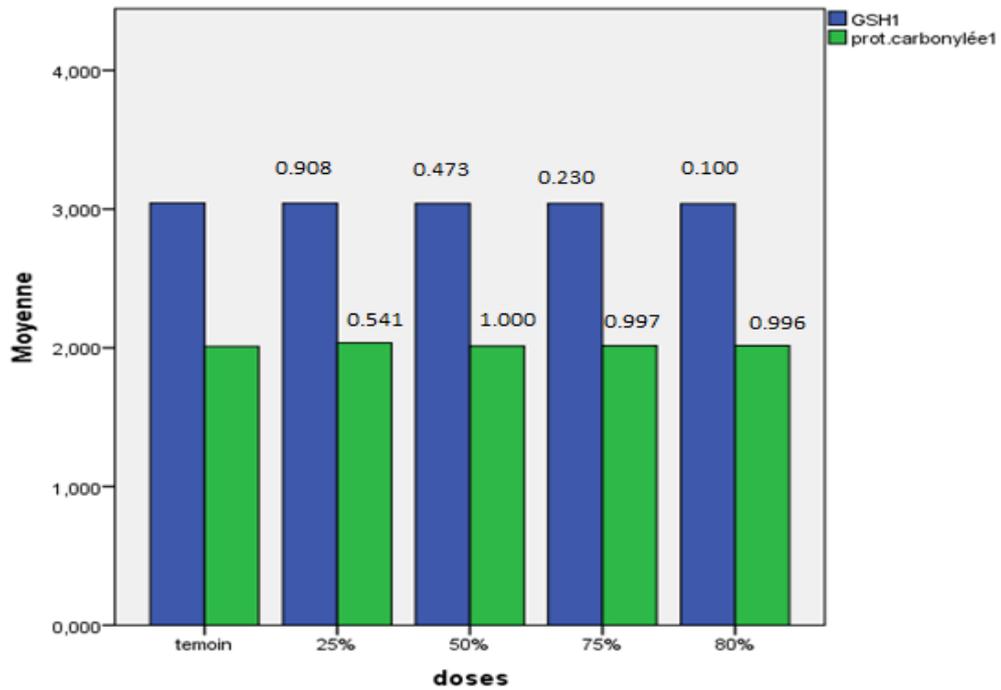


Figure33: dosage du GSH et Protéines carbonylées des différents lots mâles, traités et témoins dans la condition de la toxicité aigüe par dose lot témoin, lot 1(25%), lot 2 (50%) , lot 3 (75%) et lot 4 (80%) .(n=3) Les données sont exprimées par moyenne \pm écart ($p \leq 0.05$ est considéré comme résultat significatif)

- ✚ Les résultats de la figure 33 affirment qu'il n'y a aucune différence significative par rapport au témoin, cela pour les deux paramètres (GSH, protéines carbonylée), et pour tous les lots traités

❖ Peroxynitrite et anion superoxyde :

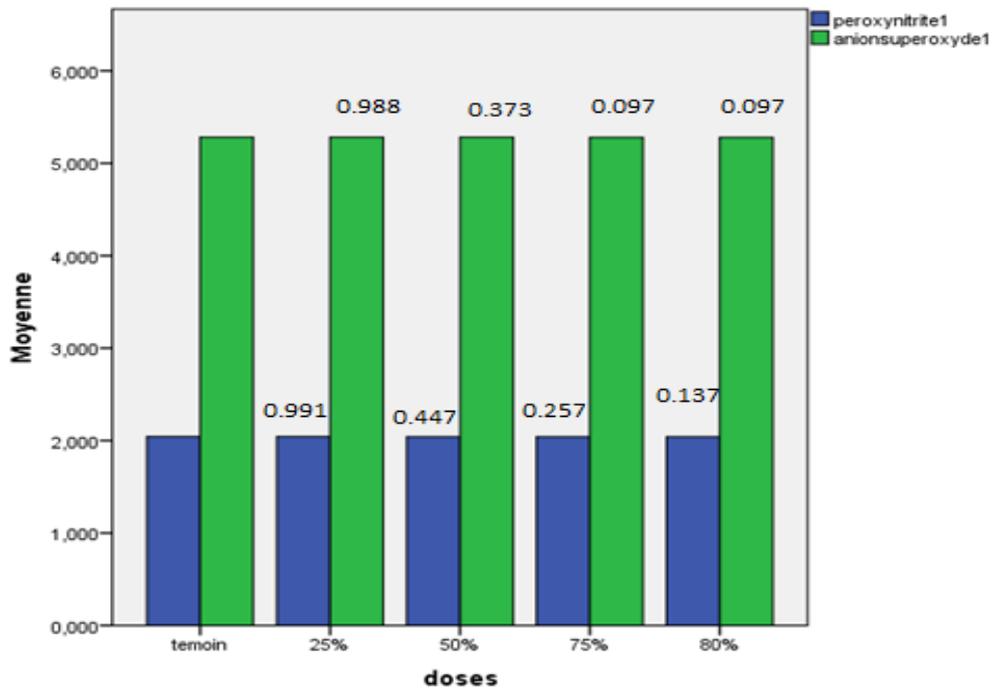


Figure34: dosage du Peroxynitrite et anion superoxyde des différents lots mâles, traités et témoins dans la condition de la toxicité aigüe par dose. lot témoin, lot 1 (25%), lot 2 (50 %) , lot 3 (75%) et lot 4 (80%) .(n=3) Les données sont exprimées par moyenne \pm écart ($p \leq 0.05$ est considéré comme résultat significatif)



pour le peroxynitrite et cela dans tous les lots du peroxynitrite , également pour les anion superoxyde .

