



EFFETS DE ANANAS COMOSUS, (VARIETE « PAIN DE SUCRE ») SUR LES LESIONS HEPATIQUES DUES A L'INTOXICATION AU PARACETAMOL CHEZ LE RAT WISTAR

DOUGNON T. Jacques¹, KPODEKON T¹. Marc, LALEYE Anatole², ADJAGBA Marius² et DARBOUX B. Raphaël²

1: Laboratoire de Recherches en Biologie Appliquée (LARBA), Ecole Polytechnique d'Abomey-Calavi (EPAC), Université d'Abomey-Calavi (UAC), 01 BP 2009 Cotonou, Bénin.
2 : Unité de Biologie Humaine Laboratoire d'Histologie FSS/ UAC, 01 BP188 Cotonou

Auteur correspondant : DOUGNON T. Jacques, Laboratoire de Recherches en Biologie Appliquée, mail : dougnonj@yahoo.fr

RESUME

Des altérations morphologiques ont été recherchées sur le foie de rats Wistar préalablement intoxiqués au paracétamol et traités avec *Ananas comosus* frais, variété « Pain de sucre ».

Le Doliprane® utilisé à raison de 2 g/kg de poids corporel et qui contient 20% de paracétamol actif s'est avéré hépatotoxique chez le rat Wistar. L'ananas frais, variété "pain de sucre" distribué à raison de 26 mg/kg de poids vif a eu un effet réparateur sur les lésions hépatiques chez les rats intoxiqués. Ces observations seraient en rapport avec les effets biologiques de la bromélaïne, principale enzyme de l'ananas.

Mots clés : *Ananas comosus*, hépatotoxicité, rat Wistar

Effects of COMOSUS pineapple, (a variety of "Sugar loaf pineapple") on hepatic lesions due to the intoxication caused by paracetamol in wistar rat.

SUMMARY

Morphological changes have been inquired into, on the Wistar rat's liver precedently intoxicated by paracetamol and treated with fresh *Comosus pineapple* "a sugar loaf pineapple variety".

The Doliprane® used on the basis of 2g per kg of body weight and that contains 20% of active paracetamol proved to be hepatotoxic in Wistar rat fresh pineapple, "a sugar loaf variety" distributed on the basis of 26mg per kg of fresh weight has had a repairing or reconstructive effect on the hepatic lesions in intoxicated rats.

These remarks would have to do with the biological effects of bromelaine contained in the pineapple.

Key-words: *comosus pineapple*, hepatotoxicity, Wistar rat

INTRODUCTION

De nombreux agents exogènes agressent le foie et affectent son fonctionnement physiologique.

En Afrique et en Asie, les affections hépatiques, qu'elles soient d'origine toxique ou infectieuse sont fréquentes et constituent un véritable problème de santé humaine. La consommation exagérée d'alcool, les infections du foie dues aux bactéries et aux virus, l'aflatoxine et l'utilisation non contrôlée de médicaments en sont souvent les facteurs favorisants [1].

Souvent, le mauvais pronostic et les traitements onéreux liés aux atteintes hépatiques notamment les hépatites virales, peuvent entraîner des complications et des récives surtout dans les pays en voie de développement où l'auto-médication est fréquente [2].

L'issue de telles affections est généralement fatale dans un tableau de cachexie et de dou-

leurs, car les traitements mis en place sont souvent prohibitifs et inefficaces. Dans ces conditions, l'utilisation scientifique et rationnelle des plantes médicinales pourrait constituer une alternative thérapeutique en raison de son accessibilité dans la plupart des régions d'Afrique. L'ananas a été identifié comme un fruit efficace dans le traitement des états d'hépatotoxicité ; sa principale substance active est la bromélaïne.

Cette enzyme qui se trouve autant dans la plante que dans le fruit, exercerait selon Hou et coll., 2006 [3], de multiples actions dont notamment des effets anti-inflammatoire, anti-tumorale et anti-œdémateuse.

La présente étude a pour but d'évaluer sur la base d'études morphologiques, les propriétés de détoxication de *Ananas comosus* sur le foie

de rats Wistar préalablement intoxiqués au paracétamol.

MATERIEL ET METHODES

Matériel

Le matériel animal est constitué de 27 rats mâles albinos de souche Wistar répartis en trois lots de 9 animaux.

Le Doliprane® utilisé en vue de l'induction de l'intoxication hépatique contient 20% de paracétamol.

