

Remerciement

Avant toute chose, nous tenons à remercier « Allah » le tous puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Nos remerciements à notre encadreur Mr Bouldjedj Redouane pour l'orientation de notre travail.

Nous tenons à dresser nos remerciements les plus sincères à Mme Amedah qui nous a donné des conseils pour bien diriger notre travail.

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années du notre parcours.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre recherche :

MONSIEUR MENAD professeur à l'université DE CONSTANTINE qui NOUS a fait l'honneur de présider ce jury

Madame BENCHAAABANE ainsi que madame AMRANI maitre de conférences à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail

Nous tenons également à remercier toute l'équipe du laboratoire ou nous avons fait notre travail pratique, et toute personne qui a participé pour que notre mémoire soit réussit.

Un remerciement spécial et sincère à Med diae eddine, et Abderrahméne qui nous ont aidé à organiser la structure et la forme de notre travail.

En fin nos remerciement à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire de pré ou de loin.

DEDICACES

*En premier lieu je remercie Allah le tous puissant de m'avoir
donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

Je dédie ce mémoire à

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mon cher frère Mohamed Dhia Eddine, mon conseiller, qui a toujours été présents pour les bons conseils. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

Mes chères et adorables sœurs : Ibtihel et Rofaida en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous

Je voudrais ensuite adresser un remerciement particulier à mon fiancé Abderrahméne, pour ses encouragements et son aide.

J'exprime mes profonds remerciements à ma grand-mère, Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé que Dieu la garde pour nous.

Je tiens évidemment à remercier mes chères tantes Mouna et Saliha, mes oncles, et mes chers cousins et cousines.

J'exprime ma reconnaissance toute particulière et ma gratitude, qui ne seront jamais concrètement exprimées à l'égard de mon amie IKRAM, pour son aide précieuse et chaleureuse et son inestimable collaboration. C'est donc avec un réel plaisir que je formule pour toi, cette dédicace bien méritée. ...me semblent bien généreuses et suis donc très fière de t'avoir pour amie et sœur.

Enfin, que tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude. Et Merci à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent....

Merci à tous

Heyem

DEDICACES

En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné

La volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail :

A la personne qui m'a aimé, m'a bien éduqué, m'a donné la meilleure tendresse du monde, ma chère mère que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A l'homme qui m'a encouragé et ma soutenu toute au long de ma vie, mon père que Dieu vous protège et vous garde pour moi.

A mes chers frères : Housni et Raid et ma petite sœur : Nihel

Une dédicace a ma chère cousine et sœur : Nour el Houda et a toute ma famille

"C'est le hasard qui fait la famille, mais c'est le cœur qui fait les amis !les amis sont la famille que l'on choisit !!" Je dédie spécialement ce travail à ma très chère et meilleure amie, copine, sœur, et partenaire dans cette recherche « Heyem » que Dieu nous maintient notre amitié pour toujours

A tous mes amis et camarades et à toute personne que j'ai aimé et respecté, à tous les étudiants de la deuxième année master « toxicologie et santé »

Et à tous qui connait « IKRAM »

IKRAM

Sommaire

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
INTRODUCTION.....	1
SECTION I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I. LE REIN : GENERALITE	3
I.1. Anatomie rénale.....	3
I.1.1. Les voies urinaires	3
I.1.1.1. Les calices.....	3
I.1.1.2. Le bassinet.....	4
I.1.1.3. La vessie	4
I.1.1.4. Les uretères.....	4
I.1.1.5. L'urètre.....	4
I.1.2. Structure macroscopique	5
I.1.2.1. Anatomie externe du rein	5
I.1.2.2. Anatomie interne du rein.....	6
I.1.3. Vascularisation rénale	6
I.1.4 .Structure microscopique (néphron)	8
I.1.4.1. Le corpuscule rénal	8
I.1.4.2. Le système tubulaire	9
I.1.4.3 L'appareil juxta-glomérulaire	11
I.1.4.4. Fonctions du néphron	11
I.2. Fonctions des reins	13
I.2.1. Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur.....	13
I.2.2. Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères.....	13
I.2.3. Fonction de régulation de la pression artérielle systémique	13
I.2.4. Fonction endocrine du rein	14
II. LA TOXICITE RENALE	15
II.1. Néphropathies d'origine toxique.....	15
II.2. Lésions histologiques et agents toxiques.....	17
II.2.1. Les néphropathies glomérulaires	17
II.2.2. Les néphropathies vasculaires	18
II.2. 3. Néphropathies tubulaires.....	18
II.2.4. La néphrite interstitielle aiguë.....	19
II.2.5. Néphropathies obstructives	19
III. LA GENTAMICINE : UN MODELE DE NEPHROTOXICITE	20

III.1 Les aminoglycosides ou aminosides.....	20
III.2. La gentamicine	21
III.3. Mécanisme de néphrotoxicité de la gentamicine.....	22
III.3.1. Toxicité	22
III.3.1.1. Augmentation de la phospholipidose.....	22
III.3.1.2. Inhibition de la Na ⁺ -K ⁺ ATPase	23
III.3.1.3. La gentamicine provoque un stress oxydatif	23
III.3.1.4. Effet sur les Facteurs vasculaires.....	25
III.3.1.5. Atteintes lysosomales	25
III.3.1.6. lésion mitochondriale	25
III.3.2. Altérations tissulaires.....	25
III.3.2.1. La gentamicine induit une augmentation de la taille des reins.....	25
III.3.2.2. La gentamicine induit une nécrose des cellules tubulaires proximales	26
III.3.2.3. La gentamicine conduit à une inflammation	26
III.3.2.4. La gentamicine induit une apoptose des cellules tubulaires proximales	26
III.3.2.5. Gentamicine induit une prolifération et une apoptose dans les glomérules rénaux et les cellules mésangiales.....	27
III.3.2.6. Gentamicine augmente la contraction des cellules mésangiales	28
III.4. Les agents améliorants la néphrotoxicité de la gentamicine	29
III.4.1. Les antioxydants	29
III.4.2 Autres agents	29
VI. LES MARQUEURS DE LA NEPHROTOXICITE	31
IV.1. Biomarqueurs de base.....	31
IV.1.1. Analyse urinaire.....	31
IV.1.2. Urée	31
IV.1.3. Créatinine	32
IV.1.4. Acide urique	32
IV.1.5. Autres marqueurs	32
IV.2. Les nouveaux biomarqueurs de la néphrotoxicité.....	33
IV.2.1.α1-microglobuline (α1M).....	33
IV.2.2.β 2microglobuline (β2M)	33
IV.2.3. N-acétyl β-D glucosaminidase (NAG).....	33
IV.2.4.Interleukine 18 (IL-18)	34
IV.2.5.Lipocaline du neutrophile associée à la gélatinase (NGAL).....	34
IV.2.6.Clusterine.....	34
IV.2.7.Kidney injury molecule 1 (KIM-1)	34
IV.2.8.cystatine C	35
V. LE GENRE <i>Genista</i>	36
V.1. Présentation du genre <i>Genista</i>	36
V.1.1. Description botanique du genre <i>Genista</i>	37

V.1.2. Répartition géographique du genre <i>Genista</i>	37
V.2. Utilisation en médecine traditionnelle	37
V.3. Quelques activités biologiques	38
V.4. Métabolites isolés du genre <i>Genista</i>	38
V.5. Les Flavonoïdes.....	39
V.5.1. Structure des flavonoïdes.....	39
V.5.2. Intérêts biologiques et médicinales des flavonoïdes.....	39
V.5.3. Activité antioxydante.....	40
SECTION II : MATERIELS & METHODES	
I. MATERIELS.....	41
I.1. Matériel végétal « <i>Genista</i> ».....	41
I.1.1. Récolte de de la <i>Genista</i>	41
I.1.2. Préparation de l'extrait N butanolique.....	41
I.2. Matériel animal.....	42
I.2.1. Entretien des animaux.....	42
I.2.2. Induction de la néphrotoxicité par la gentamicine	42
I.2.3. Traitement des animaux.....	42
I.2.4. Prélèvement sanguin.....	43
I.2.5. sacrifice des animaux, récupération des organes et préparation de la fraction cytosolique de tissus 10%.....	43
I.3. Réactifs.....	43
I.4. Appareils.....	44
II. METHODES.....	45
II.1.Methodes de dosage des parametres biochimiques du sang.....	45
II.1.1. Dosage de l'urée.....	45
II.1.1.1.Principe.....	45
II.1 2. Dosage de la créatinine.....	45
II.2. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant.....	46
II.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique 10% des reins.....	46
II.2.1.1.Principe.....	46
II.2.1.2.Méthode de dosage.....	46
II.2.2. Dosage du glutathion réduit rénal.....	46
II.2.2.1.principe.....	47
II.2.2.2.Méthode de dosage.....	47
II.2.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique.....	48
II.2.3.1.principe.....	48
II.2.3.2.Méthode de dosage.....	48
II.2.3.3.Calcul.....	48
III. EVALUATION STATISTIQUE.....	49