✓ chez les femelles

❖ GSH et Protéines carbonylées :

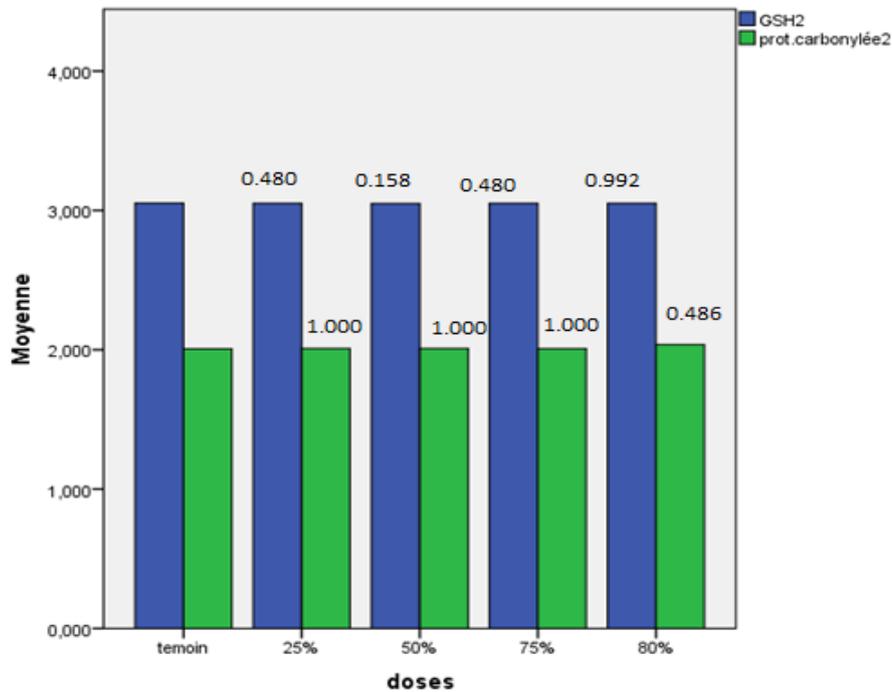


Figure 35: dosage du GSH et protéine carbonylée des différents lots femelles traités et témoins dans la condition de la toxicité aigüe par dose. lot témoin, lot 1(25%), lot 2 (50 %), lot 3 (75%) et lot 4 (80%) .(n=3) Les données sont exprimées par moyenne ± écart ($p \leq 0.05$ est considéré comme résultat significatif)

GSH chez les rats femelles traités par rapport au lot témoin, ainsi que pour les protéines carbonylées.

❖ Peroxynitrite et anion superoxyde

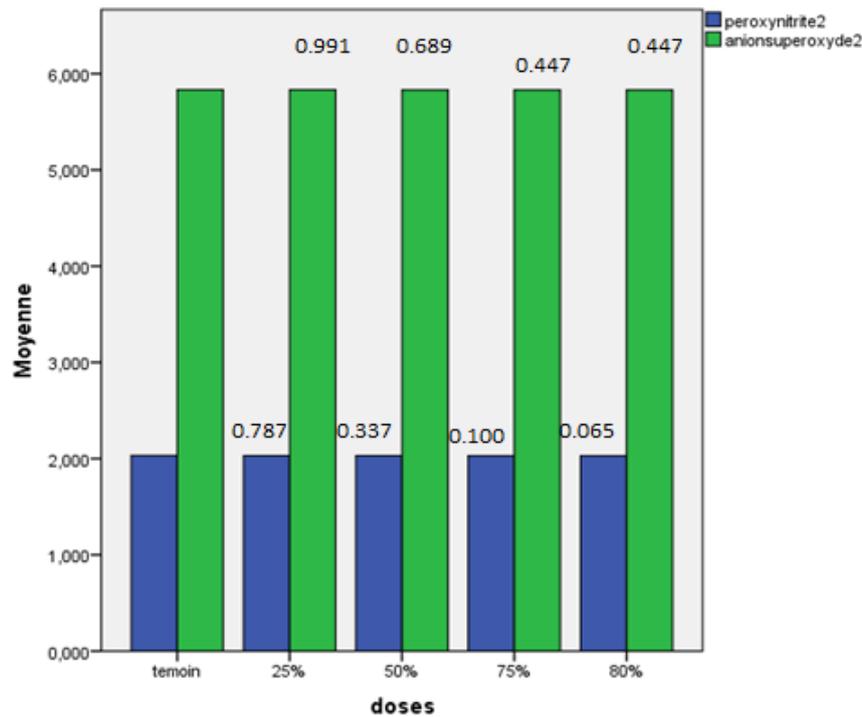


Figure36 dosage du peroxyde nitrite et anion superoxyde carbonylés des différents lots femelles traités et témoins dans la condition de la toxicité aiguë par dose. lot témoin, lot 1(25%), lot 2 (50 %), lot 3 (75%) et lot 4 (80%) .(n=3) Les données sont exprimées par moyenne \pm écart ($p \leq 0.05$ est considéré comme résultat significatif)

- Aucune différence significative rapportée par le graphe ci-dessus pour les deux dosages, peroxyde nitrite et anion superoxyde chez les rates des quatre lots traités par rapport aux rates du lot témoin.

