



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

### Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et santé*

Intitulé :

---

## L'effet néphroprotecteur de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la doxorubicine.

---

Présenté et soutenu par :

Le : 15 /06/2015

El Akrmi Safia

Khaoua Nour EL Houda

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** Mr. Lalaoui.K.

Professeur à L'UMCI

**Rapporteur :** Mme Boubekri,N.

Maître de conférence à L'UMCI

**Examineurs :** Mlle. Ihoual,S.

Maître assistante à L'UMCI

Mr. Boulkandoul, R

Maître assistant à L'UMCI

*Année universitaire*  
*2014 - 2015*

## Remerciements

*Après Cinq ans d'études et de travail continu, le moment attendu et arrivé. Pour cette heureuse occasion, nos sincères remerciements s'adressent à priori à Allah qui nous protège à tout moment de notre vie et qui nous a donné la force et la patience pour réussir à nos études.*

*A notre encadreur Mme Boubekri, N, maître de conférence à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie pour sa simplicité, son attention, sa prudence et sa générosité scientifique. Qu'elle veuille trouver ici les expressions de considération et de gratitude.*

*Et pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de cette thèse,*

*A notre cher professeur Mr. LALAOUI, K, Professeur à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Mentouri de Constantine,*

*A Mr. Boulkandoul, R, maître assistant à l'Université Mentouri de Constantine,*

*A Mlle Ihoual, S maître assistante à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre haute considération.*

*A tous nos collègues de toxicologie et santé pour les beaux moments qu'on a passés ensemble pendant ces trois ans et que nous espérons être plus longues. Nous ne vous oublierons jamais.*

*Aux membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail, nous vous en sommes*

*Très reconnaissantes et nous espérons être à l' hauteur de votre confiance.*

*A tous ce qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

A background of several pink roses in various stages of bloom, with green leaves and stems. The lighting is soft and warm, creating a romantic and affectionate atmosphere.

## *Dédicace*

*A la lumière de ma vie mes chers parents pour leur amour et pour leurs permanents encouragements Mon père et ma mère, je dédie ce travail à vous avec tout l'amour.*

*A mon Trésor*

*A ma sœur Roumaïssa .*

*A ma sœur Mélissa*

*A mes frères Salah et Islam*

*Atout la famille Khaoua*

*A tout la famille Ben Daira*

*A mon amie Mouna H*

*Je spécialise une dédicace à Safia à qui je se souhaite tout*

*la réussit dans sa vie, et merci pour tout qui me porte*

*dans son cour* *Nour*

## *Dédicace*

*A la lumière de ma vie mes chers parents pour leur amour et pour leurs permanents encouragements .Mon père et ma mère, je dédie ce travail à vous avec tout l'amour.*

*A mon Trésor*

*A mes frères Atef, Mouhamad et Khalil*

*A ma sœur Fifi.*

*A ma sœur Moufida et son mari Hakim et ses enfants la rose de mon cour Farah et Raid Tadj El Islam*

*Atout la famille El AKRMI*

*A tout la famille Yehyaoui spécialement mon grand père Ahmad et ma grande mère Aicha, Moudjid, Rida, Fatma et*

*Fatah*

*A mon amie Hadjer L*

*Je spécialise une dédicace à Nour à qui je se souhaite tout la réussit dans sa vie, et merci pour tout qui me porte dans*

*Son cour.*

*Safia*

**Sommaire**

**Liste d'abréviation**

**Liste de figure**

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie I : Synthèse bibliographique</b>	
I- Anatomie et physiologie rénale.....	3
I-1- Anatomie rénale.....	3
I-2- Physiologie rénale.....	5
I-3- La néphrotoxicité médicamenteuse.....	6
II-Doxorubicine et stress oxydant.....	7
II-1-Stress oxydant.....	7
II-2-Doxorubicine.....	10
II-2-1- Mode d'action .....	11
II-2-2-La toxicité de la doxorubicine.....	13
III- Polyphénols.....	15
III-1-Les flavonoides.....	16
III-1-1-Flavonols.....	17
III-1-2-Flavanones.....	17
III-1-3-Les isoflavones .....	18
III-1-4-Les anthocyanes.....	18
III-1-5-Flavanols .....	18
III-2- Bioactivités de polyphénols.....	18
III-2-1- Antioxydant et radicaux libres propriétés de piégeage.....	18
III-2 -2-Polyphenols et les maladies cardiovasculaires.....	19
III-3- propriétés anti-inflammatoires.....	19
<b>Partie II : Matériel et Méthodes</b>	
I-La plante .....	20
II-Expérimentations animale .....	20
II-1-Animaux et conditions d'hébergement.....	20
II-2-Toxicité aigue par la Doxorubicine.....	20
III- Dosage des paramètres du stress oxydant.....	21
III-1-Dosage de la peroxydation lipidique.....	21
III-2-Dosage de glutathion (GSH) .....	21
III-3-Evaluation de l'activité enzymatique de la GPx.....	22
IV- Dosage des paramètres biochimiques.....	22
IV -1- Dosage de la créatinine .....	22
IV -2-Dosage de l'urée .....	22

V- Evaluation statistique.....	23
<b>PartieIII : Résultats et discussion</b>	
I-Interprétation des résultat.....	24
I-1- Effet de la Doxorubicine sur la Créatinine.....	24
I-2-Effet de la Doxorubicine sur l'urée.....	25
I-3-Effet de l'extrait butanolique sur la peroxydation lipidique.....	26
I-4-Effet de l'extrait butanolique sur le GSH .....	27
I-5-Effet de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp</i> Sur l'activité de la GPx.....	28
I-6-Effet de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp</i> Sur l'activité de la Catalase.....	29
II-Discussion.....	30
<b>Conclusion</b> .....	33
<b>Résumé</b> .....	34
<b>Référence Bibliographique</b> .....	37

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AJG</b>	Appareil juxtaglomérulaire
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>C</b>	Carbone
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcium
<b>Cat</b>	Catalase
<b>CL<sup>-</sup></b>	Chlore
<b>Cm</b>	Centimètre
<b>CT</b>	cholestérol total
<b>EAO</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>FDA</b>	Food and Drug administration
<b>GPx</b>	Glutathion peroxydase
<b>GR</b>	Glutathion réductase
<b>GSH</b>	Glutathion réduit
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	l'interleukine-1beta
<b>IL-1</b>	l'interleukine 1
<b>iNOS</b>	Oxyde nitrique inductible synthase
<b>IR</b>	Insuffisance rénale
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aigué
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MDA</b>	Malondialdéhyde
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodium
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NF-kB</b>	Facteur nucléaire kappa-chaîne légère-activateur des Cellule B activées
<b>O<sub>2</sub></b>	molécule d'oxygène
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Anion Superoxyde

<b><math>\frac{1}{2}O_2</math></b>	Oxygène Singulet
<b>OH<sup>-</sup></b>	Radical hydroxyle
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Peroxynitrite
<b>OXLDL</b>	LDL Oxydées
<b>RL</b>	Radical libre
<b>RLO</b>	Radicaux libres Oxygène
<b>ROO<sup>-</sup></b>	Radical peroxyde
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>SOD</b>	Superoxyde dismutase
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur alpha de nécrose tumorale
<b>UV</b>	Ultra-violet



<b>Figure 1</b> : Anatomie du rein.....	3
<b>Figure 2</b> : Les différentes fonctions du rein.....	6
<b>Figure 3</b> : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygènes impliqué en biologie.....	8
<b>Figure 4</b> : Mécanismes d'action des antioxydants.....	9
<b>Figure 5</b> : Effets antioxydants des constituants de l'alimentation.....	10
<b>Figure 6</b> : Mécanisme de toxicité cellulaire et structure moléculaire de la doxorubicine.....	11
<b>Figure 7</b> : Schéma des différentes voies enzymatiques menant à la formation des radicaux libres à partir de la doxorubicine.....	12
<b>Figure 8</b> : Principales classes des polyphénols.....	15
<b>Figure 9</b> : Les structures chimiques de quelques communes polyphénols alimentaires.....	16
<b>Figure 10</b> : Structure de base des flavonoïdes.....	16
<b>Figure 11</b> : Effet de la Doxorubicine et l'extraits butanolique sur la Créatinine.....	24
<b>Figure 12</b> : Influence de l'administration de l'extrait butanolique et la vitamine E sur le taux de l'urée chez les déférents lots .....	25
<b>Figure 13</b> : Influence de l'administration de l'extrait butanoliqu sur la concentration hépatique en MDA.....	26
<b>Figure 14</b> : Effet de l'extrait butanolique sur le niveau de GSH dans les reins.....	27
<b>Figure 15</b> : Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la GPx dans les reins.....	28
<b>Figure 16</b> : Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la Catalase dans les reins.....	29

## **1- Introduction**

L'utilisation des plantes médicinales par l'homme est une pratique antique. De nos jours la majorité des habitants du globe terrestre utilisent de très nombreuses plantes, compte tenu de leurs propriétés aromatiques, comme remède en médecine traditionnelle. Cependant, cette utilisation ne se base sur aucun critère scientifique, elle tient compte simplement des observations au cours des siècles (Anderson ,2008).

En Algérie, la médecine traditionnelle est largement répandue. Cependant, sachant que les néphropathies constituent un véritable fléau en Algérie, le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capables de prévenir ou même de retarder l'apparition des complications liées au dysfonctionnement rénal, reste très limité (Anderson ,2008).

Depuis quelque années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des radicaux oxygénés toxiques. Actuellement, il est bien admis que même si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications lors de leur évolution comme dans le cas de la néphrotoxicité médicamenteuse.

Le rein est un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme (Karie et al, 2010). La néphrotoxicité médicamenteuse peut être le témoin d'une intoxication (phénomène dose-dépendant), ou d'un processus immunoallergique ou vasomoteur avec une posologie normale. Les mécanismes sont généralement intriqués, mais l'un d'eux prédomine (Lord et Ménard, 2002).

La Doxorubicine est un médicament majeur utilisé en chimiothérapie anticancéreuse et principalement dans le cancer de sein et de l'ovaire. C'est un antibiotique cytotoxique produit généralement leur effet antimitotique par des interactions directes avec l'ADN. La DOXO est administré par voie intraveineuse, et métabolisée par le foie et excrétée dans la bile (Hande, 1998; Minotti et al, 2004).

Une étude a montré que la DOXO administré, à une dose unique, de plus de deux fois la dose clinique, produit une toxicité rénale chez les singes. La toxicité rénale a d'ailleurs été observée avec le chlorhydrate de Doxorubicine chez les rats et avec des doses uniques inférieures. L'analyse des données de tolérance de DOXO chez les patients depuis la mise sur le marché n'a pas suggéré un lien significatif entre néphrotoxicité et la DOXO, par conséquent ces observations chez les singes peuvent ne pas être pertinentes dans l'évaluation des risques pour le patient (Hande, 1998).

Plusieurs études ont été réalisées pour limiter l'effet néphrotoxique et pour trouver des substituts par l'utilisation de molécules naturelles tel que les polyphénols et synthétiques comme la vitamine E et C.

Dans le présent travail, on veut étudier l'effet néphroprotecteur et antioxydant d'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* Pour cela, on a souligné deux objectifs :

- Etude de l'effet protecteur de l'extrait butanolique vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la Doxorubicine.
- Etude de l'effet antioxydant de l'extrait vis-à-vis le stress oxydant induit par la Doxorubicine.

## I- Anatomie et physiologie rénale

### I-1- Anatomie rénale

Les reins sont deux organes vitaux situés dans la partie postérieure de l'abdomen, un de chaque côté de la colonne vertébrale, derrière le péritoine, et entouré par une masse de graisse et de tissu cellulaire lâche. et composent l'appareil urinaire avec les uretères, la vessie et l'urètre (Figure 1A). Le rein droit est généralement légèrement inférieur à la gauche, probablement en raison de la proximité du foie. Ils sont en forme de haricot, et leur dimensions chez l'homme est d'environ 11,25 cm de long, de 5 à 7,5 cm de large, et un peu plus de 2,5 cm d'épaisseur (Gray, 2000).

Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du rein. Plusieurs néphrons forment les pyramides de Malpighi, entre les pyramides, se trouvent les colonnes rénales (de Bertin) ou cheminent les vaisseaux sanguins et les nerfs (Figure 1B) (Bonsib, 2007).

Le cortex est situé en périphérie du rein, alors que la médullaire en est une partie interne, formée des pyramides de Malpighi dont les bases sont tournée vers la partie corticale (Catala et al, 2007) (Figure 1C).