SECTION III : RESULTATS

I. L'effet néphroprotecteur de l'extrait n butanolique de <i>Genistasp.</i> sur la fonction rénale.....	51
II. L'effet de la <i>Genista sp</i> sur les paramètres du stress oxydant	52
II.1. Variation des concentrations en molonydialdéhyde (MDA).....	52
II.2. Variation le taux rénal en glutathion réduit GSH.....	53
II.3. Activité de la catalase (CAT) hépatique et rénale.....	54

SECTION IV : DISCUSSION

Discussion.....	55
conclusion et perspectives.....	61
Références bibliographiques.....	62



**Liste des
abréviations**

Liste des abréviations

- α 1M : Alpha 1 microglobuline
- β 2M : Beta 2 microglobuline
- 5-PRPP : 5-phosphoribosyl pyrophosphate
- A : Absorbance
- ADP : Adénosine désoxyribose
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens
- ARAI : Anti-récepteurs de l'angiotensine II
- ARNm : Acide ribonucléique messenger
- ATP : Adénosine tri phosphate
- Ca : Calcium
- CAT : Catalase
- Cm : Centimètre
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- Cys C : Cystatine C
- DCI : Dénomination commune internationale
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- dl : Décilitre
- DMSO : Diméthyle sulfoxyde
- DTNB : Acide Thionitrobenzoïque
- EDTA : Acide Éthylène Diamine Tétracétique
- EPO : Erythropoïétine
- FG : Filtration glomérulaire
- g : Gramme
- GM : Gentamicine
- GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion

H₂O₂ : Eau oxygénée

HCO₃ : Bicarbonate

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IL-18 : Interleukine 18

IP : intrapéritoniale

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRAO : Insuffisance rénale aigue organique

IRAO : Insuffisance rénale aiguë organique

IRC : Insuffisance rénale chronique

K : Constant de vitesse de la réaction

KCl : Chloride de potassium

KDa : Kilo daltons

Kg : kilogramme

KIM-1 : Kidney injury molecule 1

LCR : Liquide céphalo-rachidien

M : Molarité

MCP-1 : Monocytes chimiotactique protéine

MDA : Malondialdehyde

MDCK : Madin-Darby Canine Kidney

ml : Millilitre

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

NAG : N-acétylβ-D glucosaminidase

- NF Kb : Facteur nucléaire kappa B
- NGAL : Lipocaline du neutrophile associée à la gélatinase
- NH₃ : Ammoniaque
- nm : nanomètre
- NS : Non significative
- PAF : Facteur d'activation plaquettaire
- PARP : Poly (ADP-ribose) polymérase
- PARS : Poly (ADP-ribose) synthétase
- pH : Potentiel d'hydrogène
- RNS : Espèces réactives de l'azote
- ROM : Métabolites réactifs de l'oxygène
- ROS : Espèces réactives de l'oxygène
- SOD : Superoxyde dismutase
- SOD : Superoxyde dismutase
- T : Intervalle de temps
- TBA : Acide Thiobarbiturique
- TCA : Trichloroacide Acétique
- TCP : Tubule contourné distal
- TCP : Tubule contourné proximal
- TEP : 1,1,3,3-Tetraetoxypropane
- TGF-B : Facteur de croissance transformant B



Liste des figures

Liste des figures

Numéro de la figure	Titre de la figure	page
1	localisation des reins dans le corps humain	3
2	Anatomie générale du système urinaire	5
3	coupe sagittal d'un rein	6
4	Schéma de la vascularisation rénale	7
5	Représentation schématique d'un néphron	8
6	Représentation schématique d'un glomérule	9
7	Le système tubulaire	11
8	Structure chimique de la gentamicine	21
9	rôle pathologique des espèces réactives de l'oxygène dans l'induction de la néphrotoxicité de la gentamicine	24
10	Classification du genre <i>Genista</i>	36
11	structure chimique générale des flavonoïdes	39
12	les étapes de préparation de l'extrait N butanolique de la plante <i>Genista sp</i>	41
13	Formule chimique du Glutathion réduit	47
14	Réaction d'Ellman	47
15	Effet de l'extrait N butanolique de <i>Genista sp.</i> sur le taux du MDA	52
16	Influence de l'administration de l'extrait n butanolique de <i>Genista</i> sur la concentration	53
17	L'effet de l'extrait N butanolique de <i>Genista sp</i> sur l'activité de la CAT	54



**Liste des
tableaux**

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre du tableau	page
1	Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotoxiques	16
2	les différents aminosides	20
3	Quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de Différentes espèces du genre <i>Genista</i> .	38
4	L'effet protecteur de l'extrait butanolique de <i>Genista</i> sp sur la fonction rénale altérée par la gentamicine	51
6	Quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de différentes espèces du genre <i>Genista</i>	9

Introduction

Introduction

Les reins sont des organes qui font partie de l'appareil urinaire. L'une de leurs fonctions principales est de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Ils participent également à la régulation de l'équilibre acido-basique, à l'élimination des produits terminaux du métabolisme (par exemple : urée, acide urique) et des substances étrangères (par exemple : médicaments, toxines) mais aussi à la conservation simultanée des composants essentiels comme le glucose ou les acides aminés. Enfin, les reins possèdent de véritable fonction endocrine puisqu'il synthétise des facteurs hormonaux agissant sur lui-même ou sur des organes cibles. (*Vaubourdolle, 2007*).

Le rein est un organe particulièrement exposé à la toxicité des médicaments car un bon nombre de ceux-ci sont éliminés par voie rénale, soit par filtration glomérulaire (FG), soit par sécrétion tubulaire proximale (*Guignard et al., 2001*).

Les aminoglycosides sont des antibiotiques utilisés pour le traitement des infections graves/mortelles causées par des bactéries Gram-positif et aérobies à Gram négatif. Parmi tous les aminosides, la gentamicine est probablement l'antibiotique le plus couramment utilisée et étudié. La voie rénale est la voie essentielle d'élimination de la gentamicine (*Ali et al., 2011*).

La physiopathologie de la toxicité rénale de la gentamicine est complexe. Schématiquement, la gentamicine est filtrée sous forme non métabolisée et réabsorbés par l'épithélium tubulaire proximal. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules épithéliales tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases est donc phospholipidose, stimulation du récepteur sensible au calcium extracellulaire, libération de radicaux libres, inflammation anomalie de fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire (*Balakumar, 2010*).

Malgré que divers agents ont été utilisés en même temps que la gentamicine pour prévenir ou améliorer une lésion rénale associée avec son application, à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique avec une protection fiable contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine (*Ali et al., 2011*).

Par ailleurs, plusieurs études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont examiné le rôle des plantes médicinales, des flavonoïdes et des molécules à pouvoir antioxydants

soit pour prévenir ou atténuer la néphrotoxicité induite par les antibiotiques (Ali et al., 2011).

L'Algérie est considérée parmi les pays connus pour sa diversité taxonomique vu sa position biogéographique privilégiée et son étendu entre la Méditerranée et l'Afrique sub-saharienne. Elle représente une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules néphroprotectives et/ ou antioxydantes originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à étudier une plante endémique appartenant au genre *Genista*, qui est très utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter plusieurs maladies.

Le présent travail vise à étudier l'effet protecteur d'une plante endémique à l'algérie *Genista sp* vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la gentamicine.