IV.2. Discussion

Le café est consommé dans tous les pays et apprécié par toutes les tranches d'âge, il a pris diverses formes de présentations et de préparations pour devenir une véritable industrie et une denrée alimentaire de base dont le commerce international se chiffre en milliards de dollars. **(khalid,2010)**. Beaucoup de chercheurs présente les bienfaits et les effets néfastes de café de part son importante consommation dans le monde ,les composés et les déchets de ce dernier engendrent beaucoup de problèmes puisqu'ils sont rejetées dans la nature .Parmi ces déchets ,la parche de café ,un endocarpe qui recouvre la graine ,c'est un produit bénéfique , prouvé par plusieurs études et qui peut être utilisé dans l'industrie agricole alimentaire pour sa haute teneur en antioxydants ,composés phénolique ,flavonoides, flavanols et sa richesse en fibres alimentaires. Cependant aucune étude n'a fait l'objet du profile toxicologique de la poudre sèche de la parche de café.

Notre travail a pour but d'évaluer les effets de la toxicité aigüe de la poudre sèche de la parche de café sur les paramètres hépatiques et le stress oxydatifs chez les rats Wistar des deux sexes, afin de valorisé ce déchet organique.

L'évaluation de la toxicité aigüe consiste à mesurer et enregistrer les différents signes toxiques qui sont, immédiatement, apparus après l'administration d'une seule dose de la substance testée (Le Blanc, 2010). En effet, dans notre travail, nous avons remarqué que les animaux qui reçoivent des doses de 25,50%,75% et 80 % de la poudre sèche de la parche de café n'entraînent aucun effet toxique ,aucune létalité et aucun changement dans le comportement général ou d'autres activités physiologiques, cela pour les deux sexes, ce qui signifie que la DL50 de cette poudre est supérieure à 5000mg/kg P.C qui présente la dose d'essai. Selon **(Diezi ,1989)**, les substances ayant une DL50 supérieure à 5000 mg/kg sont presque non toxiques.

L'évolution pondérale des rats est l'un des paramètres étudiés dans ce travail. En fait l'apparition d'une toxicité s'accompagne d'une perte considérable de poids. Pour évaluer la toxicité d'une substance, on doit vérifier l'évolution du poids corporel, et le comportement parce qu'ils sont les premiers signes de toxicité **(Mbaka , 2010; Almança , 2011; Panunto , 2011)**. Une perte de poids corporel notées chez les deux sexes dans les sept premier jours du régime, après une reprise de poids a été remarquée, cette perte peut être expliquée par une réduction de la consommation des aliments **(Hilaly , 2004)**. Des résultats similaires ont été

obtenus par **(Bouchahdene ,2009)**, après avoir administré à des rates femelles les graines de *Datura innoxia* à 1 g/ kg de poids corporel.

Sur le plan biochimique, la toxicité aigüe est associée à une altération significative de quelques paramètres biochimiques. Les résultats montrent clairement l'augmentation significative de l'activité sérique d'ALT; cette augmentation est remarquée dans les lots des mâles traités par la dose 80% et les lots des femelles traitées par les doses 75% et 80%, contrairement au ASAT qui est normal dans tous les lots des deux sexes. En effet une hyper transaminasémie peut faire soupçonner une atteinte hépatique. La plus grande partie de composés toxiques, y compris les métabolites secondaires des plantes médicinales, s'accumulent dans le foie où ils sont détoxifiés **(ReichL, 2004)**. En général, l'ASAT et l'ALAT sont des enzymes d'origine mitochondriale et cytoplasmique. Ainsi, tout nécrose cellulaire, destruction du parenchyme hépatique ou une augmentation de la perméabilité membranaire des hépatocytes peut mener à l'écoulement de ces enzymes dans la circulation sanguine et donc à l'augmentation de leurs taux sériques **(Adeneye , 2006 ; Jodynis- Liebert,2010)**. Nos résultats se rapprochent de ceux de **(Abd ElBaky ,2009)**, l'administration orale de l'extrait de *Citrullus colocynthis*(50 mg/kg /jour) provoque une augmentation significative de TGO, TGP dans le sérum et une hépatotoxicité.

Pour ce qui est paramètres du stress oxydant, le glutathion réduit (GSH) est un antioxydant efficace .Il joue un rôle important dans une variété de processus de détoxification. Il neutralise les radicaux hydroxyles qui sont considérés comme une source importante du stress oxydatif **(patil ,2008)**. Dans notre étude nous n'avons noté aucune différence significative de cet antioxydant par rapport au témoin, cela dans tous les lots et chez les deux sexes. Ces résultats sont on désaccord avec ceux de **(Trad fatima zahra,2016)** qui affirme une augmentation du glutathion réduit chez les sujets consommateurs de café comparés aux sujets témoins.

Les protéines assurent plusieurs fonction physiologique toutes importantes les unes que les autres, par conséquent les protéines carbonylées sont le résultat de l'oxydation des protéines en présence d'espèces oxygénées activées(EOA) suite à la formation d'une fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone), ces derniers sont l'un des marqueurs d'un stress oxydatif, leur dosage confirme la dénaturation des protéines. En ce qui concerne notre recherche aucune différence significative n'a été observée chez les deux sexes et pour toute les doses , ce qui confirme que les protéines ont été épargnées de l'oxydation.

Pour ce qui est du dosage de l'anion superoxyde qui est une molécule d'oxygène portant un électron supplémentaire qui constitue un radical libre hautement réactif et toxique, formé par la

réduction mono électrique de l'oxygène : addition d'un seul électron, c'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ERO (**Koechlin-Ramonatxo., 2006**). Il existe des processus de défenses vis-à-vis des formes actives de l'oxygène lorsqu'elles sont produites en excès réalisent le stress oxydatif, ces processus de défense sont de 2 types dont le premier est d'ordre enzymatique avec la super oxyde dismutase et la catalase qui détruisent respectivement l'anion super oxyde et le deuxième est d'ordre non enzymatique. (**Abrév.Fro, 2019**). Dans notre étude ,aucune différence significative n'a été rapporté dans tous les lots traités et pour les deux sexes.