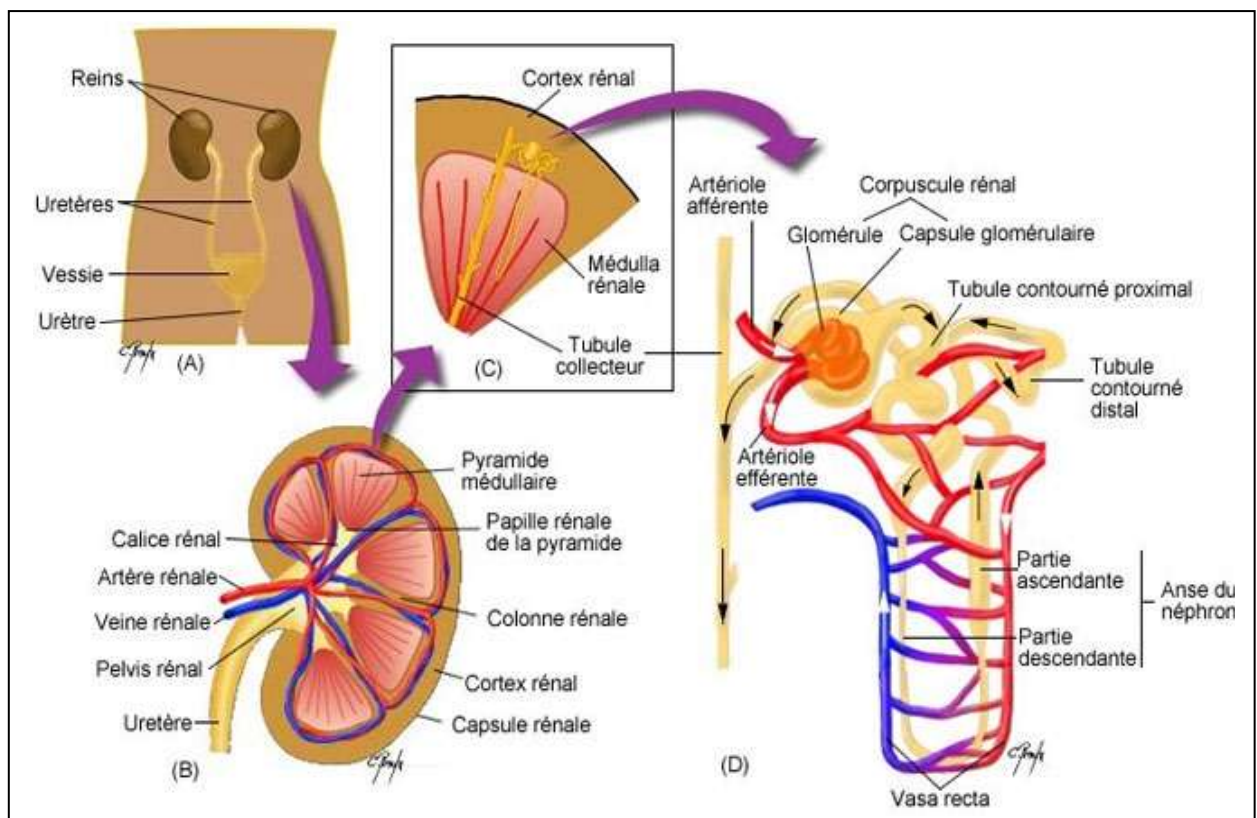


Figure 1 : Anatomie du rein (Bonsib, 2007)

➤ **Le néphron**

Chaque rein en contient environ un million de néphron chez l'homme, lié entre eux par des vaisseaux sanguins, des nerfs et des capillaires lymphatiques. Chaque néphron est constitué d'un glomérule et d'un tubule rénal formé successivement d'un tubule proximal, une anse de Henlé, un tubule distal contourné formé de deux parties, l'une contournée à la base de laquelle se trouve la macula densa et l'autre droite qui est le tube connecteur et le canal collecteur (Figure 1D) (André et al, 2007).

➤ **Glomérule rénal**

Le corpuscule de Malpighi comporte le glomérule (vasculaire) et les deux feuillets (pariétal et viscéral) de la capsule de Bowman limitant autour du glomérule la chambre de filtration contenant l'urine primitive qui s'écoule par le pôle urinaire vers le tube contourné proximal. Ses deux feuillets, pariétal et viscéral, se réfléchissent l'un dans l'autre au niveau du pôle vasculaire du glomérule (André et al, 2007).

- ✓ **Le feuillet pariétal**, fait d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur une membrane basale située vers l'extérieur, se continue avec l'épithélium du début du tube contourné proximal.
- ✓ **Le feuillet viscéral** est fait d'une couche discontinue de cellules appelée podocytes qui émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques d'où se détache une multitude de fines digitations. Celles-ci s'appliquent, en s'intriquant les unes avec les autres, sur la face externe de la membrane basale des capillaires (André et al, 2007).

➤ **Tubules rénaux**

✓ **Tubule proximal**

C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et mesure 12 à 14 mm. Avec 50 à 60 µm de diamètre. Il comprend le tube contourné proximal situé dans le cortex, et une portion droite située dans la médullaire (Figure 1D). La membrane apicale des cellules du tubule proximal se caractérise par l'abondance des microvillosités qui lui donnent son aspect de bordure en brosse et ont pour effet d'augmenter la surface d'échange entre la lumière et les cellules (Bonsib, 2007)

**✓ Anse de Henlé**

L'anse de Henlé est le tube en forme de U responsable du transport de l'urine hors du néphron vers les calices. Elle est bordée par les tubes contournés proximal et distal et se caractérise par une branche descendante et une branche ascendante formant le U. Ce segment du néphron joue un rôle important dans la dilution et la concentration de l'urine et réabsorbe environ 25% du Na<sup>+</sup> filtré (Bonsib, 2007)

**✓ Tubule distal**

Le troisième segment tubulaire est le tube distal. Il comprend trois parties: la partie droite qui entre dans la constitution de la branche ascendante de l'anse de Henlé et est située d'abord dans la médullaire puis dans le cortex, la partie contournée située dans le cortex et la macula densa qui est à la jonction des deux précédentes. Les cellules qui composent ce tubule sont hétérogènes, ne possèdent pas de bordure en brosse et ont moins de mitochondries que celles du tubule proximal. Le tubule contourné distal possède l'activité Na/K ATPase la plus grande du tubule rénal et est responsable de la réabsorption des Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> et des ions Ca<sup>2+</sup> (Bonsib, 2007).

**✓ Tubule collecteur**

Il se compose de la fin du tubule distal, du canal collecteur cortical et du canal collecteur médullaire externe et interne (Figure 1C). Les cellules du tube collecteur sont de deux types : les cellules principales et les cellules intercalaires. Le tube collecteur joue un rôle important dans l'économie d'eau et dans la concentration finale de l'urine (Bonsib, 2007)

**➤ Appareil juxtaglomérulaire**

L'appareil juxtaglomérulaire (AJG) est une petite structure spécialisée située au pôle vasculaire du glomérule. Elle est constituée par la terminaison de l'artériole afférente, la partie initiale de l'artériole efférente, le mésangium extraglomérulaire, les cellules juxtaglomérulaires et la macula densa. Elle joue un rôle dans le maintien de la pression sanguine et du volume plasmatique (Gougoux, 1999).

**I-2- Physiologie rénale**

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme : Fonction endocrine qu'il maintient la sécrétion de la rénine qui permet la régulation de la pression artérielle, sécrétion de l'érythropoïétine et la transformation de la vitamine D dans sa forme active, et la fonction exocrine responsable à la production d'urine. Il joue un rôle dans l'élimination des déchets et le maintien de la constante du milieu intérieur (Équilibre hydrique, Équilibre hydro-électrolytique et l'équilibre acido-basique (Figure 2) (Kierszenbaum, 2006)

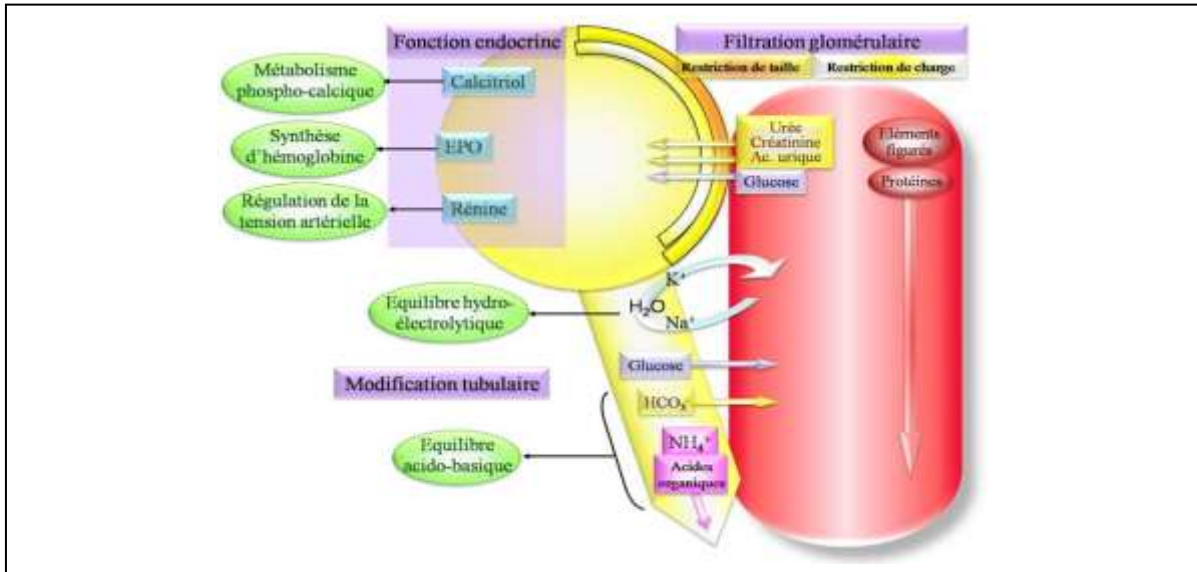


Figure 2 : Les différentes fonctions du rein (Kierszenbaun, 2006)

### I-3- La néphrotoxicité médicamenteuse

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Il s'agit d'un événement grave qui est associé à une morbidité et à une mortalité importante. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme (Karie et al, 2010).

De par ses fonctions même de filtration de concentration et d'élimination, le rein est une cible d'élection pour la toxicité médicamenteuse. Ainsi, les cellules épithéliales rénales peuvent être exposées à des concentrations médicamenteuses beaucoup plus élevées (300 à 1000 fois) que dans les autres tissus.

Les médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) par atteinte directe des tubules rénaux (aminosides, par exemple), par diminution de l'irrigation rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, cyclosporine, par exemple) ou par néphrite interstitielle aiguë. Ils peuvent aussi provoquer une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique et nécrose papillaire.

La majorité des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale s'ils sont ingérés en quantité toxique. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut aussi devenir chronique si l'on n'intervient pas à temps (Lord et ménard, 2002).

Le plus souvent, les facteurs de risque associés à la néphrotoxicité médicamenteuse sont : Une insuffisance rénale préexistante, l'administration concomitante de plusieurs médicaments néphrotoxiques, une perte volémique, Une maladie hépatique ou une insuffisance cardiaque congestive concomitante. Plusieurs classes de médicaments ont été associées à une incidence accrue de néphrotoxicité. Les plus fréquentes sont les analgésiques (les anti-inflammatoire non stéroïdiens «AINS», acétaminophène), les antibiotiques (aminosides et vancomycine en particulier), et les agents de contraste (Lord et Ménard, 2002). Les mécanismes de la néphrotoxicité médicamenteuse peuvent différer d'un médicament à l'autre voire entre les classes d'un même médicament (Perazella, 2005).

On distingue trois types des néphropathies qui sont : Néphropathies glomérulaire, Tubulo-interstitielles, Vasculaires et héréditaire (Simon, 2007).

## II-Doxorubicine et stress oxydant

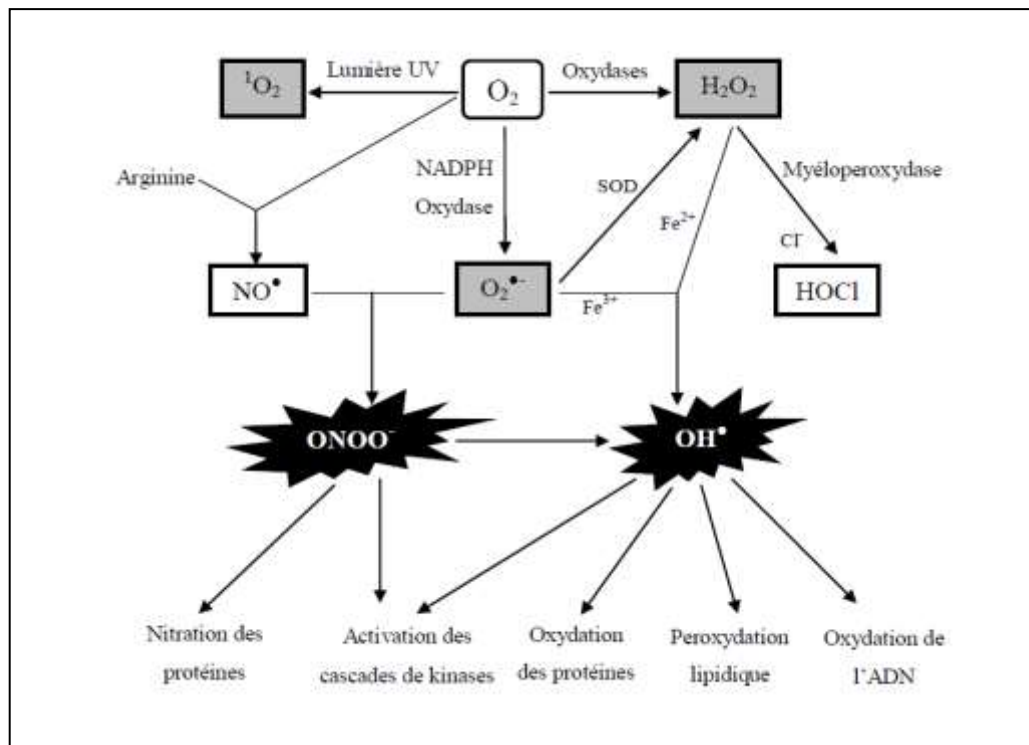
### II-1-Stress oxydant

Le stress oxydatif apparaît donc quand un déséquilibre se forme dans la balance anti/pro-oxydants. Un radical libre est une molécule ou un atome ayant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui le rend extrêmement réactif. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (EAO) (Favier, 2003).

Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit, mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tel peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), peroxy-nitrite ( $ONOO^{\cdot}$ ) (Milane, 2004).

- l'anion superoxyde :  $O_2^{\cdot-}$ . La molécule d'oxygène, mise en présence d'une quantité d'énergie suffisante, peut acquérir un électron supplémentaire et former ainsi l'anion superoxyde. Cet anion intervient comme facteur oxydant dans de nombreuses réactions.
- le radical hydroxyle :  $OH^{\cdot}$ . Il est très réactif vis-à-vis des structures organiques et joue un rôle initiateur dans l'auto-oxydation lipidique.
- le radical peroxyde :  $ROO^{\cdot}$ .
- l'oxygène singulet :  $^1O_2$  forme « excitée » de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilé à un radical libre en raison de sa forte réactivité (Figure 3).





**Figure 3: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2003).**

L'origine exogène des radicaux libres, liée à l'environnement (fumées, rayonnements ionisants) ou au mode de vie (tabac, alcool, erreurs alimentaires, sport intense..), est bien connue. Mais paradoxalement, les radicaux libres sont produits également par divers mécanismes physiologiques (respiration mitochondriale, lutte anti infectieuse, activités enzymatiques) car ils sont indispensables à l'organisme (Borg et Reeber, 2008).

Les lésions produites par les RLO vont donc avoir des implications en pathologie. En effet, les RLO vont altérer les membranes cellulaires, tant péricellulaires qu'intracellulaires (mitochondriales et lysosomiales) en peroxydant les acides gras polyinsaturés qui les composent. La membrane perd sa disposition architecturale créant de véritables brèches ioniques. Leur toxicité se porte aussi sur les protéines en particulier porteuses d'un groupement sulfhydryle ce qui est le cas de nombreuses enzymes cellulaires. S'ensuit une perturbation majeure des réactions biochimiques réglées par ces enzymes; les microfibrilles du collagène et l'acide hyaluronique constituant essentiel de la substance fondamentale du tissu conjonctif à l'origine des phénomènes de sclérose et de fibrose, sont également sensibles aux RL. Enfin les acides nucléiques sont touchés par l'intervention des RL au niveau des chromosomes. La peroxydation

lipidique peut induire des liaisons de l'ADN avec dénaturation, entraînant des cassures chromosomiques avec de graves conséquences sur la multiplication, la transmission ou la réplication du message génétique et donc sur la synthèse des protéines (Halliwell et Gutteridge, 2007).

La production de RL est permanente au sein de la matière vivante. Des systèmes physiologiques de défense existent et sont essentiellement représentés par les enzymes spécifiques, Superoxyde dismutase (SOD), Catalase (Cat), Glutathion peroxydase (GPx) et les piègeurs de RL. Lorsque les systèmes antiradicalaires physiologiques sont dépassés soit en raison d'une diminution de l'activité enzymatique, soit en raison d'une exagération de la production radicalaire, la neutralisation des RL fait intervenir d'autres systèmes cellulaires tels que les membranes, les acides nucléiques et les protéines à l'origine du pouvoir pathogène des RL. De l'oxydation radicalaire des lipides membranaires, des protéines et des acides nucléiques résulte une altération profonde des membranes et du métabolisme cellulaire (Halliwell et Gutteridge, 1999) (Figure 4).

Les antioxydants d'origine alimentaire participent soit directement, soit comme constituants ou précurseurs de défenses endogènes au contrôle du stress oxydant (Figure 1). Ainsi, outre les polyphénols, les vitamines E et C, les caroténoïdes et les composés alliacés, ou les éléments trace (zinc, sélénium, cuivre manganèse) constituants des défenses enzymatiques antioxydants, d'autres constituants de l'alimentation, comme les vitamines du groupe B, le chrome ou le magnésium, agissent comme des antioxydants indirects via la régulation de l'homocystéinémie (vitamines du groupe B), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (chrome) ou la lutte contre l'inflammation (magnésium) (Figure 5) (Evans et Halliwell, 2001).

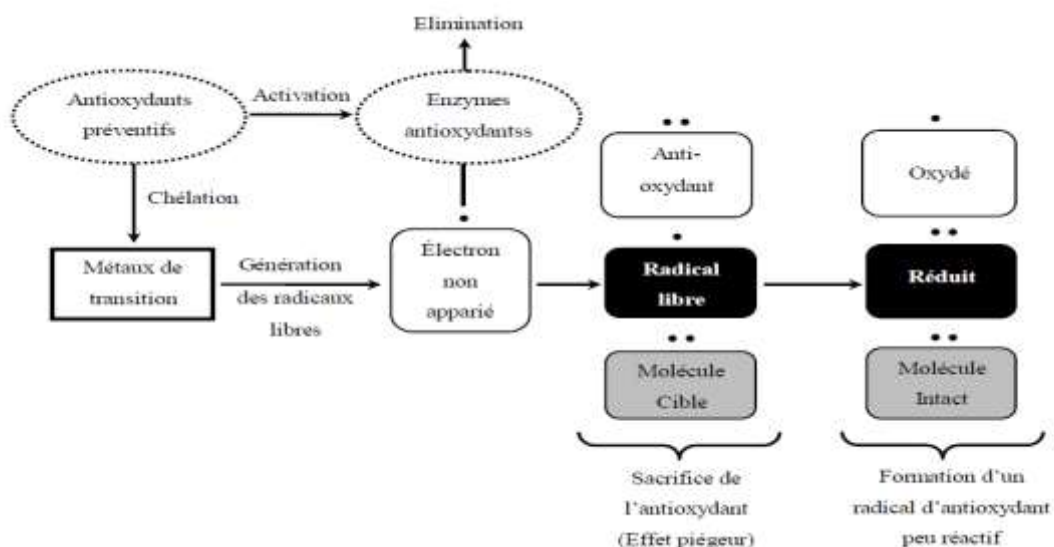


Figure 4 : Mécanismes d'action des antioxydants (Kalam et al, 2012).

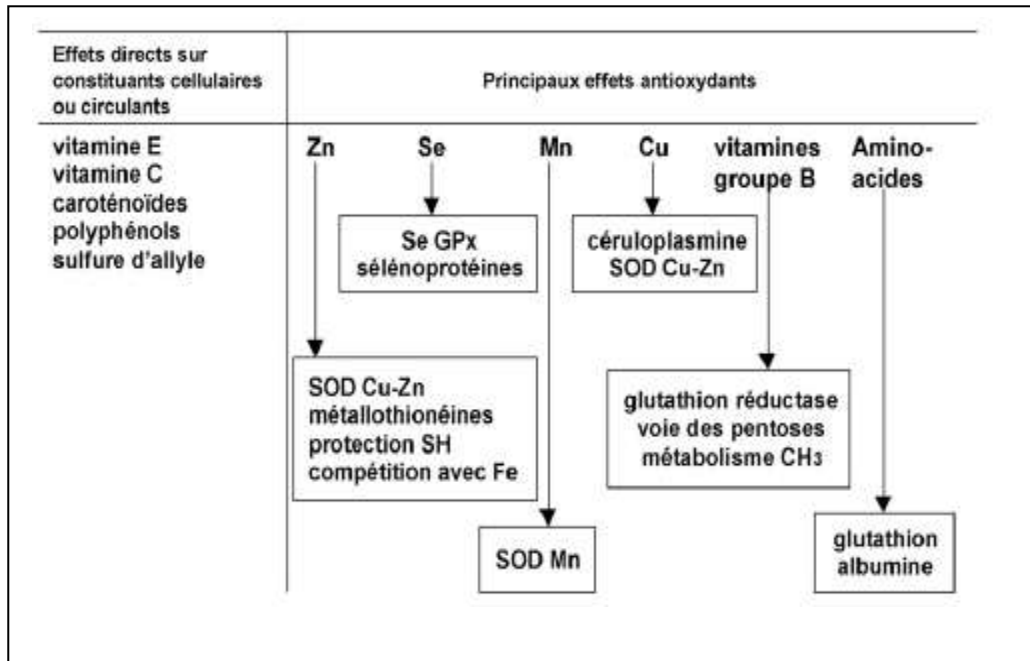


Figure 5 : Effets antioxydants des constituants de l'alimentation (Evans and Halliwell, 2001)

## II-2-Doxorubicine

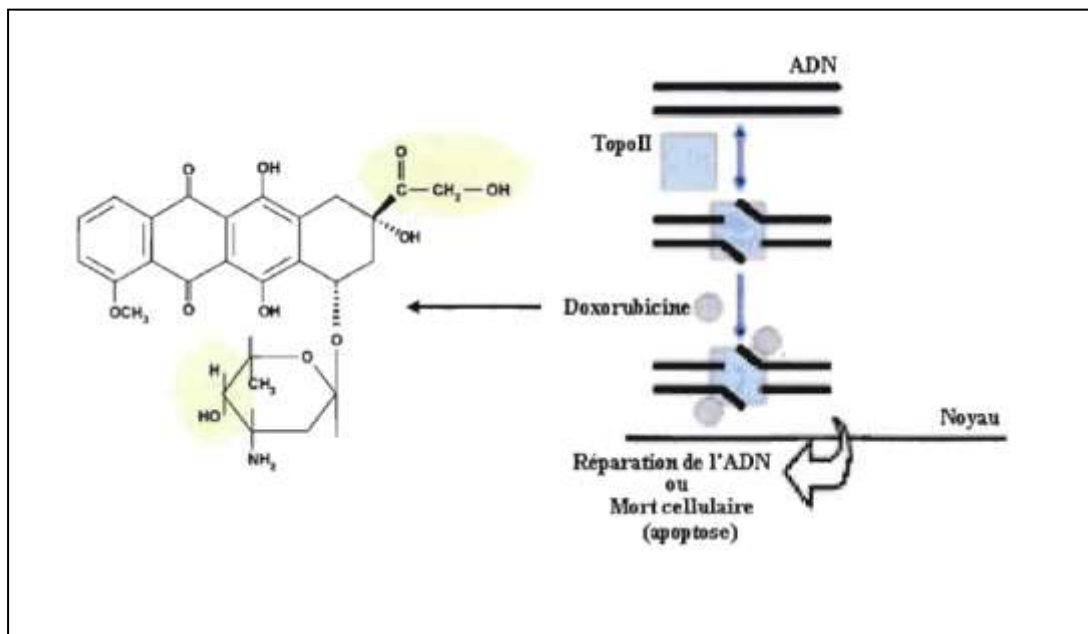
La doxorubicine est un médicament anticancéreux de la famille des anthracyclines, Produite tout naturellement par des actinobactéries de genre *Streptomyces*, elle a été isolée pour la première fois en 1960 et approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1974. Leur suffixe *rubicine* rappelle leur couleur rouge intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable. Ce médicament est utilisé en chimiothérapie pour de nombreux types de tumeurs tels que les leucémies et les tumeurs solides (Hande, 1998; Minotti et al, 2004).

Son administration se fait par voie intraveineuse afin d'atteindre rapidement la tumeur sans être trop dégradée (Hande, 1998). Les demi-vies de la doxorubicine sont: de 8 à 25 minutes, de 1h30 à 10h et de 24h à 48h. La présence de la deuxième phase de demi-vie serait due au métabolisme du médicament au niveau du foie, en doxorubicinol, et la troisième phase serait attribuable au relâchement du médicament des sites de liaison dans les tissus. La doxorubicine ainsi que ses métabolites seraient excrétés majoritairement par la bile. Cependant, 5% serait excrété par les voies urinaires ce qui expliquerait la coloration rouge de l'urine, soit la couleur de ce médicament, quelques jours après le traitement (Tannock et Hill, 1998).