Notre travail sera présenté comme suit : une première partie est une synthèse bibliographique. Le premier chapitre est consacré à un rappel sur l'anatomie et la physiologie du rein. Nous avons ensuite abordé un deuxième chapitre sur la toxicité rénale avec les différents types de néphropathies provoquées par les médicaments. Dans le troisième chapitre, on a abordé les biomarqueurs de la néphrotoxicité. Concernant le quatrième chapitre, nous nous sommes intéressés principalement à la gentamicine et son mécanisme de néphrotoxicité ainsi que les différents types de lésions provoquées par cet antibiotique. Nous avons enfin, dans un dernier chapitre, fait un survol bibliographique sur le genre *Genista*. La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisés lors du travail expérimental. La troisième et la quatrième partie de ce mémoire exposent l'ensemble des résultats obtenus et la discussion. Elle traite 2 parties:

- la première sert à l'étude de l'effet de l'administration de l'extrait n- butanolique de la plante *Genista* à une dose de 200 mg / kg / jours sur le taux de la créatinine et de l'urée sérique chez des rats traités par la gentamicine.
- la deuxième sert à l'étude du pouvoir antioxydant de l'extrait n- butanolique de la plante *Gensita* sous les mêmes conditions précédentes par la mesure du taux du malonyldialdéhyde (MDA), du Glutathion réduit (GSH) et de la catalase (CAT) rénale chez des rats traités par la gentamicine.

SECTION I

Rappels

bibliographiques

CHAPITRE 1

Le rein : généralité

I. LE REIN : généralité

Les reins sont au nombre de deux, un droit et un gauche ils pèsent environ 140 g, mesurent 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur (*Ramé & Théron, 2009*). Les deux reins sont rétropéritonéaux, reliés à la paroi postérieure de l'abdomen par du tissu adipeux et fibreux (*Brooker, 2001*).

Le rein gauche est en générale plus volumineux que le rein droit, il mesure 1 cm plus haut et pèse 10 g de plus que le rein droit (Fig. 1) (*Boubchir, 2002*).

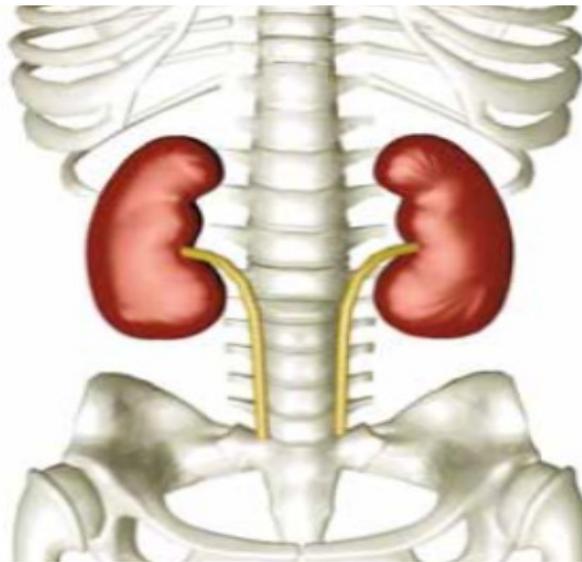


Figure1 : localisation des reins dans le corps humain (*Olmer, 2007*)

I.1. Anatomie rénale

I.1.1. Les voies urinaires

C'est l'ensemble des canaux excréteurs que l'urine traverse depuis les reins jusqu'aux milieux extérieur. Les voies urinaires comprennent donc : les calices, le bassinet, l'uretère, la vessie, l'urètre (*Ramé & Théron, 2009*).

I.1.1.1. Les calices

Le tube qui termine chaque néphron, appelé tube collecteur, s'abouche au centre du rein sur une zone saillante appelée pyramide de Malpighi. Il existe de 6 à 10 pyramides. Le sommet de chaque pyramide est coiffé par le début de la voie excrétrice

qui s'insère à son pourtour et forme le petit calice, tube creux recueillant l'urine émise par la pyramide (Fig 2) (*Lacombe, 2006*).

Les petits calices s'unissent entre eux et forment des tubes plus larges, les grands calices. Il existe en général trois grands calices dans chaque rein, un supérieur, un moyen, et un inférieur (*Lacombe, 2006*).

I.1.1.2. Le bassinnet

Le bassinnet résulte de l'union des grands calices. Il constitue au niveau de chaque rein un réservoir qui collecte l'urine sécrétée par le rein et la déverse dans l'uretère. Le bassinnet est un organe contractile ; les contractions aident à la progression de l'urine dans les voies urinaires (*Lacombe, 2006*).

I.1.1.3. La vessie

La vessie est un réservoir dans lequel l'urine s'accumule dans l'intervalle des mictions. Lorsqu'elle est vide, la vessie est aplatie de haut en bas. Lorsqu'elle est pleine, elle devient ovoïde à grosse extrémité postérieure et inférieure (*Lacombe, 2006*). Sa capacité est très variable, en moyenne le besoin d'uriner est ressenti pour une contenance de 300 ml : c'est la capacité physiologique. Mais la vessie est très extensible et sa capacité maximale peut aller jusqu'à 3 litres, en cas de rétention urinaire (Fig 2) (*Ramé & Thérond, 2009*).

I.1.1.4. Les uretères

Les uretères sont au nombre de deux, un à droite et un à gauche (*Chartier, 2002*). Ces tuyaux mesurent 30 cm de long et 2,5 mm de diamètre (*Olmer, 2007*). Ils conduisent l'urine du bassinnet à la vessie. Ils sont situés dans l'espace rétropéritonial de la cavité abdominale (portion lombaire) puis du pelvis (Fig 2) (*Chartier, 2002*).

I.1.1.5. L'urètre

C'est le canal extérieur de la vessie. L'urètre masculin mesure environ 16cm, son trajet comporte différentes portions ; l'urètre prostatique, l'urètre périnéale et l'urètre spongieux (au niveau de la verge). Il se termine au niveau du gland par un

orifice : le méat urétral, l'urètre masculin assure une double fonction : urinaire et génitale. L'urètre féminin mesure trois cm, il se termine au niveau du méat urétral à la partie antérieure (Fig 2) (Ramé & Thérond, 2009).

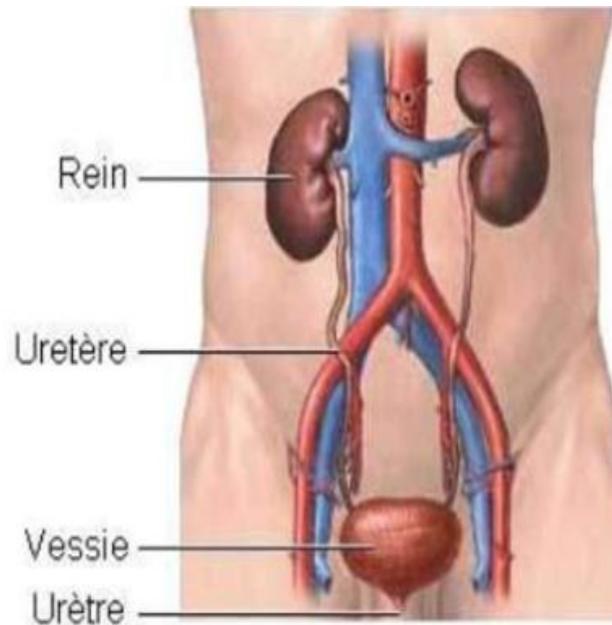


Figure 2: Anatomie générale du système urinaire (Florian, 2011)

I.1.2. Structure macroscopique

I.1.2.1. Anatomie externe du rein

Extérieurement, le rein est recouvert de 3 couches tissulaires :

- A. **Le fascia rénal** : Couche externe, formé de tissu conjonctif et enveloppant à la fois le rein et la glande surrénale, il assure leur fixation aux structures avoisinantes (Manuelle, 2008).
- B. **La capsule adipeuse** : Couche moyenne, qui est constituée de graisse de réserve qui entoure le rein et la glande surrénale. Elle forme ce qui est appelé la loge rénale. Elle maintient le rein en place (Bommas-Ebert et al., 2008).
- C. **La capsule fibreuse** : Couche interne, qui tapisse la face superficielle du rein, elle est unie à celui-ci par des tractus conjonctifs qui s'introduisent à l'intérieur de l'organe (Mellal, 2010)

I.1.2.2. Anatomie interne du rein

Lorsque l'on pratique une coupe frontale du rein, on constate que cet organe est pourvu de trois régions distinctes :

- A. Le cortex rénal :** Une zone superficielle rougeâtre, à texture lisse (*Tortora & Derrickson, 2007*), qui s'étend de la capsule à la base des pyramides de Malpighi ; son épaisseur moyenne chez l'adulte est de l'ordre de 12 mm ; il est riche en corpuscules de Malpighi ou glomérules (Fig. 3) (*Fourcade et al., 2014*).
- B. La médulla rénale :** Une zone profonde, brun rougeâtre (*Tortora & Derrickson, 2007*), qui s'étend de la base des pyramides jusqu'aux papilles ; elle abrite certains néphrons dits profonds et est le siège de plusieurs segments tubulaires (anse de Henlé, canal collecteur) (Fig. 3) (*Fourcade et al., 2014*).
- C. Le sinus rénal :** Correspond à une cavité comblée par du tissu adipeux et renfermant des éléments constitutifs des voies urinaires hautes (les calices et le bassinnet) (*Tortora & Derrickson, 2007*).