Pour conclure le peroxy-nitrite est un oxydant biologique puissant formé par la réaction de deux radicaux libres le super oxyde et le monoxyde d'azote, très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant il engendre des oxydations irréversibles et des nitrations divers, ils entraînent la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. Dans notre travail, pas de différence significative pour le peroxy-nitrite , cela dans tous les lots et pour les deux sexes.

Conclusion et perspectives

Dans la présente étude, nous avons réalisé une étude toxicologique sur l'effet de la poudre sèche de la parche de café sur les paramètres hépatiques et le stress oxydant chez les rats wistar.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons conclu que : la poudre de la parche n'a entraînée aucun changement de comportement ni de poids corporel, de plus, aucun décès n'a été enregistré. Cependant, au niveau des paramètres hépatiques (ASAT, ALAT), la poudre en question n'a pas causé d'altération sur l'ASAT, cela pour toutes les doses étudiées (25 %, 50%, 75% ,80%) et pour les deux sexes . Contrairement à l'ALAT, on a noté une augmentation chez les mâles traités par la dose 80%, et chez les femelles par les deux doses 75% et 80% en faveur d'une atteinte hépatique.

A propos des paramètres du stress oxydant, et pour GSH, aucune différence significative n'a été enregistrée quelque soit la dose, et le sexe révélant aucune majoration dans l'effet oxydatif cela pour toutes les doses et pour les deux sexes. Pour les protéines carbonylées, aucune différence significative n'a été enregistrée par rapport au témoin. En ce qui concerne l'anion superoxyde, chez les deux sexes et dans tous les lots, aucune différence significative n'a été rapportée. Enfin, et pour le peroxyde d'hydrogène aussi aucune différence significative n'a été remarquée. D'après les résultats des paramètres du stress oxydant, on a conclu que la poudre sèche de la parche de café n'a entraîné aucune perturbation au niveau de la balance oxydant /antioxydant, de plus, et sur le plan biochimique, l'augmentation de l'ALAT chez les mâles traités par la dose 80% et les femelles traitées par les doses 75% et 80%, soupçonne une atteinte hépatique.

Selon toutes ces informations, la dose qui entraîne aucune réaction ou effet c'est bien la dose : 25% et 50 %.

Ce travail mérite d'être développé, puisque il a ouvert plusieurs voies de recherche de part les résultats obtenus qui doivent impérativement être confirmés par des études plus approfondies et plus accomplies. Alors, il serait important de développer les axes suivants :

- ❖ Etude des coupes histologiques des différents organes prélevés lors de l'étude de la toxicité aiguë.
- ❖ Etudes de toxicité sub-chronique de la poudre sèche de la parche de café, afin de déterminer les effets à moyen terme et long terme, d'évaluer la dose sans effet toxique (NOAEL) et d'établir les normes de sécurité concernant l'exposition humaine.

- ❖ Le travail doit s'orienter vers l'étude des poly phénols, vu la richesse de cette poudre en ces composés et leurs applications dans des tests de toxicité pour une identification précise du principe actif toxique de cette plante

Références bibliographiques

1. -(<https://telegra.ph/Le-foie-01-25>)
2. -A. Favier, (2003) «Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique», Review l'actualité chimique, pp. 108-115, novembre 2003.
3. -Aguilera Y., Rebollo-Hernanz M., Cañas S., Taladrid D. & Martín-Cabrejas M. A. (2019). Response surface methodology to optimise the heat-assisted aqueous extraction of phenolic compounds from coffee parchment and their comprehensive analysis. *Food & function*, 10(8), 4739-4750.
4. -Al-Gubory K.H. (2014). Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reprod Biomed Online*. 29(1): 17-31
5. -Almeida, AAP, Naghetini CC, Santos VR, Antonio AG, Fahra A, Glória MBA (2012). Influence of natural coffee compounds, coffee extracts and increased levels of caffeine on the inhibition of *Streptococcus mutans*. *Food Research International*. 49 : 459-461.
6. -Alves, R. C., Rodrigues, F., Nunes, M. A., Vinha, A. F., & Oliveira, M. B. P. (2017). State of the art in coffee processing by-products. In *Handbook of coffee processing by-products* (pp. 1-26). Academic Press.
7. -Ameyu, M. A. (2017). Influence of harvesting and postharvest processing methods on the quality of Arabica coffee (*Coffea arabica* L.) in Eastern Ethiopia. *ISABB Journal of Food and Agricultural Sciences*, 7(1), 1-9.
8. Azam, S. H. (2004). Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties. *Toxicology in Vitro*, 18(5), 555-561.
9. -Azam, S. H. (2004). Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties. *Toxicology in Vitro*, 18(5), 555-561.
10. -Belitz HD, Grosch W, Schieberle P (2009). *Food Chemistry* 4th revised and extended edition. Ger Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 53 : 377-385
11. -Benitez, V., Rebollo-Hernanz, M., Hernanz, S., Chantres, S., Aguilera, Y., & Martín-Cabrejas, M. A. (2019). Coffee parchment as a new dietary fiber ingredient: Functional and physiological characterization. *Food research international*, 122, 105-113.
12. -bert J., Cave M. & Marsano L. (2015). Liver diseases. *World Rev Nutr Diet*. 111: 146-150
13. -Bismuth, C., Baud, F., Fréjaville, P.P., Garnier, R. (1987). *Toxicologie clinique*. Paris : Flammarion Médecine Sciences. 956p.
14. BouchahdeneSouheila, 2009. Evaluation de la toxicité de *Datura innoxia* M. chez des rats femelles Wistar. Mémoire de magister. Université Badji Mokhtar Annaba.
15. -Bressani Ricard (1978). Subproductos del Fruto de café, in *Pulpa de café : composición, tecnología, y utilización*, Braham J.E & Bressani R (Eds) INZAP, 9-17.
16. -Carocho M., Ferreira I. C., Morales P. & Soković M. (2018). Antioxidants and prooxidants: effects on health and aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2018: 1472708.
17. -Commission de la santé et sécurité de travail, Québec, 2004). 2ème édition revue et augmentée Depot légal-Bibliothèque nationale du Québec, ISBN 2-551-22538-8.