Le matériel végétal est constitué de pédoncule d'*ananas comosus* frais. Ce pédoncule est pesé et distribué frais aux rats élevés dans des cages individuelles à raison de 26 mg/kg de poids vif. L'ananas frais, distribué aux rats en fonction de leur poids contient 13, 51% de matière sèche déterminée en faisant séjourner le pédoncule pendant 24 heures à une température de 100° C dans une étuve.

Méthodes

Le lot 1 ou lot « témoin » n'a reçu ni paracétamol, ni ananas frais.

Le lot 2 ou lot « intoxiqué et traité » est constitué de rats ayant reçu du Doliprane® à la dose de 2 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines puis traités avec de l'ananas frais à raison de 26 mg/kg de poids corporel par jour pendant 4 semaines.

Le lot 3 ou lot « intoxiqué et non traité » renferme les rats Wistar qui ont reçu du Doliprane® à raison de 2g/kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines et n'ont reçu aucun traitement avec l'ananas frais.

Les différents traitements au paracétamol sont effectués par gavage dans un volume final de 2 ml d'eau.

Au terme de deux semaines d'intoxication au Paracétamol puis de 4 semaines de traitement avec de l'ananas frais, 50% de l'effectif de chaque lot ont été sacrifiés, leurs foies examinés, prélevés, pesés puis fixés au formol tamponné à 10%. Les foies de rats ainsi fixés, ont servi à la confection de coupes histologiques de 5µm d'épaisseur, colorées à l'hématéine-éosine. Elles sont observées sur un microscope photonique de marque Olympus BX-41 muni d'une caméra (JVC, ½ pouces). Les observations sont faites au grossissement X20. Les images sont enregistrées au format JPEG sur un ordinateur.

RESULTATS ET DISCUSSION

Aucun signe clinique d'intoxication ni de mortalité n'a été observé chez les animaux. Au plan macroscopique, le foie des rats intoxiqués au Paracétamol et non traités avec de l'ananas a une coloration jaunâtre, comparé à celle du foie normal rouge sombre chez le rat non intoxiqué. La consistance du foie du rat intoxiqué est friable. Le poids moyen du foie chez le rat intoxiqué est passé de 3 g à 2,1g. Chez les rats intoxiqués au paracétamol et traités avec de l'ananas frais, le gain moyen de poids du foie a été de l'ordre de 21g avec une consistance plus dure et une coloration moins ictérique.

En microscopie photonique, les figures 1, 2 et 3 montrent respectivement les photos de foie normal de rats Wistar ; de foie de rats intoxiqués au paracétamol et non traités puis de foie de rats intoxiqués au paracétamol et traités avec de l'ananas frais.

Chez les rats du lot témoin, l'architecture du parenchyme hépatique est normal marqué par des travées hépatocytaires disposées de façon radiaire autour de la veine centrolobulaire. Les hépatocytes présentent un cytoplasme, basophile et volumineux, un ou deux noyaux bien visibles et peu colorés (figure 1).

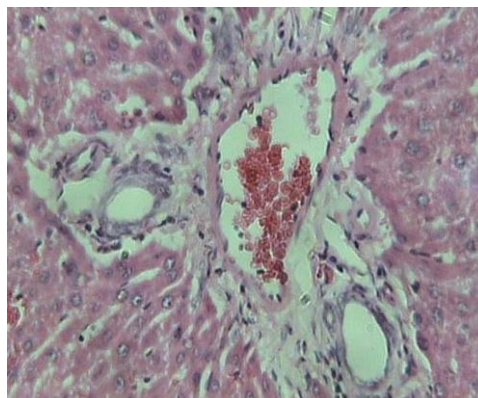
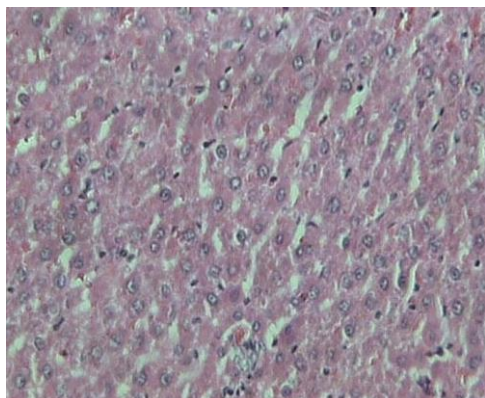


Figure 1 : Aspects morphologiques du foie normal de rat Wistar (HE grossissement X20). Le parenchyme hépatique est fait de travées d'hépatocytes disposés de façon radiaire autour d'une veine centrolobulaire: ce sont des cellules au cytoplasme important et basophile ; leur noyau bien visible est légèrement pâle. Les travées hépatiques sont peu espacées

Chez les rats du lot 2 c'est-à-dire intoxiqués avec du paracétamol et non traités avec de l'ananas frais, le parenchyme hépatique est désorganisé avec élargissement des espaces entre les travées hépatiques. Les noyaux des hépatocytes sont pycnotiques, le cytoplasme est moins dense et acidophile. Les sinusoides hépatiques sont presque absents (figure 2).