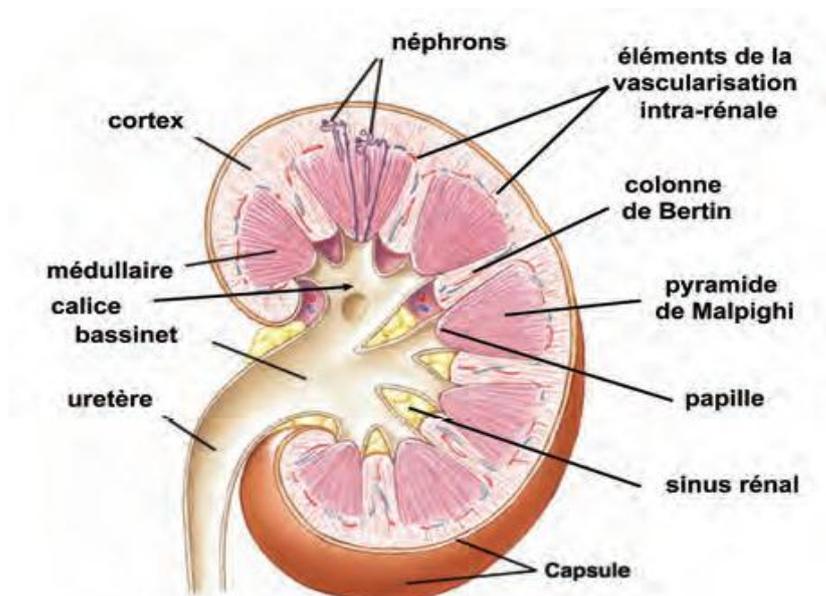


Figure 3 : coupe sagittale d'un rein (*Lacour, 2013*)

I.1.3. Vascularisation rénale

Le rein est extrêmement vascularisé puisqu'il reçoit environ 1100 ml de sang par minute (soit approximativement 19 % du débit sanguin systémique). La vascularisation

rénale joue un double rôle puisqu'elle accomplit à la fois un rôle nutritif et un rôle fonctionnel (*Manuelle, 2008*).

La vascularisation du rein est assurée par l'artère rénale et la veine rénale (*Nguyen et al., 2008*). Elle comprend un réseau microvasculaire remarquable avec un double segment artériolaire et capillaire (ou système porte artériel) en série ; une artériole dite afférente, issue des artères radiales corticales et une artériole dite efférente dite, issue de la confluence des capillaires glomérulaires (Fig 4) (*Fourcade et al., 2014*).

A l'intérieur du sinus rénal, l'artère se divise en branches, les artères interlobaires qui pénètrent dans la médulla et cheminent entre les pyramides, se subdivisent ensuite et suivent un trajet arciforme (en forme d'arceau) entre le cortex et la médulla, elles prennent alors le nom d'artères arquées, elles vascularisent le cortex et la médulla (Fig 4) (*Nguyen et al., 2008*).

Près de la jonction interlobaire, quelques artérioles efférentes donnent naissance à des vaisseaux à disposition verticale, les vasa recta, qui descendent dans la médulla, le long des canaux médullaires et système tubulaire. Certains vasa recta naissent de l'artère arciforme et se jettent directement dans la veine arciforme (*Stevens & Lowe, 1997*).

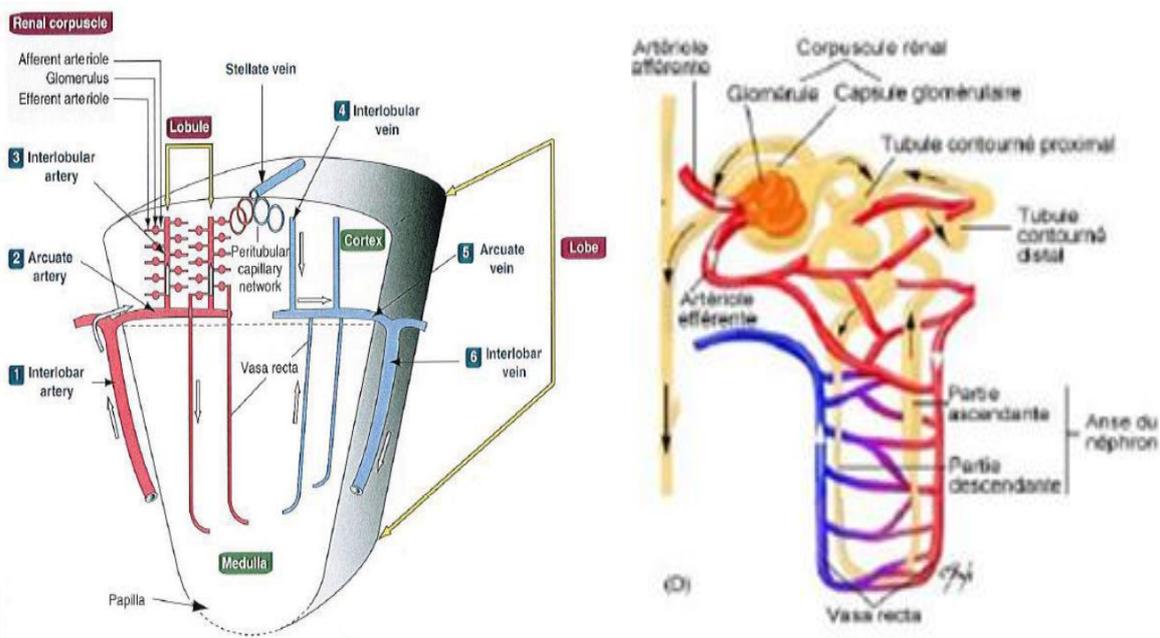


Figure 4: Schéma de la vascularisation rénale (*Kierszenbaum, 2002 ; Proulx, 2011*)

I.1.4 .Structure microscopique (néphron)

L'étude histologique du cortex et de la médulla révèle l'existence d'un tissu fonctionnel appelé parenchyme rénal. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques (environ 1 million par rein) portant le nom de néphrons, qui sont entourés par du tissu conjonctif, au sein desquels les urines sont élaborées (*Sherwood, 2006*).

Chaque néphron est composé d'un glomérule et des très petits canalicules urinaires qui lui sont associés, l'appareil tubulaire (Fig 5) (*Schaffler & Menche, 2004*).

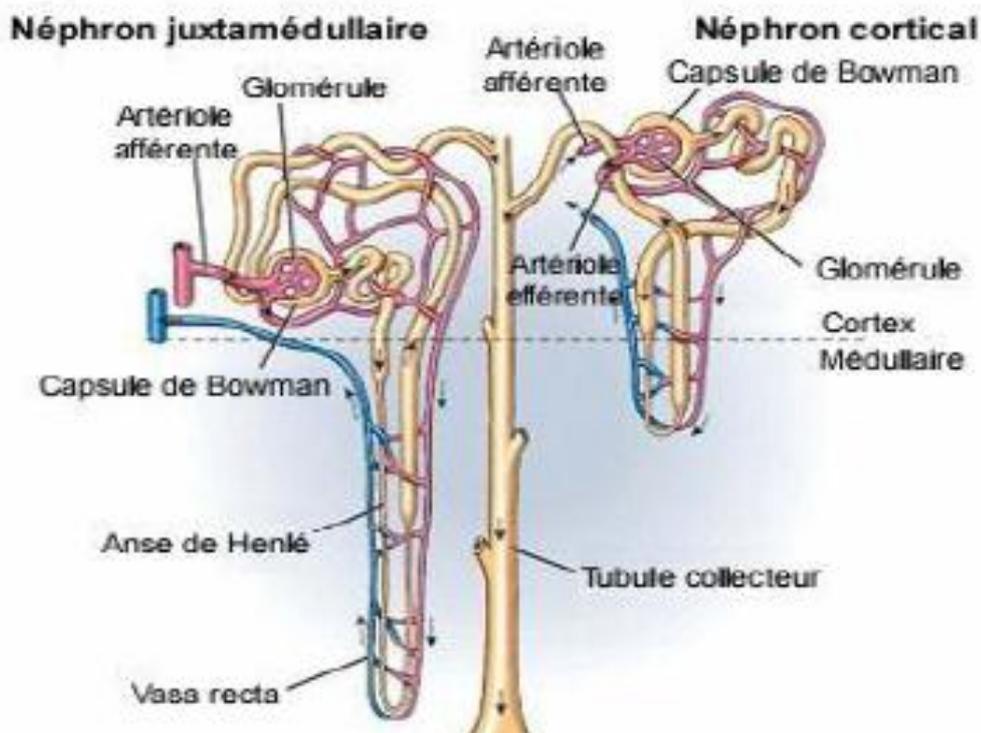


Figure 5: Représentation schématique d'un néphron (*Godin, 2010*)