18. Cortamira O. & Durselen G., 1992. Dataphytochemistryra feroxprojet .Swineexperiment .Swinedigestibilityexperiments .N°.2-4. Contribution to Datura workshop. Joint DG XII-DG VI .Seminar Brussels,1-2
19. -Dana G,Benichou C.Causality assessment of adverse ractions to drugs_I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings : aplication to drug_induced liver injuries.j clin Epidemiol 1993;46 :13-23-30
20. -Debry G (1995). Le café. Sa composition, sa consommation, ses incidences sur la santé. Centre de Nutrition Humaine. P 20.
21. -DebryG (1993). Le café et la santé. Paris : John LibbeyEurotext, 560 p
22. -Dias J.S. (2019). Nutritional Quality and Effect on Disease Prevention of Vegetables. In Nutrition in Health and Disease. IntechOpen.
23. Diezi J. 1989. Toxicology: Basic principles and chemical impact. In Pharmacology: Fundamental Principles and Praticce ,Slatkine M. (ed). Academic Press: Genève; 33-44.
24. -Dorsey, B. M. (2017). Healthy components of coffee processing by-products. Handbook of Coffee Processing By-Products, 27–62.
25. -El-Demerdash F.M., Tousson E.M., Kurzepa J. & Habib S.L. (2018). Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants. Oxid Med Cell Longev. 2018: 9758951.
 - Esquivel, P., & Jimenez, V. M. (2012). Function alproperties of coffee and coffee by-products. Food Research International, 46(2), 488-495.
26. -FAO (2008). Food and agriculture organization of United Nations
27. -Farah A(2006).DonangeloCM. Phenolic compounds in coffee. Braz J Plant Physiol ;18 :23– 36
28. -Figuerola, F. H. (2005). Fiber concentrates from apple pomace and citrus peel as potential sources of food fortification. Food Chemistry, 91, 395-8.
29. -focus,Deutscher,Kaffeeverband,2006
30. -G.W. Burton, K.U. Ingold, «beta-carotene: an unusual type of lipid antioxydant», Sciencesvol224 (4649), pp. 569-573, Mai 1984.
31. -Gemechu, F. G. (2020). Embracingnutritionalqualities, biologicalactivities and technologicalproperties of coffee byproducts in functionalfood formulation. Trends in Food Science &Technology.
32. -Ghosh, P., &Venkatachalapathy, N. (2014).Processing and drying of coffee—a review. Int.J. Eng.Res. Technol, 3(12), 784-794.
33. -Ghosh, P., &Venkatachalapathy, N. (2014).Processing and drying of coffee—a review. Int.J. Eng.Res. Technol, 3(12), 784-794.
34. -Ghosh, P., &Venkatachalapathy, N. (2014).Processing and drying of coffee—a review. Int.J. Eng.Res. Technol, 3(12), 784-794
35. -Gouvea BM, T. C. (2009). Fea-sibility of ethanol production from coffee husks. Biotechnol Letters, 1315–1319
36. -Gulçin. (2011). Antioxydant of food constituent: an over view. Arch toxical 86, 345-391.
37. Guzik TJ, West NE, Pillai R , Taggart DP , Channon KM (2002). Nitric oxide modulates superoxide release and peroxyxynitrite formation in human blood vessels. Hypertension .39(6) : 1088-1094