Quant au foie des rats intoxiqués avec du paracétamol et traités avec de l'ananas frais (lot 3), le parenchyme hépatique est à différents stades de régénérescence ; les noyaux sont moins sombres, les espaces entre les travées hépatiques moins larges ; le cytoplasme des cellules hépatiques acquiert sa basophilie (figure 3).

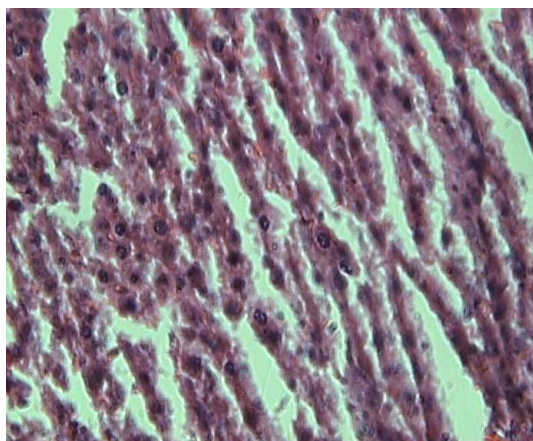


Figure 2 : Foie de rat intoxiqué au paracétamol (HE X20)
Le parenchyme hépatique est désorganisé : les espaces entre les travées hépatiques sont larges, les noyaux d'hépatocytes sont pycnotiques voire absents ; leur cytoplasme est moins dense et légèrement acidophile ; les sinusoides hépatiques sont presque absents

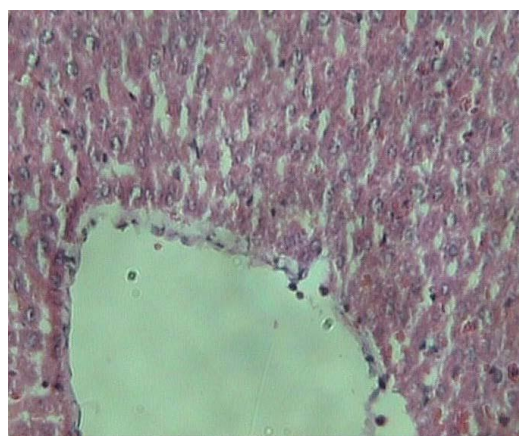


Figure 3 : Foie de rat intoxiqué au paracétamol et traité à l'ananas (HE X20). Le parenchyme reprend progressivement son organisation fonctionnelle avec des noyaux moins sombres, des espaces entre travées hépatiques moins larges

Les lésions hépatiques similaires à celles observées chez les animaux qui ont été intoxiqués avec du paracétamol et qui n'ont reçu aucun traitement à base d'ananas ont été notées chez l'homme par Knight et coll., 2003 [4] dans des cas d'intoxication avec le paracétamol. Ce produit en cas de surdosage provoque une dégénérescence hépatique grave. Le paracétamol est largement métabolisé par le foie en dérivés glucuro ou sulfoconjugués. En temps normal, une faible fraction de ces dérivés est transformée en un métabolite très réactif, le N-acétyl-*p*-benzoquinimine qui réagit rapidement avec le glutathion dont il diminue les concentrations. En cas de surdosage, cette réaction devient importante et induit une déplétion plus rapide en glutathion, à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose hépatique surtout centrolobulaire. La toxicité hépatique impliquerait également une production de peroxy-nitrites à l'origine d'un stress nitrosant [5].

Le paracétamol est un toxique qui agit avec retard sur son organe cible principal, le foie. Toutefois, une intoxication aiguë, souvent ac-

cidentelle chez l'enfant, volontaire chez l'adulte, peut provoquer une insuffisance hépatocellulaire aiguë par nécrose hépatique centrolobulaire [6]. La toxicité du paracétamol est souvent majorée chez les sujets présentant une induction enzymatique (barbituriques, alcool) ou une déplétion chronique en glutathion (dénutrition, alcoolisme chronique). La dose toxique chez l'homme adulte est comprise entre 10 et 15 grammes de paracétamol en prise unique [7]. Chez les patients qui présentent un déficit en glutathion (dénutris, alcooliques chroniques, femme enceinte) et chez les patients traités par inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), le seuil de toxicité est abaissé à 5 grammes. La dose de paracétamol utilisée au cours de nos travaux pour induire une atteinte hépatique chez le rat est de 2 mg/kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines.