### II-2-1- Mode d'action

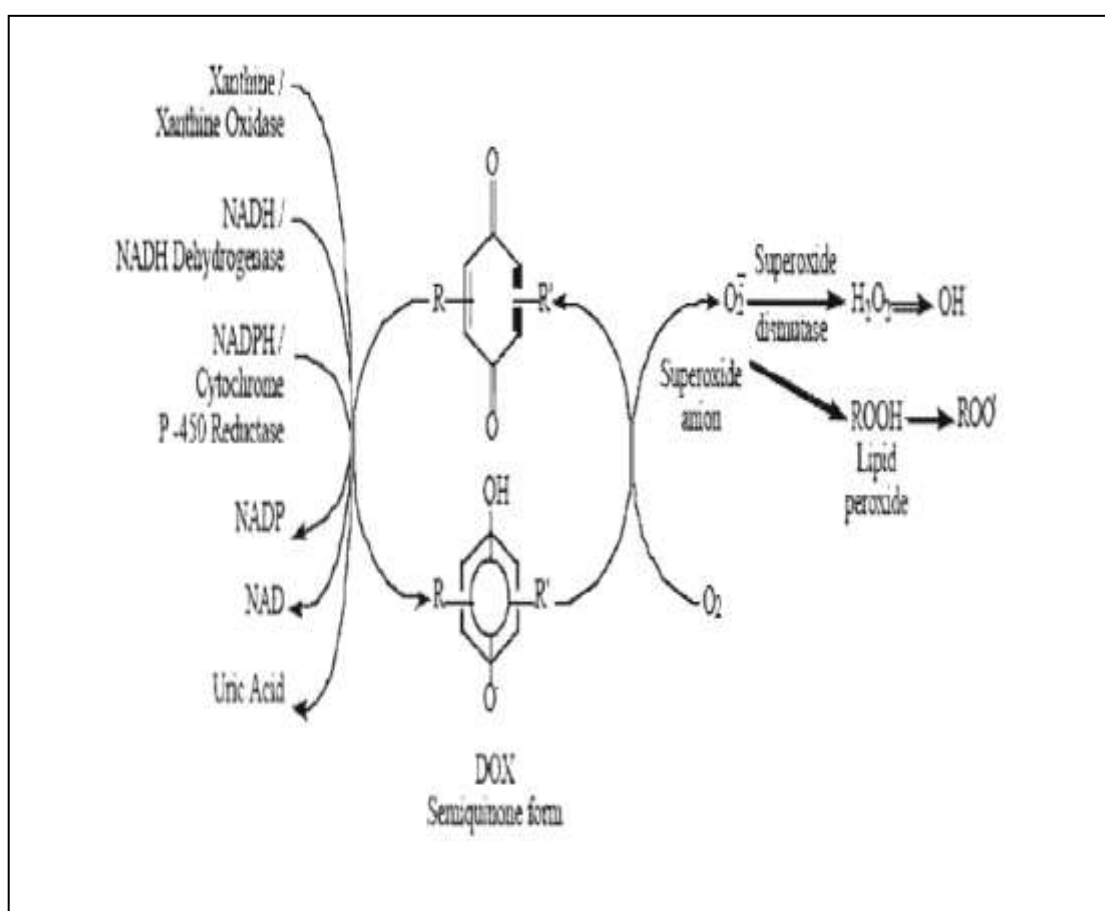
La doxorubicine agirait sur les cellules selon plusieurs modes d'action. Tout d'abord, près de 99.8% de son accumulation se ferait au niveau du noyau chez des cellules sensibles à cause de sa très grande affinité avec l'ADN (Cutts et Phillips, 1995).

Sa structure plane lui permettrait de s'insérer entre deux paires de bases azotées au niveau de la guanine modifiant ainsi la structure de l'ADN. Cette modification inhiberait l'action de la topoisomérase II, qui est un enzyme nucléaire chargée de modifier l'ADN lors de la transcription, la réplication et la mitose. La stabilisation de l'enzyme par l'intercalation de la doxorubicine causerait l'arrêt du cycle cellulaire par activation de « check points », responsables d'activer la réparation de l'ADN ou si les dommages sont trop importants, d'activer la mort de la cellule par apoptose. Finalement, les composés de dégradation de la doxorubicine entraîneraient la formation de radicaux libres tels que l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et le radical hydroxyl ( $\cdot OH$ ). Ces radicaux libres endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes cellulaires (Figure 6) (Singal et al, 1997; Iarussi et al, 2001; Potter et Rabinovitch, 2005).



**Figure 6 : Mécanisme de toxicité cellulaire et structure moléculaire de la doxorubicine :**  
*La stabilisation et l'inhibition de l'activité de l'enzyme topoisomérase II par la doxorubicine mène à l'arrêt du cycle cellulaire qui permet l'activation de la réparation de l'ADN ou la mort cellulaire par apoptose, si les dommages à l'ADN sont irréparables (Hande, 1998).*

La forme quinone est la forme initiale de la doxorubicine et peut être réduite en forme semiquinone par le gain d'un électron. Cette réduction peut être générée par des enzymes réductases telles que la xanthine oxydase, la NADH déshydrogénase et la NADPH cytochrome P-450 réductase. L'électron perdu par la semiquinone de la doxorubicine lors de son oxydation peut être transféré à une molécule d'oxygène ( $O_2$ ) pour former l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) qui sera également oxydé par la superoxyde dismutase pour former du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). A ce stade, le  $H_2O_2$  peut entraîner la formation de radicaux hydroxyls ( $\cdot OH$ ), un des radicaux libres les plus réactifs et destructifs, mais peut aussi être éliminé par la catalase et la glutathion peroxydase (Figure7) (Iarussi et al, 2001).



**Figure 7 : Schéma des différentes voies enzymatiques menant à la formation des radicaux libres à partir de la doxorubicine (Iarussi et al, 2001)**

## II-2-2-Toxicité de la doxorubicine

### ➤ Toxicité cardiaque

#### ✓ Toxicité aiguë et troubles du rythme

Les effets indésirables de type aigu surviennent généralement dans les 24 à 48 premières heures suivant l'instauration de la thérapie, Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'apparition de troubles du rythme lors des traitements par les anthracyclines :

-La toxicité directe de l'anthracycline ou de ses métabolites sur le myocarde, la libération de catécholamines et d'histamine induite par l'anthracycline et la perturbation de la circulation transmembranaire du potassium, du calcium et du sodium (Wojtacki et al, 2000).

Les modifications de l'auscultation cardiaque parfois observées lors de la perfusion de la doxorubicine sont secondaires à la stimulation de la sécrétion de noradrénaline ainsi qu'à l'augmentation des résistances périphériques et de la tachycardie induit par l'histamine (Bristow et al, 1978).

#### ✓ Toxicité retardée (le 21<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour après l'administration de DOX)

La pathogénie de la toxicité cardiaque chronique n'est pas clairement définie et est probablement multifactorielle, les principaux mécanismes retrouvés sont représentés par :

-Production des radicaux libres (Cummings et al, 1991), perturbation de l'homéostasie calcique (Kusuoka et al ,1991) et la modulation de l'expression de certains gènes (Zucchi .R, Danesi.R ; 2003).

### ➤ Toxicité hématologique

Myélosuppression : la toxicité hématologique est liée à la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cette toxicité est réversible, non cumulative, et dose dépendante le plus souvent. Elle augmente avec le nombre de cures, la radiothérapie (surtout au niveau thoracique) et l'Age (DUBOIS ,1998).

### ➤ Toxicité Pulmonaire

Métabolise En métabolite inactif par une hydrolase qui est absente des tissus cutanés et pulmonaire d'où une toxicité dermatologique (hyperpigmentation, ulcération) et pulmonaire (fibrose pulmonaire) de la Bléomycine (AULAGNER, 2000).

➤ **Toxicité hépatique**

Augmentation aigue réversible des transaminases (surveillance : Si augmentation, arrêt du traitement), toxicité Liée à l'administration chronique : fibrose, cirrhose (WITHROW et MACEWEN, 2001).

➤ **Toxicité gastro-intestinale**

Stomatite, mucite et diarrhées, constipation, nausées et vomissements (Foa et Largillier, 2001).

➤ **Toxicité dermatologique**

Troubles de la cicatrisation, Alopecie Impacte psychologique important, Toujours réversible ; Début 10 jours a 1 mois après chimiothérapie ; Conseiller de se raser les cheveux, Possibilité de casque réfrigérant place avant la chimiothérapie et jusqu'à 2h après .Entraine une vasoconstriction au niveau du cuir chevelu, diminuant le passage des anticancéreux (Quaranta, 2000).

➤ **Néphrotoxicité**

Perfusion de grandes quantités de solutés isotoniques (Grade 5% ou Na Cl 0,9%) entre 12 et 24h avant la chimiothérapie et jusqu'à 24h après la chimiothérapie. Surveillance de la fonction rénale diurèse : 2 A 2,5L/24h ; Créatinémie + Clairance A la créatinine, Précipitation au niveau des tubules rénaux pouvant mener a IR définitive, suivi du pH urinaire :>8, pH alcalin, la créatinémie augmente dans la semaine suivant l'administration .Il est primordial d'induire une diurèse forcée par la perfusion de sérum physiologique avant le traitement (AULAGNER, 2000).

### III- Polyphénols

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des métabolites secondaires largement répandues dans le règne végétal étant trouvés dans tous les fruits et les légumes. Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varie entre les différents tissus. Plus de 8000 structures ont été identifiées. Ils sont synthétisés par l'ensemble des végétaux et ils participent aux réactions de défense face à différents stress biotiques (agents pathogènes, blessures, symbiose) ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible température, carences). Les polyphénols contribuent à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume) (Figure 8) (Waksmundzka-hajnos et Sherma, 2001 ; Visioli et al, 2000).

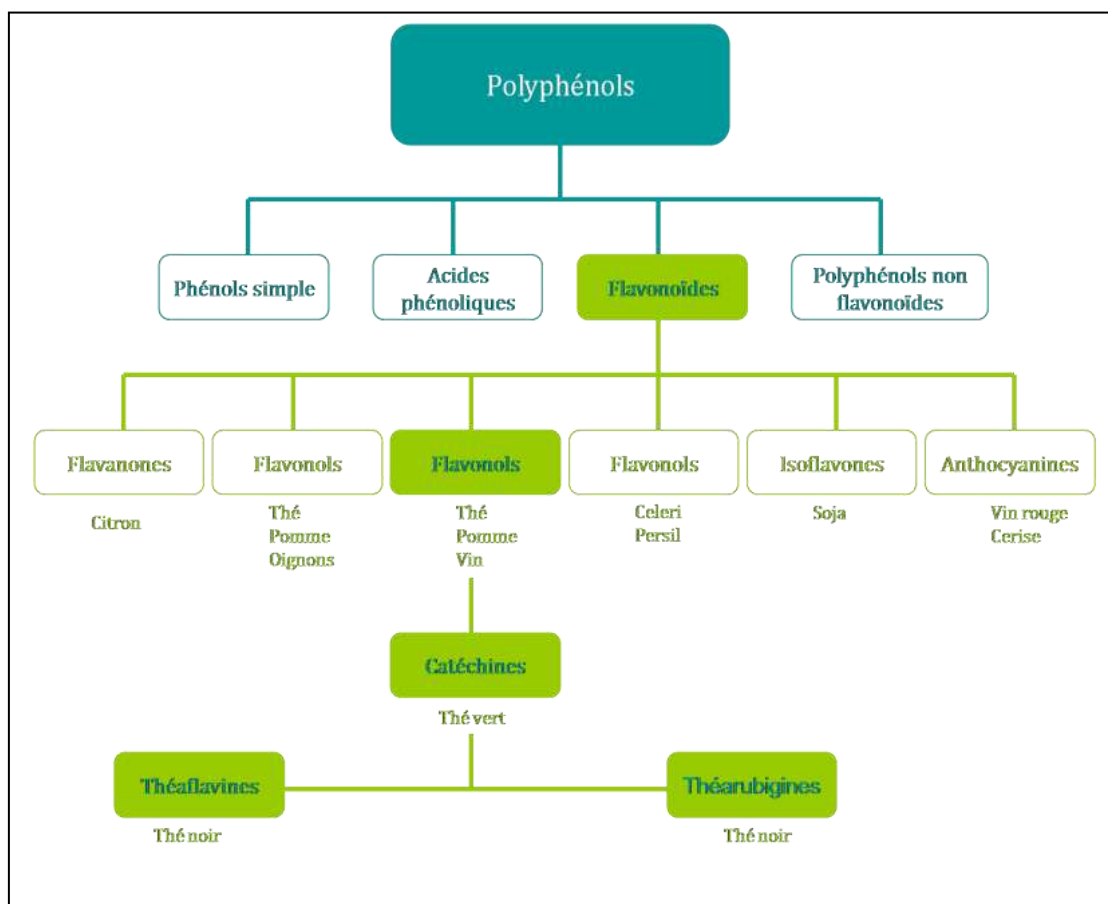
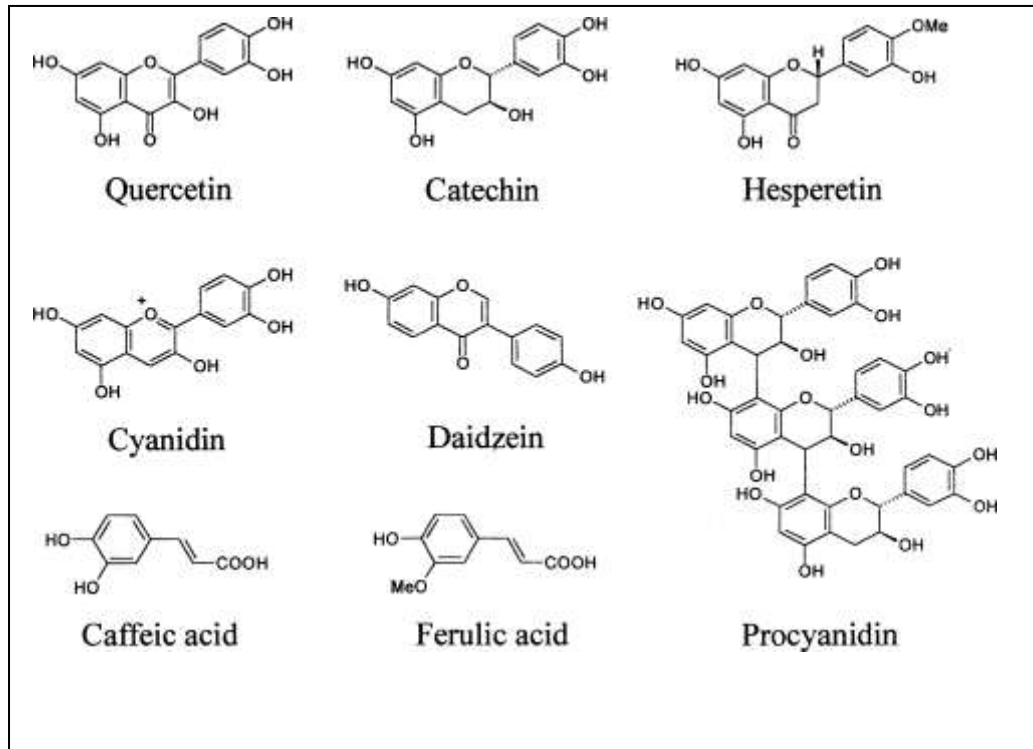