I.1.4.1. Le corpuscule rénal

Situé dans le cortex rénal, le corpuscule rénal est formé d'un ensemble de capillaires sanguins, constituant de glomérule rénal, qui s'agence l'intérieur d'une structure en forme de «gant de base-ball» appelé capsule de Bowman ou capsule glomérulaires (*Manuelle, 2008*).

A. Le glomérule rénal : Le glomérule est un peloton de capillaires d'où sort par filtration une partie de l'eau et des substances dissoutes contenues dans le sang

qui y circulent (Fig 6) (Sherwood, 2006). L'artériole afférente se divise en un réseau capillaire glomérulaire dense, enroulé autour d'une tige mésangiale. Ce réseau capillaire, qui conflue pour donner l'artériole efférente qui sort du glomérule, est contenu dans la capsule de Bowman (Guénard et al., 2001).

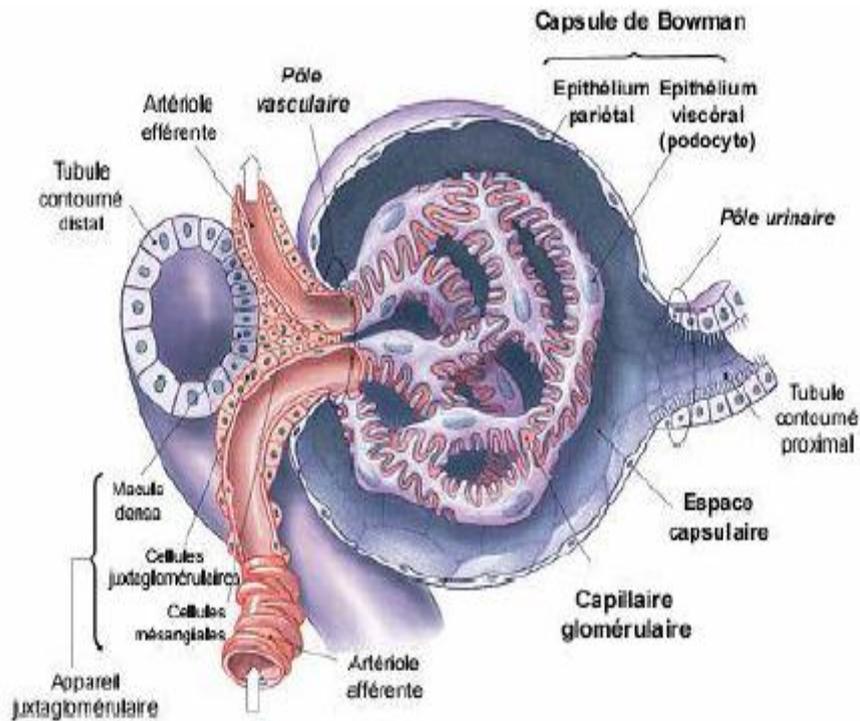


Figure 6: Représentation schématique d'un glomérule (Godin, 2010)

B. La capsule de Bowman : Elle est évasée et en forme de coupe ; elle enveloppe complètement le glomérule (N. Marieb, 2008). La capsule de Bowman est formée de deux feuillets séparés par une cavité appelée espace de Bowman ou chambre de filtration (Manuelle, 2008). Ces deux couches qui séparent le sang du filtrat glomérulaire sont ; l'endothélium des capillaires et l'épithélium spécialisé de la capsule qui est formé de podocytes recouvrant les capillaires glomérulaires (Ganong, 2003).

I.1.4.2. Le système tubulaire

Le tubule rénal s'étend de la capsule de Bowman jusqu'à sa jonction avec un canal collecteur. Chez l'homme sa longueur peut atteindre 55 mm ; il est bordé par une seule couche de cellules épithéliales. Sa première fonction est la réabsorption sélective

d'eau, d'ions inorganiques et d'autres molécules à partir du filtrat glomérulaire. Le tubule rénal de forme très contournée, comprend quatre zones distinctes, chacune d'elles jouant un rôle différent dans la fonction tubulaire (Fig 7) (*Wheater et al., 2001*).

A. Le tubule contourné proximal (TCP)

Est un tube pelotonné mesurant approximativement 14 mm de long dont les circonvolutions, coupées selon des axes aléatoires, constituent la plus grande partie du parenchyme cortical rénal. Environ 65% du filtrat glomérulaire sont réabsorbés à partir du TCP, cette fonction étant reflétée par la nature de son revêtement épithélial (Fig 7) (*Heath et al., 2006*).

De nombreuses mitochondries impliquées dans la production de molécules d'ATP requises pour le transport de certaines substances des urines vers le sang (*Manuelle, 2008*).

B. L'anse de Henlé

L'anse de Henlé est une véritable épingle à cheveux située dans les pyramides de Malpighi (*Silverthorn, 2007 ; Marieb, 2010 ; Floege et al., 2010*). Elle est en forme de U, avec une branche ascendante et une branche descendante. Elle est entourée par un réseau capillaire qui complète l'activité du réseau capillaire péri-tubulaire (Fig 7) (*Gal & Jeanguiot, 2010*).

Deux catégories de néphrons sont identifiables en fonction de la longueur de leur anse de Henlé. Les néphrons corticaux ont une anse relativement courte. Les néphrons juxta-médullaires, qui représentent une fraction relativement faible du nombre totale de néphron, ont une très longue anse de Henlé (*Fawcett & Jensh, 2002*).

A proximité des néphrons juxta-médullaires, on trouve de longs capillaires appelés vasa recta, qui pénètre également profondément en anses dans la médulla, puis regagnent la jonction cortico médullaire (*Widmaier et al., 2013*).

C. Le tubule contourné distal (TCD)

La partie initiale du tube distale, dans la partie externe de la médulla fait suite à la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Se continuant dans le cortex, elle

revient vers le pôle vasculaire du glomérule rénal du même néphron, ou elle entre en contact avec l'artériole afférente (Fig 7) (Fawcett & Jensh, 2002).