La dose de paracétamol utilisée au cours de nos travaux pour induire une atteinte hépatique est de 2 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines. L'action cytolytique du paracétamol sur le foie serait également liée à une

inhibition de la cyclooxygénase ce qui provoque une ischémie ayant pour conséquence la nécrose hépatocytaire [8].

L'ananas frais utilisé a réduit la gravité de l'intoxication hépatique due au paracétamol chez le rat Wistar. Cet effet favorable de l'ananas serait en rapport avec la présence dans ce fruit d'une enzyme appelée bromélaïne [9].

La bromélaïne, enzyme protéolytique agit sur les prostaglandines et inhibe la bradykinine, une substance qui accroît la perméabilité vasculaire et qui stimule la douleur [6]. De même, cette enzyme favorise la production de cytokines, éléments catalyseurs du système immunitaire et du stress [3]. La bromélaïne réduit la glutamate-oxaloacétate transaminase (GOT), enzyme plasmatique dont le taux augmente dans les atteintes hépatiques comme les lésions liées à l'intoxication au paracétamol.

Les différents effets biologiques de cette enzyme pourraient expliquer le rétablissement progressif des structures hépatiques préalablement désorganisées suite au surdosage au paracétamol. Il est aussi important de signaler que la bromélaïne est la principale enzyme que renferme l'ananas [10].

Cette enzyme a des propriétés anti-oedémateuses, anti-inflammatoires, anti-

thrombotiques et anti-fibrinolytiques qui pourraient être favorables au processus de réparation suite à la nécrose hépatocytaire.

L'administration par voie orale de la bromélaïne n'a aucun effet indésirable et l'enzyme est un produit d'usage courant en phytothérapie. Même si des anticorps anti-bromélaïne se libèrent lors de son utilisation prolongée, ceci n'affecte pas l'activité anti-inflammatoire et renforce l'action réparatrice de l'ananas au niveau du foie [11].

CONCLUSION

De l'analyse de la présente étude il ressort que:

i) le paracétamol utilisé à raison de 2g/kg de poids vif s'est avéré hépatotoxique chez le rat Wistar

ii) Ananas *comosus* frais (ou variété "pain de sucre") distribué dans l'alimentation à raison de 26 mg/kg de poids vif a eu un effet réparateur des lésions hépatiques chez les rats intoxiqués au paracétamol.

Certes, d'autres travaux s'avèrent nécessaires pour extraire la bromélaïne, l'utiliser directement chez les rats Wistar intoxiqués au paracétamol et cerner ces mécanismes d'action dans le processus de réparation hépatocytaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brandt K. (2003). Le paracétamol dans le traitement des douleurs arthrosiques . *Drugs*; **63**, N° spécial 2, 23-41.
2. Rosmorduc. O., (2005). Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire (CHC) par l'Iressa. Ouverture du colloque sur le cancer du foie, Hôpital Saint-Antoine. Journal du SIDA. N. 181-France.
3. Hou R. G., Chen Y. S., Huang J. R. Jeng K. C. (2006). Cross-linked bromelain inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production involving cellular signaling suppression in rats. *J Agric Food Chem*; **54** (6): 2193-8.
4. Knight T.R., Fariss M.W., Farhood A., Jaeschke H. (2003). Role of lipid peroxidation as a 5-mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci*; **76** (1): 229-36.
5. Danel V. (2004). Intoxication aiguë par le paracétamol. In : Carli P. Protocoles - Urgences, plans et schémas thérapeutiques. *Editions Scientifiques L* ; **4** : 193-195
6. Beuth J., Braun J. M. (2005). Modulation of murine tumor growth and colonization by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosum* L.). *In Vivo*; **19** (2): 483-5
7. Prescott L.F. (2000). Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*, **49**, 291-301.
8. Maurer H.R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life sci*; **58** (9): 1234-45
9. Brien S., Lewith G., Walker A. F., Middleton R., Prescott P., Bundy R. (2006). Bromelain as an adjunctive treatment for moderate- to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. *OJM*; **99** (12): 841-50.
10. Hale L. P., Fitzhugh D. J., Staats H. F. (2006). Oral immunogenicity of the plant proteinase bromelain. *Int Immunopharmacol*; **6** (13-14): 2038-46.
11. Orsini R. A. (2006). Bromelain. *Plast Reconstr Surg*; **118** (7): 1640-4.