Figure 8: Principales classes des Polyphénols (Djemai Zoughlache, 2008)

Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : ether, ester, hétéroside. Les polyphénols peuvent se regrouper en deux grands groupes:



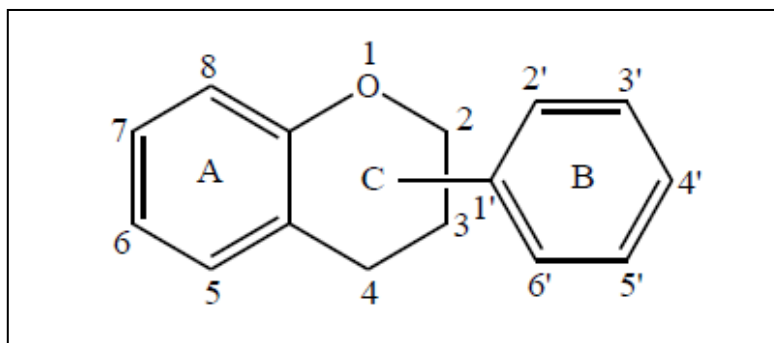
Les non flavonoïdes dont les principaux composés sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines et les flavonoïdes, dont on caractérise principalement : les flavones, flavanones, flavonols, isoflavonones, anthocyanines, proanthocyanidines et flavanols (Figure 9) (Hoffmann, 2003 ; Pincemail et al, 2007).



**Figure 9 : Les structures chimiques de quelques communes polyphénols alimentaires (Ghedira, 2000).**

### III-1-Les flavonoides

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange, et rouge de différents organes végétaux. Tous les flavonoïdes possèdent la même structure de base (C6-C3-C6), ils contiennent quinze atomes de carbone dans leur structure de base: deux cycles aromatiques A et B à six atomes de carbones (figure 10) liés avec une unité de trois atomes de carbone qui peut ou non être une partie d'un troisième cycle C. (Ghedira, 2005 ; Tapas et al, 2008).



**Figure 10 : Structure de base des flavonoïdes**

Plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés dans les plantes, et la liste ne cesse de croître. C'est à cause de l'apparition de nombreux modèles de substitution ; les substituants primaires (groupe hydroxyle) peuvent eux-mêmes être substitués (glycosylés ou acylés) donnant parfois des structures très complexes. Les principales classes des flavonoïdes sont : les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les isoflavones et les anthocyanes, ils varient dans leurs caractéristiques structurales par la diversité fonctionnelle autour de l'oxygénation de l'hétérocycle (D'Archivio et al, 2007).

### III-1-1-Flavonols

Les Flavonols avoir une double liaison entre C2 et C3, avec un groupe hydroxyle dans la position C3. Ils représentent les flavonoïdes les plus répandus dans les aliments, avec la quercétine que le composé le plus représentatif (Ghedira, 2005).

### III-1-2-Flavanones

Flavanones sont caractérisés par la présence d'un hétérocycle saturé à trois carbones en chaîne et un atome d'oxygène dans la C4. Ils sont généralement glycosylés par un disaccharide en C7. Flavanones sont présents en haute seules les concentrations dans les agrumes, mais ils sont également trouvés dans les tomates et certaines plantes aromatiques tels que la menthe (Tapas et al, 2008).

### **III-1-3-Les isoflavones**

Les isoflavones ont des similitudes structurales avec les œstrogènes, à savoir des groupes hydroxyles dans le C7 et C4, les positions, comme molécule d'œstradiol. Ils peuvent se lier à l'œstrogène récepteur et sont classés ainsi que les phytoestrogènes. Les isoflavones sont contenues presque exclusivement dans les légumineuses (Tapas et al, 2008 ; D'Archivio et al, 2007).

### **III-1-4-Les anthocyanes**

Les anthocyanes sont des pigments solubles dans l'eau, les responsables pour la plupart des couleurs rouge, bleu, pourpre des fruits, des légumes, des fleurs, et autres tissus végétaux ou produits. Ils se produisent principalement que des glycosides de leur forme aglycones respectives, appelé anthocyanidines, avec le fragment de sucre essentiellement attaché à la 3-position sur l'anneau C ou à la 5, 7-position sur le cycle A (D'Archivio et al, 2007).

### **III-1-5-Flavanols**

Contiennent un cycle saturé à trois carbones en chaîne avec un groupe hydroxyle dans le C3. Ils existent dans les deux le monomère et le polymère forme (catéchines et les proanthocyanidines, respectivement). Contrairement à d'autres classes de flavonoïdes, les flavanols ne sont pas glycosylée dans les aliments. Les flavanols représentatives principaux dans les fruits sont la catéchine et l'épicatéchine, tandis que gallocatéchine et l'épigallocatéchine gallate sont trouve surtout dans le thé (Pincemail et al, 2007 ; D'Archivio et al, 2007).

## **III-2- Bioactivités de polyphénols**

Le stress oxydatif est considéré comme jouant un rôle central dans la pathogenèse du vieillissement et de plusieurs maladies dégénératives, telles que l'athérosclérose, les maladies cardio-vasculaires, diabète de type II et le cancer. Afin de faire face à un excès de radicaux libres produits lors de stress oxydatif, les humains ont développé des mécanismes endogènes et exogènes, afin de maintenir l'homéostasie redox (Xiuzhen Han *et al*, 2007).

### **III-2-1- Antioxydant et de radicaux libres propriétés de piégeage**

Afin de combattre et de neutraliser les effets délétères des ROS, les stratégies antioxydantes divers ont évolué, soit en augmentant les défenses endogènes enzymes antioxydantes ou par l'amélioration de la non-enzymatiques de défense par des moyens diététiques ou pharmacologiques. Polyphénols alimentaires ont été signalés à posséder une activité antioxydante par des mécanismes endogènes et exogènes. L'acide Dihydrocaffeic était capable

de piéger les radicaux libres (anion superoxyde, hydroxyle et peroxydes radicaux) chez l'homme. La curcumine et la quercétine augmenté de plusieurs activités des enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase (GPx), le superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) ou de la glutathion réductase (GR) *in vivo* et *in vitro*. Hydroxytyrosol pourrait augmenter CAT et les activités de la SOD chez les rats nourris avec un riche en cholestérol alimentaire (Xiuzhen Han *et al*, 2007).

### **III-2 -2-Polyphenols et les maladies cardiovasculaires**

Des études ont montré que certains polyphénols alimentaires exercée anti-athérosclérose et cardioprotection. L'oleuropéine inhibé l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) *in vitro*. La quercétine diminue la peroxydation lipidique et a augmenté le glutathion intracellulaire (GSH). En outre, proanthocyanidines permettait de régler les niveaux de CD36 ARNm et de protéine dans oxLDL traités cellules mononucléées du sang périphérique. Hydroxytyrosol pourrait non seulement plus faible densité de cholestérol sérique total (CT) et à faible le taux de cholestérol LDL (lipoprotéines-C), mais aussi ralentir le processus de peroxydation lipidique chez les rats nourris avec un cholestérol riche régime alimentaire (Augustin scalbert *et al*, 2005).

### **III-3- propriétés anti-inflammatoires**

Stress oxydatif induit par l'inflammation est médiée par l'activation de NF- $\kappa$ B. Il affecte une grande variété de processus de signalisation cellulaire conduisant à la génération de médiateurs de l'inflammation et remodelage de la chromatine. Celle-ci permet l'expression de gènes pro-inflammatoires tels que l'interleukine-1bêta (IL-1 $\beta$ ), l'IL-8, le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ), et l'oxyde nitrique inductible synthase (iNOS). Les effets indésirables de stress oxydatif ont été trouvée pour être commandé par l'effet antioxydants et / ou anti-inflammatoire des polyphénols alimentaires tels que la curcumine et resvératrol dans *in vivo* et *in vitro*. Le resvératrol inhibe l'expression des gènes pro-inflammatoires.

## Matériels et méthodes

### I- La plante

Dans cette étude on a utilisée l'extrait butanolique de la plante *Genista sp*, cette espèce de plante se développe en Afrique du Nord, la récolte est réalisée à la fin du mois de Mai 2008. Cette plante a été authentifiée par Dr Sarri (département de biologie, université de Msila, Algérie).

#### ➤ Classification

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Tracheobionta  
Superdivision : Spermatophyta  
Division : Magnoliophyta  
Class : Mgnoliopsida  
Subclass : Rosidae  
Order : Fabales  
Family : Fabaceae  
Genus : *Genista*  
Species : *Genista sp*.

### II-Expérimentations animale

#### II-1-Animaux et conditions d'hébergement

Les animaux d'expérience sont des rats males de souche *Wistar Albinos*, pesant entre (150-200) g. Dès leur réception, les rats sont placés aléatoirement en groupe de 6 dans des cages standard pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant d'être utilisés dans les différentes expériences. Pendant cette période les animaux ont un accès libre à la nourriture et à l'eau et sont maintenus dans une animalerie à température constante, soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h.

#### II-2-Toxicité aigue par la Doxorubicine

Rats ont été divisés en 6 groupes (n=6):

- (T) Contrôle groupe: les rats non traités ;
- (E50) traitement pendant 10 jours avec l'extrait butanolique de la plante *Genista sp*. à la dose 50mg/kg (par gavage);
- (D) : group traité par Doxorubicine ; une seule injection intra-péritoniale (IP) à la dose 15mg/kg au 7ème jours du traitement (Ashour et al., 2011);

- (E50+D)** : préventif, reçoit l'extrait butanolique pendant 7 jours ; au 7<sup>ème</sup> jours l'administration d'une monoprise de la DOXO (15 mg/kg) (IP) ; traitement jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour par l'extrait;
- **(VE)** : traitement pendant 10 jours avec la vit E (100mg/kg) par gavage ;
  - **(VE+D)** : prétraitement avec la vit E pendant 7 jours au 7<sup>ème</sup> jours l'administration d'une monoprise de la DOXO (15 mg/kg) (IP) ; traitement jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour par la vit E.

Après le traitement, les rats sont sacrifiés par dislocation cervicale et les reins sont immédiatement prélevés, pour l'analyse des paramètres du stress oxydant. Le prélevés du sang se fait à travers le sinus rétro-orbital au niveau de l'œil des rats. Le sang récupéré est immédiatement centrifugé à 4000 t/min pendant 10 minutes à 10°C centrifugeuse, pour l'analyse des paramètres biochimiques.

### III- Dosage des paramètres du stress oxydant

#### III-1-Dosage Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique dans le rein est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Uchiyama and Mihara, 1978. Le MDA est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique Acide (TBA) pour former un complexe coloré en rose (lecture à 532 nm).

Pour le dosage du MDA, 20% du rein est additionné à une solution de KCl (1.15 %) puis broyage par un homogénéiseur de Dounce (Kontes, *Glass companyan ISO-9001 steered firm, New Jersey USA*). À 0,5 ml de l'homogénat ; 0,5 ml d'acide phosphorique 20 % et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 % sont additionnés. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 45 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/minute, l'absorbance est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm.

#### III-2-Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du GSH est basé sur la méthode colorimétrique d'Ellman (1959). Le dosage de glutathion est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- Dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB) libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) absorbant à 412 nm, Pour ce dosage, un gramme de chaque organes (frais ou congelé) est homogénéisé dans trois volumes de TCA 5 % à l'aide d'un broyeur de Dounce puis centrifugé à 2000 rpm. 50 µl de surnageant sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 8). À 3 ml du mélange de

dilution, 20 µl de DTNB (0,01 M) sont additionnés. L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 5 %.