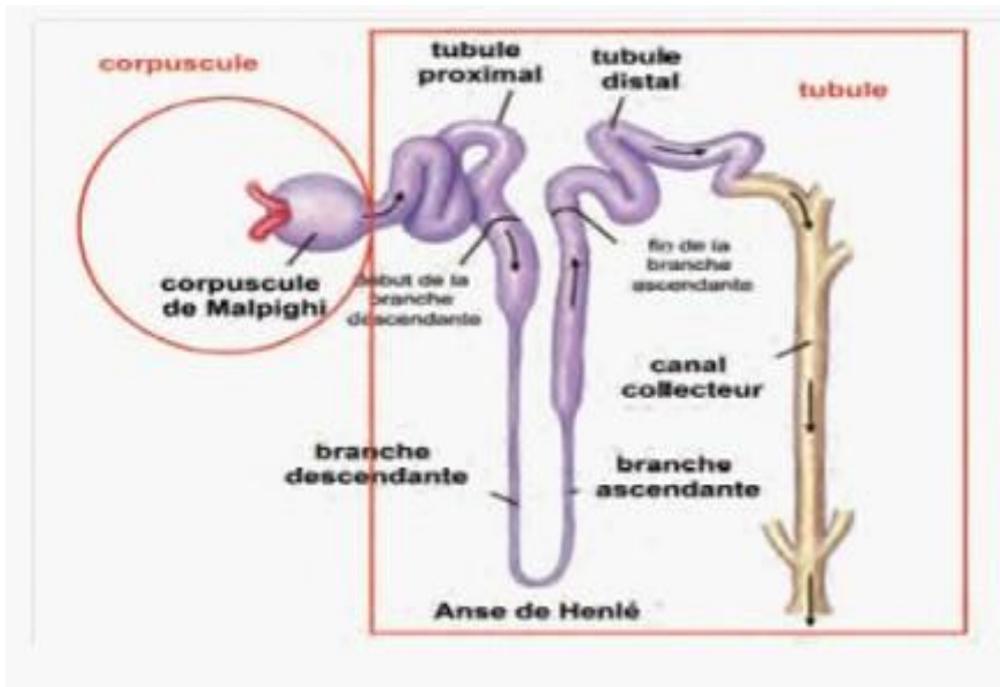


Figure 7 : Le système tubulaire (Lacour, 2013)

I.1.4.3 L'appareil juxta-glomérulaire

L'appareil juxta-glomérulaire est une structure complexe formée par des cellules modifiées du tube contourné distal et de l'artère afférente (Gal & Jeanguiot, 2010). Il est impliqué dans le maintien de la pression sanguine et du volume plasmatique par la production d'une hormone, la rénine (Stevens & Lowe, 1997). Il comprend : La macula densa est formée par un épaissement localisé d'une vingtaine de cellules de la paroi du tube contourné distal. La média de l'artériole afférente présente en regard de la macula densa quelques cellules spécialisées, les juxta-glomérulocytes. Au contact de ces cellules et de la macula densa, on trouve des cellules mésangiales situés entre l'artériole afférente et l'artériole efférente (Faller et al., 2004).

I.1.4.4. Fonctions du néphron

Le néphron assure la filtration, mais a aussi une fonction de réabsorption et de sécrétion (Silverton, 2007). Par ces processus, les reins règlent le volume, la composition et le pH du sang, et ils éliminent les déchets métaboliques azotés (N. Marieb & Hoehn, 2013).

La formation de l'urine s'effectue comme suit :

A. La filtration glomérulaire

C'est le mouvement de liquide du sang vers la lumière du néphron (*Silverton, 2007*). Pendant le processus de filtration, toutes les substances, sauf les protéines et quelques éléments sont filtrées, par conséquent le liquide obtenu ressemble beaucoup au plasma (*Stanley & Gauntlett Beare, 1999*).

Chaque minute, environ 125 ml de plasma traversent la membrane glomérulaire (composé de trois couches ; l'épithélium du capillaire glomérulaire, la membrane basale et l'épithélium de la capsule de Bowman) du glomérule vers le tubule, sous l'effet de la pression hydrostatique. Ce processus est connu sous le nom de débit de filtration glomérulaire (DFG) (*Brooker, 2001*).

Une fois que le liquide filtré (appelé filtrat ou urine primitive) est passé dans la lumière du néphron, il est donc sorti du milieu intérieur. Ainsi, tout ce qui a été filtré au niveau du glomérule est destiné à être éliminer dans l'urine, à moins d'être réabsorbé (*Silverton, 2007*).

L'urine primitive qui provient de la capsule de Bowman va être modifiée par réabsorption et sécrétion (*Silverton, 2007*).

B. La réabsorption tubulaire

la réabsorption tubulaire correspond au passage de substances de la lumière tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires (*Nguyen et al., 2008*). Elle aboutit à la formation de l'urine définitive ou secondaire dont le volume est de 1 à 2 litres par jours ; le reste de l'urine primitive est réabsorbée par le tubule (*Mellal, 2010*).

C. La sécrétion tubulaire

Le troisième processus rénal de base est la sécrétion tubulaire. Il s'agit du transport sélectif de substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule (*Sherwood, 2006*). Au cours de la sécrétion tubulaire, une substance quitte les capillaires péri-tubulaires ou les vasa recta pour entre dans le filtrat tubulaire. Sur les 180

L de filtrat produits chaque jours par les reins, 99 % sont réabsorbés et retournent, dans la circulation sanguine (*Bare et al., 2011*).

I.2. Fonctions des reins

Le rein exerce un grand nombre de fonctions essentielles pour l'organisme :

I.2.1. Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur

Le rein constitue un organe clé dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur en assurant la filtration, la réabsorption et l'élimination sélective et adaptée de l'eau, des électrolytes et divers composés notamment protéiques issus du métabolisme cellulaire (*Fourcade et al., 2014*).

Les reins en maintiennent le volume et la composition constante en éliminant exactement la quantité d'eau et d'électrolytes introduites dans l'organisme .autrement dit les reins maintiennent un bilan nul d'eau et de substances dissoutes : entrées et sorties sont en équilibre. (*Guénard et al., 2001*).

I.2.2. Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères

Le rein assure l'élimination de produits terminaux du métabolisme, en particulier les métabolites azotés provenant de la dégradation des protéines (urée) et des acides nucléiques (acide urique), et de l'excès de substances inorganiques d'origine alimentaire (eau, sodium, potassium, etc.) (*Bossuyt & Boeynaems, 2001*).

De nombreuses substances étrangères à l'organisme introduites accidentellement (toxiques) ou administrées dans un but thérapeutique (médicaments) sont pour une grande part excrétées par le rein et le foie (*Guénard et al., 2001*).

I.2.3. Fonction de régulation de la pression artérielle systémique

Le rein participe à la régulation de la pression artérielle systémique. D'une part il contrôle le volume plasmatique ; l'un des déterminants de la pression artérielle ; en ajustant les sorties de sodium aux entrées (*Guénard et al., 2001*). D'autre part, il produit une enzyme, la rénine, qui circule dans le sang, clive l'angiotensinogène, produit par le foie en angiotensine I (décapeptide). Ce peptide est hydrolysé en angiotensine II (octapeptide). Le système rénine-angiotensine est un des régulateurs essentiels reliant

les volumes extracellulaires a l'homéostasie de la pression artérielle (*Martin et al., 2006*).

I.2.4. Fonction endocrine du rein

Le rein possède de véritable fonction endocrine puisqu'il synthétise des facteurs hormonaux agissant sur lui-même ou sur des organes cibles (*Vaubourdolle, 2007*). La vitamine D est transformée dans le rein en calcitriol, sa forme active (*Hennen, 1996*). Le rein synthétise l'érythropoïétine (EPO) qui stimule la production des globules rouges par le tissu hématopoïétique (*Buysse, 2005*). Il secrète la rénine qui augmente la pression artérielle et stimule la production d'aldostérone, donc la rétention du sel par le rein (*Rémond, 2007*).

CHAPITRE 2

La toxicité rénale

II. La toxicité rénale

II.1. Néphropathies d'origine toxique

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est habituellement définie comme une diminution brutale de la fonction rénale qui est responsable non seulement d'une rétention de toxines dites « urémiques » et d'autres déchets azotés, mais également d'une dysrégulation de l'homéostasie des fluides extracellulaires et des électrolytes. D'une manière générale, le diagnostic de l'IRA repose sur la mise en évidence d'une réduction du DFG, d'une majoration de la créatinine sérique ou plus récemment de la cystatine C ou d'une oligo-anurie ; mais jusqu'il y a peu, aucun consensus sur ces critères de diagnostic ou sur la définition clinique de l'IRA n'était disponible (*Kellum et al., 2002 ; Chertow et al., 1997 ; Schiffel et al., 2002 ; Levy, 1997*).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins. Elle est la conséquence commune de la réduction du parenchyme rénal fonctionnel au cours de maladies très diverses affectant les reins ou les voies excrétrices. Les altérations biochimiques sanguines apparaissent précocement et se majorent peu à peu avec la réduction de la masse néphronique active, le maintien de l'homéostasie n'est plus possible (*Jungers et al., 2011*).

A cause de ses fonctions de filtration, 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 (*Matzke & Frye, 1997 ; Bennett, 1997*).

De nombreuses classes médicamenteuses sont néphrotiques, les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxyethylamidons, les diurétiques de l'anse, la dopamine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les anti-récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), le sévoflurane, la ciclosporine, les chimiothérapies et l'amphotéricine B (*Cittanova-Pansard & Jacob 2007*). Le tableau 1 présente des exemples d'agents néphrotoxiques.