38. -HEMIS Mohamed. (2010). CONCEPTION DU MODELE REDUIT D'UN SECHOIR AGRICOLE ENVUE DE L'ETUDE DU PHENOMENE DE TRANSFERT DE CHALEURET D'HUMIDITE DES PRODUITS AGRICOLES (pp .10-12)
39. Hilaly, J.E., Israili, Z.H., Lyouss, B., 2004. Acute and chronic toxicological studies of Ajuva Iva in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 43–50.
40. -<http://www.Alimentation-vieillesse-etcancer.html> (23-03-2011).
41. -Huch, M. C. (2015). Coffee: fermentation and Microbiota. *Advances in Fermented Foods and Beverages*, 501-511.
42. -I. Carlberg, B. Mannervik, «[59] Glutathione reductase», *Methods in enzymology*, Vol 113, pp.484-49, 1985
43. -ICO (2007). International coffee organization. Letterfromexecutivedirector. Coffee market report
44. -Ijanu, E. M., Kamaruddin, M. A., &Norashiddin, F. A. (2020). Coffee processingwastewatertreatment:acriticalreview on currenttreatment technologies with a proposed alternative. *Applied Water Science*, 10(1), 1-11.
45. Imane Krache1, Naouel Boussoualim1*, Soraya Ouhida2, Nacer Amraoui1, Abderrahmane Baghiani1 and LekhmiciArrar, 2017. Acute and Chronic Effects of Methanolic Extract of Teucriumpoliumon Blood Parameters and Histopathology of Liver and Kidney in Female Rats. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences* 2(3): 1-11, 38234.
46. -ipodi A. (2015). Liver disease and hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost.* 41: 462-467.
47. -Iriondo-DeHond A, A. G-G-B. (2018). Validation of coffee by-products as novel food ingredients . *Innovative Food Science & Emerging Technologies*.
48. -Iriondo-DeHond, A., Garcia, N. A., Fernandez-Gomez, B., Guisantes-Batan, E., Escobar, F. V., Blanch, G. P., ... &del Castillo, M. D. (2019). Validation of coffee by-products as novelfoodingredients. *InnovativeFood Science &Emerging Technologies*, 51, 194-204.
49. -J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle, «Le stress oxydant», *RevMed Liege*, vol 62(10), pp. 628-638, 2007.
50. -Justin koffi ;2007. Les Hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le café: mise en point de méthodes analytiques et étude de l'étape de torréfaction. Thèse de doctorat. Ecole Doctorale ABIÉS, Laboratoire De Chimie Analytique. Paris.
51. -Khalid K (2010). Le Café: Marché et tendances. *Revue de la filière agroalimentaire. Food magazine.* 19: 24-55.
52. -Khalid K (2010). Le Café: Marché et tendances. *Revue de la filière agroalimentaire. Food magazine.* 19: 24-55.
53. -Kim S, Parkr Y , Jeonh J(2005) .Neuroprotective effects of 3,5 dicaffeoylquinic acids on hydrogen peroxide induced cell death in cells. *Phytotherapy research.*19(3):243-245.
54. Kim, J. M., Araki, S., Kim, D. J., Park, C. B., Takasuda, N., Ota, T., Nir, Z., Shimidzu, N., Tanaka, Y., Osawa, T., Uraji, T., Nishino, H. et Tsuda, H, 1998. Chemopreventive effects of caratenoids and curcumin on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine inhibition. *Carcinogenesis*, 19, 81-85

55. -Kleinwächter, M., Bytof,G.,&Selmar, D. (2015). Coffeebeans and processing. InCoffee in health and diseaseprevention (pp. 73-81). AcademicPress.
56. -Klingel, T. K. (2020). A Review of Coffee By-Products Including Leaf, Flower, Cherry, Husk, Silver Skin, and Spent Grounds as Novel Foods within the European Union. *Foods*,9(5), 655.
57. -Koleckar, V. K. (2008). Condensed and Hydrolysable Tannins as Antioxidants Influencing the Health. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(5), 436–447.
58. -Kumar NS, Hewavitharanage P, Adikaram NKB (1995). Attack on tea by *Xyleborusformicatus*: Inhibition of the symbiote, *Monacrosporiumambrosium*, by caffeine. *Phytochemistry*. 40: 1113 -1116.
59. -Lauwerys et al., 2007.*Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles ;5 emeédition.*
60. Leblanc GA., (2010). *Acute toxicity: A Textbook of Modern Toxicology*.Hoboken, New Jersey.(4):125-236.
61. -Li (2014). *Le Rôle des Polyphénols dans le Vin, le Thé, le Café et le Chocolat*. P1
62. -Liudet L (2007).*Biologie oxidative et implication cliniques du peroxydant*.*Rev Med Suisse . Volume3*.32769.
63. -Littardi, P., Rinaldi, M., Grimaldi, M., Cavazza, A., &Chiavaro, E. (2021).Effect of Addition of Green Coffee Parchment on Structural, Qualitative and ChemicalProperties of Gluten-Free Bread. *Foods*, 10(1), 5longifolia— Infused Coffee— AnOralToxicityStudy.*Nutrients*, 12(10), 3125.
64. -M. Clément, « LavitamineC: unantioxydantpuissant», *S A N T É - S P O R T- N U T R I T I O N*, FÉVRIER, mickaelclement.com, 26, 2017.
65. -Mazzafera, P. (2002). *DEGRADATION OF CAFFEINE BY MICROORGANISMS AND POTENTIAL USE OF DECAFFEINATED COFFEE HUSKS AND PULP IN ANIMAL FEEDING . Scientia Agricultura*, 815-821.
66. MebarkiNoudjoud. (2010). *Extraction de l'huile essential de thymus fontanesii d'application à la formulation d'une forme medicamenteuse- antimicrobienne*. These magister. Université de Boumerdes. Pp 124.
67. -Michelle J, Martine S.G,Daniel D (2003).*Terres De Café,France :Édition Quae*.ED1,p120.
68. -Moure A, J. M. (2001). Natural antioxidants from residual sources. 72, 145-171.
69. -Murthy, P. S. (2012). Sustainable management of coffee industry by-products and value additio. *Resources, Conservation and Recycling*, 66, 45–58.
 - Mussatto, S. I., Machado, E. M., Martins, S., & Teixeira, J. A. (2011). Production, composition, and application of coffee and its industrial residues. *Food and Bioprocess Technology*, 4(5), 661-672.
70. -Nadim El Ghezal, Celia Sanchez ; 2004. *Le Commerce du café*. Recherche réalisée dans le cadre du cours de Commerce International.Inidite. Ecole des mines de Nancy.
71. -Natella F, Scaccini C (2001). Coffee drinking influence plasma antioxydant capacity. *Reports*. 345 : 124-131
72. -Niki E. (2018). Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress?. *Free Radic Biol Med*. 124: 564.