### III-3-Evaluation de l'activité enzymatique de la GPx

Pour estimer l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase nous avons utilisé la méthode de Flohe et Gunzler (1984) qui reposent sur la réduction de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en présence de glutathion réduit (GSH), qui se transforme en une (GSSH) en présence de la GPx selon la réaction suivante:



Incubation de 0.2ml de l'homogénat avec 0.4ml de GSH (0.1mM) et 0.2ml de solution TBS (Tris 50mM, NaCl 150mM, P<sup>H</sup> 7.4) dans un bain-marie à 25 ° C pendant 5 minutes. Ajoutée 0,2 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,3 mM) laisse à interagir pendant 10 minutes, puis ajouter 1 ml de TCA (1%), Le mélange est placé dans la glace pendant 30 minutes, Après avoir procédé de centrifugation, Prendre 0,48 ml de surnageant et ajouté à sa 2,2ml de la solution TBS et 0,32 ml de solution DTNB (1 mM). Après 5 minutes l'absorbance est lue à 412nm.

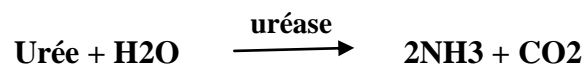
## IV- Dosage des paramètres biochimiques

### IV -1- Dosage de la créatinine

La créatinine est dosée selon une méthode cinétique colorimétrique , elle forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

### IV -2-Dosage de l'urée

L'urée est dosée en cinétique par une méthode enzymatique [Berthelot M.P.E., 1959] selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de sallylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

**V- Evaluation statistique**

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test de Student  $t$ . La valeur trouvée par le calcul du  $t$  peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur  $p$  tel que :

$p < 0,05$  = la différence est significative\*;

$p < 0,01$  = la différence est significative\*\* ;

$p < 0,001$  = la différence est très hautement significative\*\*\* ;

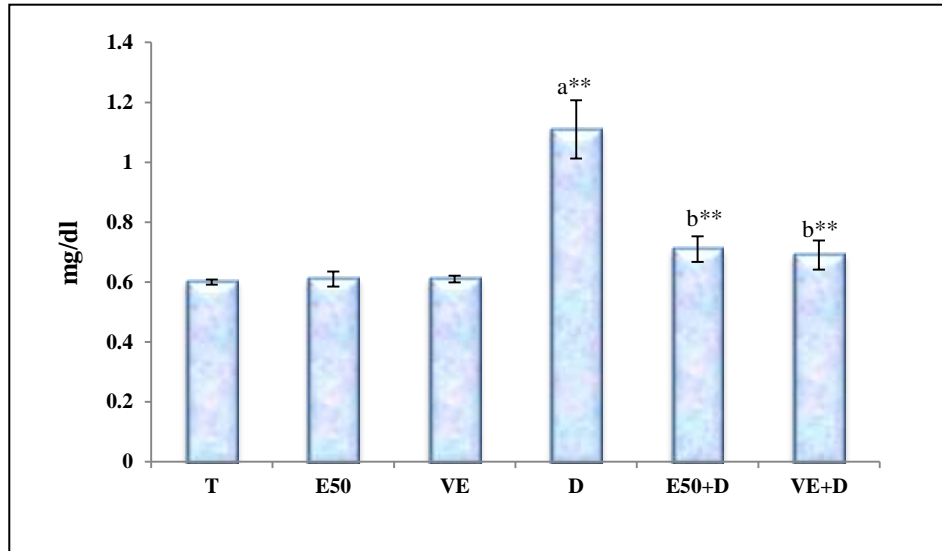
ns = la différence est non significatif par rapport au group témoin.

Le calcul statistique est réalisé par SPSS 13.0



## I-Interprétation des résultats

### I-1-Effet de la Doxorubicine sur la Créatinine



**Figure 11 : Effet de la Doxorubicine et l'extrait butanolique sur la Créatinine. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ ,  
 a : Groupes comparés au groupe témoin.  
 b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

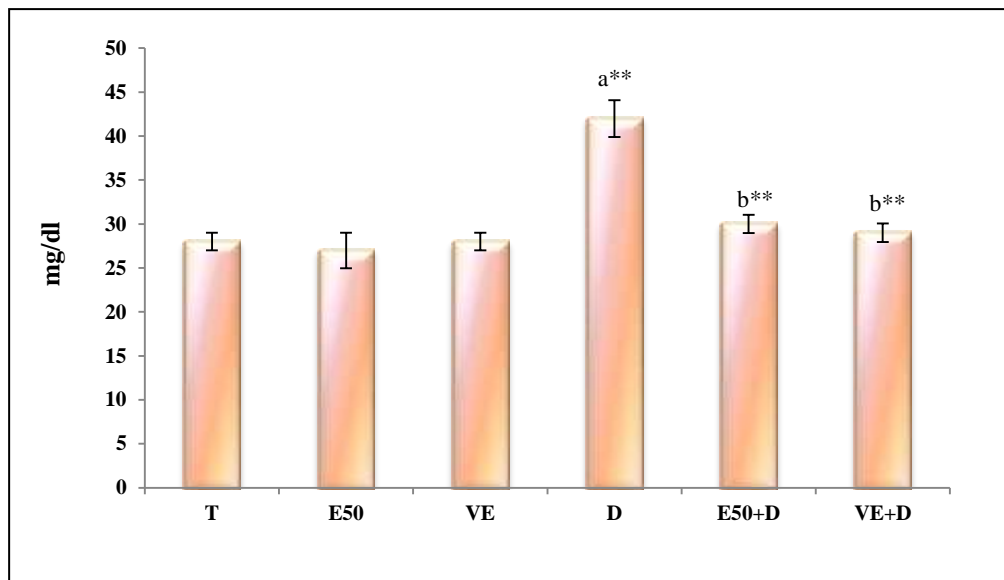
La figure 11 illustre l'effet de l'extrait butanolique et Doxorubicine sur la variation de la Créatinine. Sur cette figure on constate une élévation très significative ( $p < 0.001$ ) du niveau sérique de créatinine chez les rats traités par DOXO contre le groupe témoin non traité.

L'administration de l'extrait temporelise l'effet de la Doxorubicine et normalise la valeur de cette paramètre contre le groupe traité par DOXO seulement ( $p < 0.01$ ). Chez le groupe traité par la vitamine E et la DOXO, nous avons constaté une diminution significative du niveau sérique de la créatinine ( $p < 0.01$ ). L'extrait butanolique de plante *Genista sp.* et la vitamine E préservent les reins contre la toxicité provoquée par la DOXO.

## I-2-Effet de la Doxorubicine sur l'urée

Selon ces résultats présentés dans la figure 12, on trouve que l'urée augmente significativement ( $p < 0.01$ ) chez les rats traités par la Doxorubicine contre le groupe témoin. Par contre chez les rats traités par DOXO+l'extrait 150mg/kg (vitamine E), l'administration de l'extrait butanolique et la vitamine E, tempore ( $p < 0.01$ ) l'effet de la DOXO et normalise sa valeur.

Les mêmes remarques pour les variations des triglycérides: une élévation significative ( $p < 0.001$ ) du taux des triglycérides chez les rats traité par DOXO. L'extrait butanolique réduit ces valeurs. Ce qui montre que notre extrait protège les reins contre la toxicité induite par la doxorubicine.

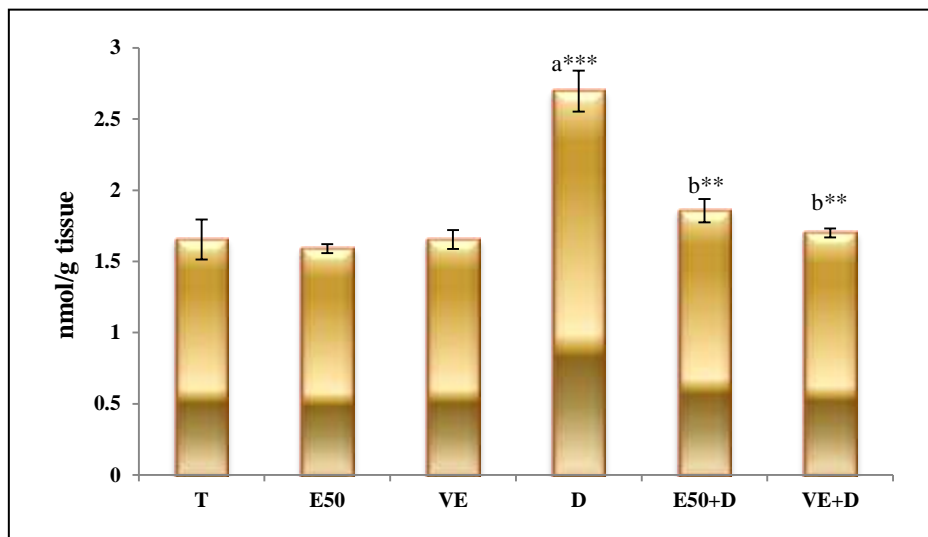


**Figure 12 : Influence de l'administration de l'extrait butanolique et la vitamine E sur le taux de l'urée chez les différents lots. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ , a : Groupes comparés au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

### I-3-Effet de l'extrait butanolique sur la peroxydation lipidique

Nous avons constaté une élévation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) d' MDA chez les rats recevant DOXO par rapport au groupe témoin normal. Par ailleurs, une diminution significative ( $p < 0.01$ ) du MDA chez les rats recevant DOXO et traités par l'extrait on comparaison avec le group DOXO (Les mêmes résultats obtenus dans le groupe traité par la vitamine E et DOXO). Ce résultat explique probablement la protection des animaux par l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* Contre le stress oxydatif dans les reins..

Le prétraitement par l'extrait diminue l'oxydation des lipides chez les rats et normalise la valeur du MDA (figure 13).



**Figure 13 : Influence de l'administration de l'extrait butanolique sur la concentration de MDA dans les reins. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ , a : Groupes comparés au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

#### I-4-Effet de l'extrait butanolique sur le GSH

La figure 14 illustre l'effet de l'extrait butanolique et Doxorubicine sur la variation de la GSH. Nous avons constaté une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) de GSH chez les rats recevant la DOXO par rapport au groupe témoin normal. Par contre, aucune variation significative de GSH n'est constatée chez les rats recevant la DOXO et prétraités par l'extrait butanolique par rapport au groupe témoin normal.

L'administration de l'extrait butanolique a augmenté le taux du glutathion réduit (GSH) dans le groupe traités par DOXO par rapport au groupe témoin positif. Une variation significative de GSH chez les rats recevant DOXO et la vitamine E par rapport au groupe DOXO ( $p < 0.01$ ).

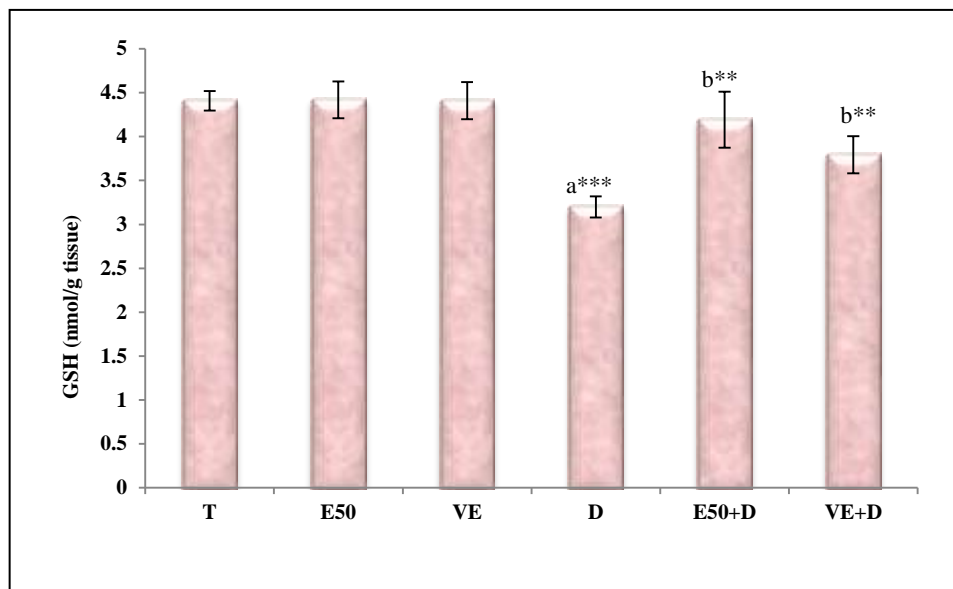
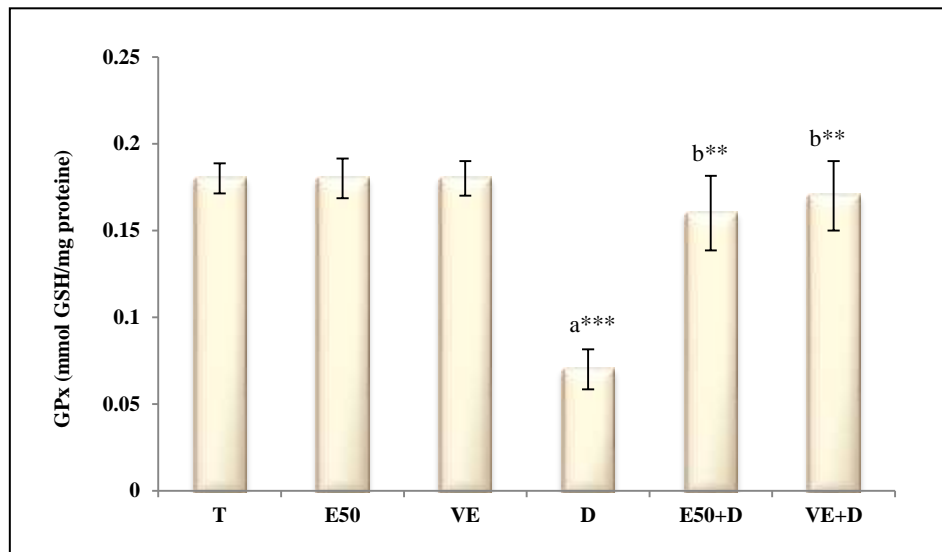


Figure 14 : Effet de l'extrait butanolique sur le niveau de GSH dans les reins. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. test de Student t:  
\*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $P < 0.01$ . a : Groupes comparés au groupe témoin.  
b : Groupes comparés au groupe DOXO.