Tableau 1: Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotoxiques (*Lord & Ménard, 2002*)

Médicaments	Physiopathologie
➤ Anti-infectieux	
Aminosides	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct
Amphotéricine B	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct (de 37 à 59 % des cas)
Céphalosporines, pénicillines	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Quinolones	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct
Rifampine	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Sulfamides	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Sulfadiazine	Néphropathie obstructive : sulfadiazine plus souvent que TMP-SMX
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Vancomycine	Néphrite interstitielle aiguë
➤ Antiviraux	
Acyclovir, ganciclovir	Néphropathie obstructive
indinavir, foscarnet, pentamidine	Nécrose tubulaire aiguë
➤ Antinéoplasiques	
Méthotrexate	Néphropathie obstructive
➤ Immunosuppresseurs	
Cyclosporine, tacrolimus	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct IRA par diminution du débit rénal Néphrite interstitielle chronique
➤ Autres	
AINS	IRA par diminution du débit rénal Néphrite interstitielle aiguë Néphrite interstitielle chronique
Allopurinol	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité (les patients souffrant d'insuffisance rénale représentent 81 % des cas d'hypersensibilité : ajuster la dose)
Lithium	Diabète insipide Insuffisance rénale aiguë par intoxication

En effet, le rein peut faire l'objet de trois sortes d'agressions par des médicaments toxiques :

- Un effet toxique direct dose-dépendant sur les cellules tubulaires rénales.
- Un effet sur la vascularisation rénale, conduisant à une vasoconstriction et à une ischémie rénale.
- Un effet de nature immunologique (*Cittanova-Pansard & Jacob 2007; John 2009*).

La première forme est la plus fréquente, les deux autres (glomérulaire et vasculaire) sont plus rares.

II.2. Lésions histologiques et agents toxiques

Les agents responsables de la toxicité rénale induisent des diverses lésions et il est important dans les études précliniques de faire un examen histologique détaillé pour les décrire et comprendre leur mode d'action sur le rein.

Le mécanisme de toxicité le plus courant est la nécrose tubulaire aiguë. Cependant il ne faut pas méconnaître les autres lésions possibles car certaines imposent des mesures spécifiques dans la prise en charge. Une altération de la perfusion rénale par vasodilatation de l'artériole efférente et/ou vasoconstriction de l'artériole afférente, une néphrite interstitielle immunoallergique, des lésions de néphroses osmotiques et une microangiopathie thrombotique peuvent avoir une origine médicamenteuse (*Pallot et al., 2003*).

II.2.1. Les néphropathies glomérulaires

Le mécanisme de nombreuses néphropathies glomérulaires est au moins en partie immunologique, comme le suggèrent les dépôts d'immunoglobulines, de complexes immuns, les cellules de l'immunité et la présence d'anticorps circulants de divers types (*Krummel et al., 2000*). Les néphropathies glomérulaires sont anatomiquement caractérisées par :

- ❖ Des lésions de la matrice extracellulaire, mésangium et de la membrane basale glomérulaire avec présence de dépôts d'immunoglobulines, de composants du complément, de fibrine ou de dérivés.

- ❖ Des lésions des cellules propres (résidentes) du glomérule.
- ❖ La prolifération des cellules résidentes du glomérule ou l'infiltration du glomérule par des cellules d'origine sanguine (polynucléaires, lymphocytes, macrophages) (*Peraldi, 2014*).

La toxicité rénale de la D-pénicillamine peut se manifester par un syndrome néphrotique, défini par une protéinurie, une hypo-albuminémie, des œdèmes et une hyperlipidémie (*Habib et al., 2006*).

II.2.2. Les néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires sont caractérisées par des éléments cliniques communs, une hypertension artérielle, une absence d'anomalie majeure à l'examen du sédiment urinaire et une insuffisance rénale souvent sévère et rapidement progressive (*Perazella, 2012*).

La ciclosporine est un immunosuppresseur majeur, largement utilisé avec succès pour prévenir le rejet d'organes transplantés. Son utilisation est limitée par les effets secondaires rénaux sévères. La ciclosporine peut aussi entraîner une toxicité endothéliale, c'est-à-dire une néphropathie vasculaire avec inflammation des petites artères et des artères de calibre moyen (*Georgia & Xavier, 2014*).

II.2. 3. Néphropathies tubulaires

Elles sont dues, en général, à une atteinte toxique directe se manifestant le plus souvent par des troubles hydro-électrolytiques et une insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire aiguë. La toxicité tubulaire peut ne s'exprimer que sous la forme d'une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi).

La néphrotoxicité au foscarnet (antiviral), concerne environ 2/3 des malades traités par ce médicament. En absence de mesures préventives, les patients peuvent présenter une augmentation de la créatinine d'au moins 25% (*Georgia & Xavier, 2014*). L'IRA s'explique par un effet néphrotoxique direct essentiellement sur les cellules tubulaires proximales avec vacuolisation et nécrose. Les manifestations rénales sont observées en général entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine du traitement et corrélées à la dose cumulative du médicament qui est en rapport avec les concentrations plasmatiques du foscarnet et la durée du traitement (*Amet & Zimmer, 2010*).

II.2.4. La néphrite interstitielle aiguë

Les néphrites interstitielles aiguës sont en règle générale secondaires à un mécanisme immuno-allergique. Les manifestations rénales peuvent être une éosinophilurie et une polyurie stérile. L'atteinte rénale est habituellement réversible en quelques jours à quelques mois, excepté dans le cas des anticalcineurines pour lesquelles la néphrite interstitielle est chronique et généralement irréversible.

Les analgésiques et anti-inflammatoire non stéroïdien tels que l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et l'indométacine, sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (*Vaubourdolle, 2007*), provoquent une néphrite interstitielle caractérisée par un œdème interstitiel diffus avec infiltration de cellules inflammatoires. Les malades présentant une protéinurie et une hypercréatininémie.

II.2.5. Néphropathies obstructives

Les néphropathies obstructives secondaires aux médicaments peuvent avoir deux présentations cliniques différentes : soit le médicament précipite sous forme cristalline dans l'uretère ou dans les tubules intra-rénaux (aciclovir, méthotrexate) (*Berns et al., 1991*), soit le médicament s'organise en lithiase médicamenteuse (indinavir), l'association des deux cas étant possible.

L'aciclovir (antiviral) est un produit cristallin, relativement insoluble dans les urines en particulier dans la partie distale des tubules où le flux urinaire est diminué. Ce phénomène peut être à l'origine d'une insuffisance rénale de type obstructif suite à la précipitation de cristaux d'aciclovir dans la lumière tubulaire dont plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature et dont la fréquence est d'environ 10 % chez l'adulte (*Berns et al., 1991*).

CHAPITRE 3

La gentamicine un modèle de néphrotoxicité

III. La gentamicine : un modelé de nephrotoxicite

III.1 Les aminoglycosides ou aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides forment une famille antibiotique possédant un spectre d'activité large et une action bactéricide importante et rapide leur donnant une place primordiale dans le traitement des infections sévères (*Perronne, 1999*). Ils sont des hétérosides naturels ou semi-synthétiques de poids 500 à 850 daltons (*Bustany et al., 1993*). Ces antibiotiques à large spectre, typiquement bactéricides, incluent l'amikacine, la gentamicine, et autres présents dans le tableau 4 (*Singleton, 1999*).

Tableau 2 : les différents aminosides (*Perronne, 1999*)

DCI	Noms commerciaux posologie quotidienne	Adulte normoréal
Amikacine	Amiklin [®]	15 mg/kg
Débikacine	Débicacyl [®]	3 mg/kg
Gentamicine	Gentaline [®]	3 mg/kg
Isépamicine	Gentamicine	15 mg/kg
Kanamycine	Iséfalline [®]	15 mg/kg
Nétilmicine	Nétromicine [®]	4 à 6 mg/kg
Tobramycine	Nebcine [®]	3 mg/kg

Selon la structure, Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques, ils sont composés de sucres aminés reliés à un hexose central (aminocyclitol) par une liaison glycosidique (*Vaubourdolle, 2007*).