73. -Nimse S.B. & Pal D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Rsc Adv.* 5(35): 27986-28006.
74. -Nordqvist J (2016). Coffee: health benefits. *Nutritional information.* 4: 1-3.
75. -O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye - Alexandria, «first line defence antioxidants-superoxidedismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid», *Journal of Medicine - Taylor & Francis online*, vol 54, pp. 287-293, 2018.
76. -OCDE. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la Toxicologie à court et à long terme. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris :OCDE.P. 1-15.
77. -OCDE. (2008). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In : Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE. P. 1-14
78. -OCDE. (2009). Études de toxicité chronique. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE.P.1-16.
79. -OECD, 2001, Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques
80. -Oliveira, G., Passos, C. P., Ferreira, P., Coimbra, M. A., & Gonçalves, I. (2021). Coffee By-Products and Their Suitability for Developing Active Food Packaging Materials. *Foods*, 10(3), 683.
81. -Oliver J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *Chemicals Testing and Animal Welfare* (The National Chemicals Inspectorate). Sweden : Solna.P. 119-142.
82. -Oosterveld A, Harmsen JS, Voragen AGJ, Schol HA (2003). Extraction and characterization of polysaccharides from green and roasted *Coffea arabica* beans. *Carbohydrate polymers.* 52: 285-269.
83. -Pacula A.J., Kaczor K.B., Wojtowicz A., Antosiewicz J., Janecka A., Dlugosz A., Janecki T. & Scianowski J. (2017). New glutathione peroxidase mimetics-Insights into antioxidant and cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem.* 25: 126-131.
84. -Pandey, A., Soccol, C.R., Nigan, P. and Soccol, V.T (2000). Biotechnological potential of agro-industrial residues. I : sugarcane bagasse, *Bioresource Technology*, 74 69-80
85. -Paola V, Laura M, Francesca R, Arianna V, Laura N, Virginia B, Andera L (2012). Nitric oxide and peroxynitrite platelet levels in gestational hypertension and preeclampsia. *J platelets .* 10 :26-35.
86. -Parisi F, Stefanatos RK, Strathdee K, Yu Y, Vidal M (2014). Transformed Epithelia Trigger Non-Tissue-Autonomous Tumor Suppressor Response by Adipocytes via Activation of Toll and Eiger/TNF Signaling. *Cell Rep.* 6(5): 855-867.
87. -patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM (2008). correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 23(1): 45-48.
88. -Peña-Bautista C., Baquero M., Vento M. & Chafer-Pericas C. (2019). Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clin Chim Acta.* 491: 85-90
89. -Philip G. Watanabe, 2000, *Toxicological Sciences*, Volume 53, Issue 1, January 2000, Page 156.

90. -Pino A, Godefroy J (1973). Utilisation des parches de café et coques de cacao en bananeraie. *Fruits*. 28 : 263-269.
91. -Ramade, F., 1979. *Ecotoxicologie*, Ed Masson, Paris, pp. 5.380p
92. Reichi, F.X, 2004. *Toxicologie générale*. Dans « Guide pratique de toxicologie ». 2^{ème} édition De Boeck, pp :6
93. -Ruckebusch, Y. (1981). *Physiologie, pharmacologie, thérapeutiques animaux*. Paris : Maloine
94. -Sakwari, G. M. (2013). Personal exposure to dust and endotoxin in Robusta and Arabica coffee processing factories in Tanzania. *Annals of Occupational Hygiene*, 57, 173-183.
95. -Sarni-Manchado & Cheyner (2006). *Le Rôle des Polyphénols dans le Vin, le Thé, le Café et le Chocolat*. P1
96. -Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M (2009). Polyphenols: antioxidants and beyond. *American J Clinical Nutrition*. 81 : 215-217
97. -Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. (2005). *The American Journal of Clinical Nutrition*.
98. -Shimizu T., Bowers A. N., Budzynski C. A., Kahn M. C., Bingman V. P. (2004). What does a pigeon (*Columba livia*) brain look like during homing? Selective examination of ZENK expression. 118: 845-851.
99. -T. Malmezat, D. Breuillé, P. Capitan, P. Mirand, C. Obled, « Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats », *The Journal of Nutrition*, Vol 130 (5), pp. 1239-1246, May 2000.
100. -Tsai, Y. C., Wang, Y. H., & Liu, Y. C. (2017). Overexpression of PCNA Attenuates Oxidative Stress Caused Delay of Gap-Filling during Repair of UV-Induced DNA Damage. *J Nucleic Acids*. 2017: 8154646.
101. -Van Houten B., Santa-Gonzalez G.A. & Camargo M. (2018). DNA repair after oxidative stress: current challenges. *Curr Opin Toxicol*. 7: 9-16.
102. -Vantal. A (1999). *Le café précieux*. France : Robert Laffont, 1, pp 36- 68.
103. -Viala A et Botta A. 2005. *Notions sur la toxicologie*. In : *Toxicologie*. 2nd ed. Lavoisier (Paris), 1026-1037.
104. -Viau, C. and Tardif, R. (2003). *Toxicologie*. In : *Environnement et sante publique-fondements et pratiques*. Paris. 119-143.
105. -Von Enden, J. C., Calvert, K. C., Sanh, K., Hoa, H., Tri, Q., Vietnam, S. R., & Consulting, C. E. O. R. (2002). Review of coffee waste water characteristics and approaches to treatment. PPP Project, Improvement of Coffee Quality and Sustainability of Coffee Production in Vietnam. German Technical Cooperation Agency (GTZ), 1-1
106. -Wondemagegnehu, E.B., Gupta, N. K., & Habtu, E. (2019). Coffee parchment as potential biofuel for cement industries of Ethiopia. *Energy Sources, Part A : Recovery, Utilization, and Environmental Effects*, 1-12.
107. -Yashin, A. Y. (2013). Antioxidant and Antiradical Activity of Coffee. *Antioxidants*, 2(4), 230-245.
108. -Zbinden, G et Flury-Roversi, M. 1981. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Arch Toxicol*, 47:7799.