I-5-Effet de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp* Sur l'activité de la GPx

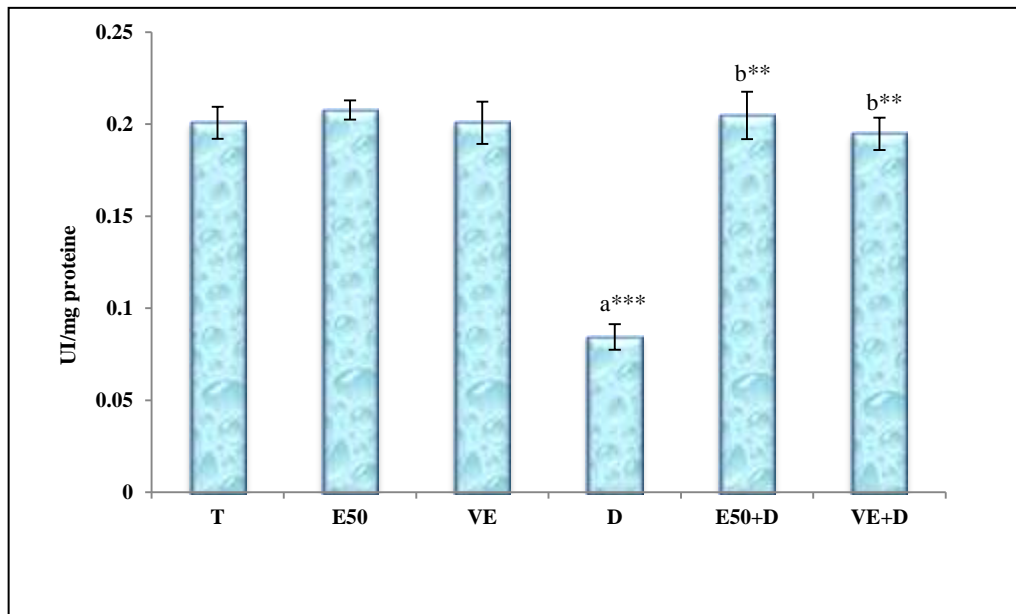
**Figure 15 : Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la GPx dans les reins. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. test de Student t: \*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $P < 0.01$ .**

**a : Groupes comparés au groupe témoin.**

**b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

Selon ces résultats présentés dans la figure 15, on trouve que L'activité de la GPx dans l'homogénat du rein a diminué ( $p < 0.001$ ) chez les rats traités par DOXO seul par rapport à celle mesurée chez les témoins. L'activité enzymatique de ce système antioxydant est conservée à son niveau normal chez les rats prétraités par l'extrait par rapport au groupe DOXO ( $p < 0.001$ ) (les même résultats obtenue dans le groupe prétraité pat la vitamine E).

L'activité enzymatique de ce système antioxydant est conservée à son niveau normal chez les rats prétraités par l'extrait butanolique de la plante *Genista sp*.

I-6-Effet de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp* Sur l'activité de la Catalase

**Figure 16 : Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la Catalase dans les reins. Les valeurs sont données en moyenne  $\pm$  Ecart type. test de Student t: \*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $P < 0.01$ .  
a : Groupes comparés au groupe témoin.  
b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

La figure 16 illustre l'effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la Catalase dans les reins chez les rats traités par DOXO et l'extrait.

Nous avons constaté une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du catalase chez les rats recevant DOXO par rapport au groupe témoin normal (Les mêmes résultats obtenus dans le groupe traité par la vitamine E et DOXO) .Par ailleurs, L'activité enzymatique de ce système antioxydant est conservée à son niveau normal chez les rats prétraités par l'extrait par rapport au groupe DOXO ( $p < 0.001$ ).

Ce résultat explique probablement la protection des animaux par l'extrait butanolique de la plante *Genista sp*. Contre le stress oxydatif dans les reins.

## II-Discussion

La doxorubicine est un médicament anticancéreux de la famille des anthracyclines, Produite tout naturellement par des actinobactéries de genre *Streptomyces*. Ce médicament est utilisé en chimiothérapie pour de nombreux types de tumeurs tels que les leucémies et les tumeurs solides (Hande, 1998; Minotti et al, 2004). La doxorubicine agirait sur les cellules, son accumulation se ferait au niveau du noyau chez des cellules sensibles à cause de sa très grande affinité avec l'ADN (Cutts et Phillips, 1995). Sa structure plane lui permettrait de s'insérer entre deux paires de bases azotées au niveau de la guanine modifiant ainsi la structure de l'ADN. Cette modification inhiberait l'action de la topoisomérase II, qui est un enzyme nucléaire chargée de modifier l'ADN lors de la transcription, la réplication et la mitose.

Dans notre étude, on n'a constaté qu'une dose de 15mg/kg peut provoquer une néphrotoxicité. L'administration de doxorubicine a provoqué une augmentation des marqueurs biochimique de la fonction rénale par induction du stress oxydant par la formation de liaisons covalentes entre ses métabolites ou les ERO qu'il produit lors de son métabolisme et les macromolécules. Ces radicaux libres endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes cellulaires (Singal et al, 1997; Iarussi et al, 2001; Potter et Rabinovitch, 2005).

La créatinine est une molécule azotée produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine qui est un composé protéique contenu dans le tissu musculaire. La créatinine est une molécule inerte physiologiquement (Andrew et al, 1988). Cela signifie qu'elle n'est ni métabolisée, ni utilisée d'une quelconque manière par l'organisme. La créatinine est strictement éliminée par les reins. Une faible partie de la créatinine produite par l'organisme est éliminée grâce au phénomène de sécrétion au niveau des tubules proximaux des reins. Son dosage est employé dans l'évaluation de la fonction rénale et plus particulièrement dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire (Charriere et al, 2008). Cette estimation s'obtient, en pratique, par le calcul de la clearance de la créatinine. Une élévation de sa concentration dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal; des données sur sa concentration sanguine et urinaire peuvent être utilisées pour estimer le taux de filtration glomérulaire (Frank, 1992). Donc l'augmentation de la concentration sérique en créatinine dans notre expérimentation signifie que la doxorubicine a provoqué une altération glomérulaire et/ou tubulaire.

L'urée est une molécule de 60 daltons, elle représente la forme principale d'élimination de l'azote, synthétisée lors du catabolisme des protéines par la fois, c'est un des premier marqueurs qui a été utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire. L'urée passe dans les néphrons

quelle que soit sa concentration dans le sang : c'est une substance sans seuil (Chanton et paniel, 1966). Cette molécule est filtrée librement dans le glomérule mais est réabsorbée au niveau des tubes proximaux et distaux. Un taux élevé indique généralement une atteinte glomérulaire, mais la concentration peut être aussi modifiée par une alimentation inadéquate ou une hépatotoxicité, fréquente avec de nombreux toxique (Frank, 1992). Par ailleurs, les résultats obtenus de notre travail indiquent qu'il y a une altération glomérulaire provoquée par la doxorubicine.

Le stress oxydant est le mécanisme par lequel la doxorubicine provoque une néphrotoxicité. La peroxydation lipidique représente un marqueur clé du stress oxydant et elle est déterminée par la mesure de la MDA. Dans la néphrotoxicité, la mesure des produits de la peroxydation lipidique peut refléter le degré du stress oxydant. La peroxydation lipidique est un processus médié par radicaux libres, conduisant à la dégradation oxydative des lipides polyinsaturés (Mazunder et al, 2005). L'augmentation du taux de MDA est le résultat de l'augmentation des ERO qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique (Battacharya et al, 1997). L'augmentation des ERO pourrait être due, soit à l'augmentation de leur production, soit à la réduction de leur élimination suite à l'épuisement des systèmes antioxydants piègeurs (Cho et al, 2002).

L'augmentation de la peroxydation lipidique affaiblit le fonctionnement des membranes par la baisse de la fluidité membranaire et par la diminution de l'activité des enzymes et des récepteurs liés aux membranes. (Pallavi et al, 2003). Ces produits de la peroxydation lipidique sont nocifs pour les cellules de l'organisme, les dommages des reins ainsi que plusieurs autres dommages tissulaires (Kakkar et al, 1998).

Dans notre travail, on a constaté que la doxorubicine augmente significativement les marqueurs du stress oxydant par mesure du taux de MDA, une diminution significative de GSH et de l'activité de GPx et CAT.

Le glutathion réduit (GSH) joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydant (Sathishsekar et Subramanian, 2005). C'est un piègeur direct des radicaux libres, un cosubstrat nécessaire pour l'activité GPx et la GST (Ravi et al, 2004) et participe dans la régénération de la vitamine E oxydée (Dominguez et al. 1998). Par conséquent, les changements dans l'état redox du GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant (Taleb-Senouci et al, 2009).

La modification de l'équilibre des enzymes antioxydantes causée par baisse de l'activité de la GPx et Catalase peut être responsable de l'insuffisance des défenses antioxydantes dans la



lutte contre les ERO ce qui provoquent des dommages tissulaires (Sivajothi et al., 2008). La glutathion peroxydase (GPx) est une sélénoprotéine ayant fonction d'enzyme, formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine (dans laquelle le soufre du groupement thiol de la cystéine est remplacé par le sélénium). La glutathion peroxydase est présente dans les liquides extracellulaires et dans les cellules au niveau du cytosol et des mitochondries. Elle assure la transformation des hydroperoxydes organiques, lipidiques notamment, de type ROOH en ROH. est démontré le rôle de la sélénocystéine, situé dans le site catalytique de la protéine (Forstrom et al., 1978)

Il est amplement connu que l'anion superoxyde inactive la catalase, enzyme qui participe à la détoxification du peroxyde d'hydrogène. La diminution de l'activité de la CAT pourrait être résultat l'inactivation de l'enzyme par l'anion superoxyde, par sa glycation ou par les deux mécanismes en même temps (Kakkar et al, 1998).

Cependant, l'utilisation de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* (50mg/kg) a diminuée significativement la concentration plasmatique de l'urée et la créatinine, ainsi que le taux du MDA et elle a augmenté le taux de GSH et l'activité de GPx et Catalase. Ces modifications sont dues à l'effet antioxydant de l'extrait butanolique.

## **Conclusion**

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont démontré l'augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène au cours des maladies rénales. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent clairement que la Doxorubicine induit chez le rat une néphrotoxicité caractérisée par l'augmentation de la créatininémie, de l'urémie, une augmentation significative des marqueurs du stress oxydant (TBARS) MDA et une diminution du système de défense antioxydant enzymatique (GPx, GSH et CAT) et non enzymatique.

L'ensemble de nos travaux a permis de souligner les effets antioxydants et néphroprotecteurs de l'administration de l'extrait butanolique de *Genista sp.* (50mg/kg) qui peuvent être dus à sa richesse en composés flavoniques plus ou moins concentrés de type flavone et flavonol méthoxylé.

Dans la première partie, nous avons confirmé l'effet néphroprotecteur de l'extrait butanolique de *Genista sp.* Les résultats obtenus indiquent qu'il présente une haute activité néphroprotectrice chez des rats rendus intoxiqués par la Doxorubicine en diminuant d'une manière significative la concentration sérique de la créatinine et l'urée.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons évalué l'activité antioxydante de l'extrait butanolique de *Genista sp.* Nos résultats montrent que l'extrait de la plante provoque une nette amélioration du statut antioxydant rénal. En effet, la diminution de la concentration du MDA, l'accroissement du taux du glutathion réduit (GSH) et de l'activité de catalase (CAT), et l'activité de la (GPx) chez les rats traités par l'extrait montrent clairement les propriétés antioxydantes de l'extrait butanolique de *Genista sp.* Ces résultats laissent un grand espoir pour l'avenir avec le rôle néphroprotecteur et antioxydant que peut conférer la plante *Genista sp.*

En effet, il ressort du présent travail que la plante *Genista sp.* est fort intéressante et riche en possibilités thérapeutiques. Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le futur des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement les molécules impliquées dans l'effet néphroprotecteur et antioxydant de *Genista sp.* Et d'avancer vers une meilleure connaissance du (des) mécanisme (s) moléculaire (s) intervenant dans les effets pharmacologiques observés.

## **L'effet néphroprotecteur de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la doxorubicine.**

### **Résumé**

Les antioxydants naturels comme les flavonoïdes sont actuellement considérés des composés bénéfiques contenus dans les fruits et les végétaux. Le rôle protecteur potentiel de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* dans la néphrotoxicité provoquée par la doxorubicine a été étudié chez les rat males. Le prétraitement des rats à l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* (50mg/kg) (Pendant 10 jours) les a nettement protégés de la néphrotoxicité provoquée par l'utilisation de la doxorubicine à une dose de (15mg/kg) cela a été évalué par dosage biochimiques. Le prétraitement à l'extrait a restauré les niveaux de l'urée et de la créatinine dans le sang qui ont été augmentés sous l'effet de la doxorubicine. L'extrait a aussi compensé les déficits des mécanismes de défense antioxydante (CAT, GSH, GPx) et il a supprimé la peroxydation lipidique dans le tissu rénal. Les résultats indiquent clairement que l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* Joue un rôle protecteur important vis-à-vis la néphrotoxicité provoquée par la doxorubicine.

**Mots clés :** Doxorubicine, néphrotoxicité, stress oxydant, *Genista sp.*

## **The nephroprotective effect of the butanol extract of *Genista sp.* plant against doxorubicin-induced nephrotoxicity.**

### **Abstract**

Natural antioxidants such as flavonoids are currently considered beneficial compounds found in fruits and vegetables. The potential protective role of the butanol extract of *Genista sp.* plant. In nephrotoxicity caused by doxorubicin was studied in male rats. Pretreatment of rats with butanol extract of *Genista sp.* plant (50 mg / kg) (For 10 days) significantly protected the nephrotoxicity caused by the use of doxorubicin at a dose (15mg / kg) it was evaluated by biochemical assay. Pretreatment to extract restored the levels of urea and creatinine in the blood was increased under the effect of doxorubicin. The extract also offset the deficits of the mechanisms of antioxidant defend (CAT, GSH, GPx) and deleted lipid peroxidation in kidney tissue. The results clearly indicate that the butanol extract of *Genista sp.* plant. plays an important protective role against nephrotoxicity caused by doxorubicin.

**Keywords:** Doxorubicin, renal toxicity, oxidative stress, *Genista sp.*

تأثير المستخلص البيثانولي *Genista sp.* على الجرذان و دوره في حماية الكلية من الإصابة

بقصور نتيجة استعمال الدوكسوروبيسين

## الملخص

تعد مضادات الأكسدة الطبيعية في وقتنا الحالي وعلى رأسها الفلافونويدات مركبات ذات فائدة كبيرة وتعتبر الفواكه و النباتات أهم مصدر لها. وبناء على ذلك قمنا بدراسة الدور الوقائي الذي يلعبه المستخلص البيثانولي *Genista sp.* في حماية الجرذان من التسمم الكلوي الناجم عن استعمال الدوكسوروبيسين حيث خلصت التجارب إلى انه من الجلي أن تناول الجرذان للمستخلص البيثانولي *Genista sp.* بجرعة 50مغ/كغ عن طريق الفم قد كان كافيا لحمايتها من التسمم الكلوي الناجم عن استعمال الدوكسوروبيسين بجرعة 15 مغ /كغ عن طريق الحقن تحت الصفاق لمدة 10 أيام وذلك اعتمادا على نتائج القياسات البيوكيميائية فقد لاحظنا أن تناول المسبق للمستخلص البيثانولي قد عمل على تراجع مستوى اليوريا و الكرياتينين في الدم و الذي كان ارتفاعه بفعل الدوكسوروبيسين. كما كان للمستخلص البيثانولي الفضل في تعويض النقص في الأنظمة المضادة للأكسدة (CAT, GSH, GPx) والتخلص من الأوكسدة الليبيدية في النسيج الكلوي وبالتالي فإن النتائج تعبر بوضوح عن الدور الفعال الذي يلعبه نبات *Genista sp.* في

الحماية من التسمم الكلوي بالدوكسوروبيسين

الكلمات المفتاحية : دوكسوروبيسين 'التسمم الكلوي' 'التوتر الأوكسدي' *Genista sp.*

- André, J. M., Catala, M., Katsanis, G., Poirier, J., (2007).** Histologie : organe, systèmes et appareils. Faculté de Pierre et Marie Curie, Site de la Pitié-Salpêtrière.
- Ashour Osama M., Elberry Ahmed A., Alahdal Abdulrahman M., Al Mohamadi Ameen M., Nagy Ayman A., Abdel-Naim Ashraf B., Abdel-Sattar Essam A., Mohamadin Ahmed M. (2011).** Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against doxorubicin-induced oxidative cardiotoxicity in rats. *Med Sci Monit*; 17(4): BR110-115.
- Bonsib, S. (2007).** Renal anatomy and histology of the kidney. Philadelphia, Lipincott, Williams & Wilkins.
- Borg J.M., Reeber A., (2008).** Biochimie métabolique, *Ellipses*, France, pp: 257-269.
- Bristow, M. ; Mason, J. ; Billingham, M. ; Daniels, J ; (1978) :** Doxorubicin cardiomyopathy : evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy , and cardiac catheterization ; (41), p(1265-9).
- Catala, M., Andre, J. M., Katsanis, G., Poirier, J., (2007).** Histologie : organe, systèmes et appareils. Faculté de Pierre et Marie Curie, Site de la Pitié-Salpêtrière.
- Claiborne A. (1985).** Catalase activity. In *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, ed. Greenwald RA, pp. 283 284.
- Cummings, J. ; Willmott, N. ; Smyth , J. ; Europe J Cancer (1991) :** The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo ; p(27).
- Cutts, S. M., et D. R. Phillips. (1995).** «Use of oligonucleotides to define the site of interstrand cross-links induced by Adriamycin». *Nucleic Acids Res.* vol. 23, no 13, p. 2450-2456.
- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R. Giovannini, C. & Masella, R. (2007).** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super Sanità* 43(4) 348-361.
- Dubois, C. ; (1998) :** effets indésirables des principaux agents anticancéreux, thèse de doctorat, université Claude Bernard, Lyon, p(104)
- Ellman GL. (1959).** Plasma antioxidants. *Arch. Biochemistry and Biophysics.* 82: 70-77.
- Evans P, Halliwell B. (2001).** Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*;85(Suppl. 2):S67—74.
- Favier A. (2003).** Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.
- Flohé L., Gunzler W.A. (1984).** Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, 105:114 121.
- Foa, C. ; et Dr Largillier, R .;(2001) :** complications des chimiothérapies ; service d'oncologie médicale, centre Antoine Lacassagne ; p(12457) .
- Forstrom JW, Zakowski JJ, Tappel AL. ;(1978) :** Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine [archive] [archive], *Biochemistry*,;17:2639-2644
- Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie* 3(4), 162-169.
- Gougoux, A., (1999).** La physiologie du rein et des liquides corporels.
- Gray, H., (2000).** *Anatomy of the Human Body*, Philadelphia: Lea and Febiger, New York: Bartleby.com, [http://www. Bartleby.com/107/](http://www.Bartleby.com/107/), 20<sup>th</sup> edition, 2000.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1999).** *Free radicals in biology and medicine.* 3<sup>th</sup> ed. *Oxford; Clarendon press*; 22.

- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., (2007).** Free Radicals in Biology and Medicine. 4<sup>th</sup> ed. *Oxford university Press*, pp: 20-31.
- Hande, K. R. (1998).** «Clinicat applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II>>. *Biochim Biophys Acta*. vol. 1400, no 1-3, p. 173-184.
- Hoffmann, D. (2003).** Medical Herbalism : The Science and Practice of Herbal Medicine. *Edition Inner Traditions / Bear & Co.*, p 90.
- Iarussi, D., P. Indolfi, F. Casale, P. Coppolino, M. A. Tedesco et M. T. Di Tullio. (2001).** «Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood». *Curr Med Chem*. vol. 8, no 13, p. 1649-1660.
- Kalam S, Singh R, Mani A, Patel J, Naem KF, & Pandey A (2012).** Antioxidants: elixir of life. *International Multidisciplinary Research Journal*, **1**: 18-34.
- Karie, S., Launay-Vacher, V., Gilbert Deray, Isnard-Bagnis, C., (2010).** Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6 , 58-74.
- Kierszenbaum, A.L., (2006).** Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Edition De Boeck Université rue des Minimes. 39, B-1000 Bruxelles.
- Kusuoka Lord, A., Ménard, C., (2002).** Le Médecin du Québec, 37 (6).
- Milane H., 2004.** La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur*. pp : 13-36.
- Minotti, G., P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo et L. Gianni. (2004).** «Anthracyclines: molecular advances and pharmacologie developments in antitumor activity and cardiotoxicity». *Pharmacol Rev*. Vol. 56, no 2, p. 185-229
- Perazella, M.A., (2005).** Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*, 4, 689-706.
- Pincemail, J., Degrune, F., Voussure, S., Malherbe, C., Paquot, N. & Defraigne, J.-O. (2007).** Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition clinique et métabolisme* **21**, 66–75.
- Potter, A. I, et P. S. Rabinovitch. (2005).** «The cell cycle phases of DNA damage and repair initiated by topoisomerase II-targeting chemotherapeutic drugs». *Mutat Res*. vol. 572, no 1-2, p. 27-44.
- Quaranta, S. ; (2000) :** la chimiothérapie anticancéreux ; Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie ;p (789-895).
- Simon, P., (2007).** L'insuffisance rénale : prévention et traitements.
- Singal, P. K., N. Iliskovic, T. Li et D. Kumar. (1997).** «Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention». *Faseb J*. vol. II, no 12, p. 931-936.
- Tannock, Ian, et Richard P. Hill. (1998).** *The basic science of oncology*, 3<sup>éd</sup>. New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 539 p.
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M. & Kakde, R. B. (2008).** Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **7** (3), 1089-1099.
- Uchiyama M. and Mihara M. (1978).** Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thriobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*. 86, 271-278.

**Visioli, F., Borsani, L. & Galli, C. (2000).** Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of Phytochemicals. *Cardiovascular Research* **47**, 419–425.

**Waksmundzka-Hajnos, M. & Sherma, J. (2011).** High Performance Liquid Chromatography in Phytochemical science. *Chromatographic Science Series*, 477-478.

**Wojtacki, J ; Lewicka-Novak, E. ; Lesniewski-kmak, k. ; Med Sci Monit (2000) :** Anthracycline induced cardiotoxicity :clinical course, risk factors, pathogenesis, and detection and prevention review of the literature ;(6),p(20-411).



<b>NOM &amp;PRENOM :</b> EL AKRMI Safia KHAOUA Nour El Houda	<b>DATE DE SOUTENANCE</b> 15/06/2015								
<b>TITRE :</b> L'effet néphroprotecteur de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la doxorubicine.									
<b>NATURE DU DIPLOME :</b> Master en Biologie animale <b>Option :</b> Toxicologie et santé									
<p><b>Résumé</b></p> <p>Les antioxydants naturels comme les flavonoïdes sont actuellement considérés des composés bénéfiques contenus dans les fruits et les végétaux. Le rôle protecteur potentiel de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> dans la néphrotoxicité provoquée par la doxorubicine a été étudié chez les rat males. Le prétraitement des rats à l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> (50mg/kg) (Pendant 10 jours) les a nettement protégés de la néphrotoxicité provoquée par l'utilisation de la doxorubicine à une dose de (15mg/kg) cela a été évalué par dosage biochimiques. Le prétraitement à l'extrait a restauré les niveaux de l'urée et de la créatinine dans le sang qui ont été augmentés sous l'effet de la doxorubicine. L'extrait a aussi compensé les déficits des mécanismes de défense antioxydante (CAT, GSH, GPx) et il a supprimé la peroxydation lipidique dans le tissu rénal. Les résultats indiquent clairement que l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> Joue un rôle protecteur important vis-à-vis la néphrotoxicité provoquée par la doxorubicine.</p>									
<b>Mots Clés :</b> Doxorubicine, néphrotoxicité, stress oxydant, <i>Genista sp.</i>									
<b>Labouratoire de recherche :</b> Laboratoire de physiologie animal. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Mentouré Constantine									
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Président du jury :</b> Mr. Lalaoui.K.</td> <td style="width: 50%;">Professeur à L'UMCI</td> </tr> <tr> <td><b>Rapporteur :</b> Mme. Boubekri,N.</td> <td>Maître de conférence à L'UMCI</td> </tr> <tr> <td><b>Examineurs :</b> Mlle. Ihoual,S.</td> <td>Maître assistante à L'UMCI</td> </tr> <tr> <td>Mr. Boulkandoul, R.</td> <td>Maître assistant à L'UMCI</td> </tr> </table>		<b>Président du jury :</b> Mr. Lalaoui.K.	Professeur à L'UMCI	<b>Rapporteur :</b> Mme. Boubekri,N.	Maître de conférence à L'UMCI	<b>Examineurs :</b> Mlle. Ihoual,S.	Maître assistante à L'UMCI	Mr. Boulkandoul, R.	Maître assistant à L'UMCI
<b>Président du jury :</b> Mr. Lalaoui.K.	Professeur à L'UMCI								
<b>Rapporteur :</b> Mme. Boubekri,N.	Maître de conférence à L'UMCI								
<b>Examineurs :</b> Mlle. Ihoual,S.	Maître assistante à L'UMCI								
Mr. Boulkandoul, R.	Maître assistant à L'UMCI								