109. Zielinski Z.A. & Pratt D.A. (2017). Lipid peroxidation: Kinetics, mechanisms, and products. *J Org Chem.* 82(6): 2817-2825.

ملخص

يشكل ورق البرشمان القشرة التي تغلف حبة البن ، والتي يتم الحصول عليها بعد معالجة البذور بإحدى العمليات التالية: عملية جافة أو رطبة أو شبه جافة. ومن المعروف أيضًا احتوائه على نسبة عالية من الألياف الغذائية والبوليفينول ومضادات الأكسدة الأخرى ، وتتكون هذه الدراسة من تقييم السمية الكبدية الحادة لقهوة البرشمان. لم يتم عمل أي عمل في هذا الموضوع حتى الآن. وهكذا ، قمنا بإعطاء جرعات مفردة (25% ، 50% ، 75% و 80%) لفئران ويستار من كلا الجنسين. تم تنفيذ جرعة المعلمات البيوكيميائية (ASAT / ALAT) وكذلك معاملات الإجهاد التأكسدي (GSH / بروتينات الكربونيل / أنيون (Superoxide / Peroxynitrite). لم يلاحظ أي نفوق ولا علامات سريرية للسمية أو تغيرات سلوكية في أي من الحيوانات أثناء التجربة. كما لم يلاحظ انخفاض في وزن الجسم. تظهر نتائجنا أن المسحوق المعني لم يسبب أي تغيير في AST لجميع الجرعات. بالنسبة إلى ALT ، سجلت زيادة في الذكور الذين عولجوا بجرعة 80% وللاإناث 75% و 80% جرعات بيروكسينيتريت) ، ولم يسجل اختلاف معنوي لكلا الجنسين من جميع الدفوعات المعالجة. يحتفظ ورق البرشمان بتوازن الأكسدة / مضادات الأكسدة ، ومع ذلك ، يشتهر في تلف الكبد للجرعة 80% عند الذكور و 75% و 80% عند الإناث. من نتائجه يمكننا أن نستنتج أن الجرعات التي لا تسبب أي تأثير سام هي: 25% و 50%.

الكلمات المفتاحية: قشور القهوة ، الكبد ، السمية الحادة ، البارامترات البيوكيميائية ، الإجهاد التأكسدي

Résumé :

La parche de café constitue la coque qui enveloppe le grain de café, obtenue après le traitement des graines par l'un des procédés suivant : voie sec, humide ou semi sec. Elle est connue aussi pour sa forte teneur en fibres alimentaires, Polyphénols et d'autres antioxydants. La présente étude consiste à évaluer la toxicité hépatique aiguë de la parche de café. Aucun travail portant sur ce sujet n'a été encore réalisé. Ainsi, nous avons administré des doses uniques (25%, 50%, 75% et 80%) à des rats wistar des deux sexes. Le dosage des paramètres biochimiques (ASAT/ALAT) ainsi que les paramètres de stress oxydatif (GSH/Protéines carbonylée/Anion superoxyde/Péroxynitrite) ont été réalisés. Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité ni changement de comportement n'a été observé chez tous les animaux pendant l'expérimentation. Aussi aucune diminution du poids corporel n'a été observée. Nos résultats montrent que la poudre en question n'a pas causée d'altération sur l'ASAT pour toutes les doses. Pour l'ALAT, on a enregistré une augmentation chez les mâles traité par la dose 80% et chez les femelles pour les doses 75% et 80%. En ce qui concerne les paramètres du stress oxydatif (GSH/Protéines carbonylée/Anion superoxyde/Péroxynitrite), aucune différence significative n'a été rapporté cela pour les deux sexes de tous les lots traités. Donc, la poudre sèche de la parche de café à conserver la balance oxydant /antioxydant, cependant, une atteinte hépatique est soupçonner pour la dose 80% chez les mâles, 75% et 80% chez les femelles. A partir de ses résultats on peut conclure que la doses qui entraîne aucun effet toxique c'est : 25% et 50%.

Mots clés : parche de café, Foie, toxicité aiguë, paramètres biochimiques, stress oxydatif

Abstract

The parchment of coffee constitutes the shell which envelops the coffee bean, obtained after the treatment of the seeds by one of the following processes: dry, wet or semi-dry process. It is also known for its high content of dietary fiber, polyphenols and other antioxidants. This study consists of evaluating the acute liver toxicity of parchment coffee. No work on this topic has been done yet. Thus, we administered single doses (25%, 50%, 75% and 80%) to wistar rats of both sexes. The dosage of the biochemical parameters (ASAT/ALAT) as well as the oxidative stress parameters (GSH/Carbonyl proteins/Superoxide anion/Peroxynitrite) were carried out. No mortality and no clinical signs of toxicity or behavioral changes were observed in any of the animals during the experiment. Also no decrease in body weight was observed. Our results show that the powder in question did not cause any alteration on AST for all doses. For ALT, an increase was recorded in males treated with the 80% dose and in females for the 75% and 80% doses. Peroxynitrite), no significant difference was reported for both sexes of all treated batches. In conclusion, the dry powder of the coffee parchment retains the oxidant / antioxidant balance, however, liver damage is suspected for the dose 80% in males, 75% and 80% in females. From its results we can conclude that the doses that cause no toxic effect are: 25% and 50%.

Keywords: coffee parche, liver, acute toxicity, biochemical parameters, oxidative stress