Ils sont actifs contre les bactéries Gram-négatives aussi bien que Gram-positive. Les aminoglycosides agissent sur diverses fonctions bactériennes, mais leur effet principal vient de leur fixation à la sous-unité 30S du ribosome, ou ils interfèrent avec la synthèse des protéines. Par exemple, de faibles concentrations de streptomycine provoquent des erreurs de lecture de l'ARNm (c'est-à-dire l'incorporation d'acides aminés incorrects), tandis que des concentrations élevées inhibent complètement la synthèse des protéines apparemment en bloquant les ribosomes spécifiquement au début de la traduction (*Singleton, 1999*).

Les aminosides sont éliminés sans être métabolisé par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables et caractérisées par un faible volume de distribution de l'ordre de 0.3 à 0.4 l (la fixation aux protéines de l'ordre de 20 % et une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures chez les sujets à fonction rénale normale) (Vittecoq, 2011).

III.2.La gentamicine

La gentamicine (GM) est un antibiotique isolé à partir de *Micromonospora purpurea*, bactéries gram-positives largement présentes dans l'eau et le sol (Rosselet et al., 1963 ; Weinstein et al., 1963). La gentamicine est couramment utilisé dans les infections graves et la guérison des infection causées par les Gram négatifs (Mathew, 1992 ; Paterson et al., 1998).

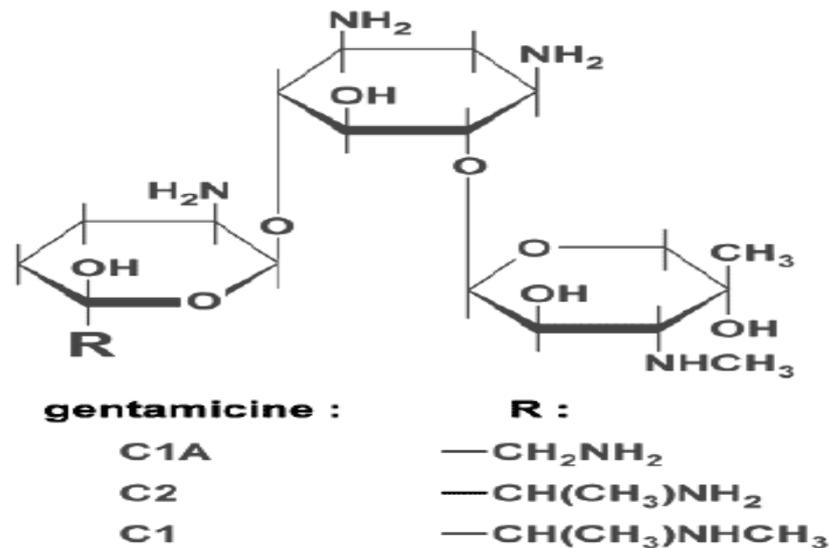


Figure 8: Structure chimique de la gentamicine (Toumi, 2008)

Elle est composé de deux sucres aminés relié à un noyau hexose c'est-à-dire 2-déoxystreptamine par une liaison glycosidique (Fig 8). Elle est polycationique au pH physiologique qui le rend soluble dans l'eau librement (Rosselet et al., 1963 ; Kumar et al., 2008). Dans de nombreux cas, ils ont été les seuls outils thérapeutiques efficaces contre les souches bactériennes résistantes à d'autres antibiotiques. La gentamicine a été utilisé cliniquement en raison de son large spectre d'activités contre l'infection bactérienne Gram négatif provoqué par *Pseudomonas* (Balakumar et al., 2008).

III.3.Mécanisme de néphrotoxicité de la gentamicine

Sur le plan pharmacocinétique, à la phase initiale, la gentamicine est très peu métabolisée et éliminée essentiellement par filtration glomérulaire, puis elle est réabsorbée et s'accumule dans le rein conduisant à une atteinte des cellules tubulaires proximales. Au niveau cellulaire, l'absorption de la gentamicine conduit à des modifications caractéristiques morphologiques des lysosomes avec la formation de corps myéloïdes, qui a été largement étudiée notamment sur des modèles de culture cellulaire. Un mécanisme de transport spécifique a été identifié dans les cellules épithéliales des tubules proximaux, qui accumulent la gentamicine à des niveaux plus élevés que ceux détectés dans le plasma (*Nagai et Takano, 2000*). Il a été rapporté que la mégaline, un récepteur d'endocytose géant abondamment exprimé à la membrane apicale des tubules rénaux proximaux, joue un rôle important dans la liaison et de l'endocytose de la gentamicine dans les cellules des tubules proximaux (*Nagai et Takano, 2000*). Les cellules tubulaires subissent des altérations métaboliques à l'origine d'une diminution de l'ATP intracellulaire (*Nagai et Takano, 2000*).

Les mécanismes pathologiques impliqués dans la néphrotoxicité induite par la gentamicine comprennent plusieurs mécanismes : l'induction de stress oxydatif, l'apoptose, la nécrose, la régulation de facteur de croissance transformant B (TGF-B), l'élévation de l'endothéline I et l'augmentation de monocytes / macrophages infiltration (*Geleilate et al., 2002 ; Ali, 1995 ; Bledsoe et al., 2006 and Balakumara et al., 2008*).

III.3.1. Toxicité

III.3.1.1. Augmentation de la phospholipidose

La néphrotoxicité de la gentamicine est une phospholipidose due à l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme des phospholipides, par exemple, la phospholipase et la sphingomyélinase (*Laurent et al., 1982*).

Comme la néphrotoxicité induite par la gentamicine est principalement une conséquence des lésions de membranes cellulaires, et que l'un des constituants essentiels des membranes cellulaires sont des phospholipides, *Chan et al. (1991)* ont étudié l'influence de l'administration des phospholipides sur la néphrotoxicité. Ils ont constaté qu'un traitement par les phospholipides, réduit la néphrotoxicité, sans affecter

la concentration rénale de la gentamicine. Cet effet protecteur a été attribué à une amélioration du recyclage des phospholipides membranaires et une accélération de l'activité de régénération des cellules des tubules rénaux. Il est également possible que les phospholipides peuvent protéger la phospholipase et la sphingomyélinase de l'inhibition par la gentamicine.

III.1.3.2. Inhibition de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase

Dans les homogénats corticaux de rats traités chroniquement avec la gentamicine, l'activité de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase est diminuée (*Williams, 1984; Cronin et Newman, 1985; Ali et al., 1995*), ce changement joue un rôle important dans la néphrotoxicité de la gentamicine. Le site d'inhibition de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase n'a pas été localisé. Bien que, *in vivo*, la gentamicine inhibe l'activité de l'enzyme dans les tubes contournés proximaux (TCP) et non dans la branche ascendante de Henle, des travaux *in vitro* ont montré que la gentamicine inhibe l'enzyme à la fois dans les TCP et les cellules de la branche de Henlé, lorsque les cellules ont été perméabilisées pour permettre au médicament d'entrer dans les cellules. La conclusion était que la gentamicine inhibe la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase dans les cellules de tubule rénal quand il accède au cytoplasme (*Fukuda et al., 1991*).

III.3.1.3. La gentamicine provoque un stress oxydatif

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières (*Haleng et al., 2007*).

La gentamicine pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les anions superoxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle rénale (*Walker et al., 1999 ; Balakumar et al., 2009*).

En outre, les lésions rénales induites par la gentamicine sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation, (*Ali, 2009*), la formation de nitrotyrosine (*Cuzzocrea et al., 2002*), et l'oxydation des protéines (*Sener et al., 2002*) dans le cortex rénal. La Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), aussi connu

sous le nom de poly (ADP-ribose) synthétase (PARS), est une enzyme nucléaire qui épuise les taux de NAD et d'ATP cellulaire conduisant la cellule à une nécrose. L'activation de la PARP a été constaté au niveau des tubules proximaux des rats traités par la gentamicine (*Cuzzocrea et al., 2002*). Par conséquent, l'activation de la PARP et la réduction de l'ATP peuvent également jouer un rôle important dans la nécrose tubulaire induite par la gentamicine. D'autre part, la gentamicine peut causer des changements dans la composition des lipides constituant la membrane suite à une peroxydation lipidique (*Parlakpınar et al., 2005*). Par ailleurs les reins des rats traités par la gentamicine sont plus sensibles aux effets des ROS en raison de la carence en enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase et la catalase (*Pedraza-Chaverri et al., 2009 ; Maldonado et al., 2003*).

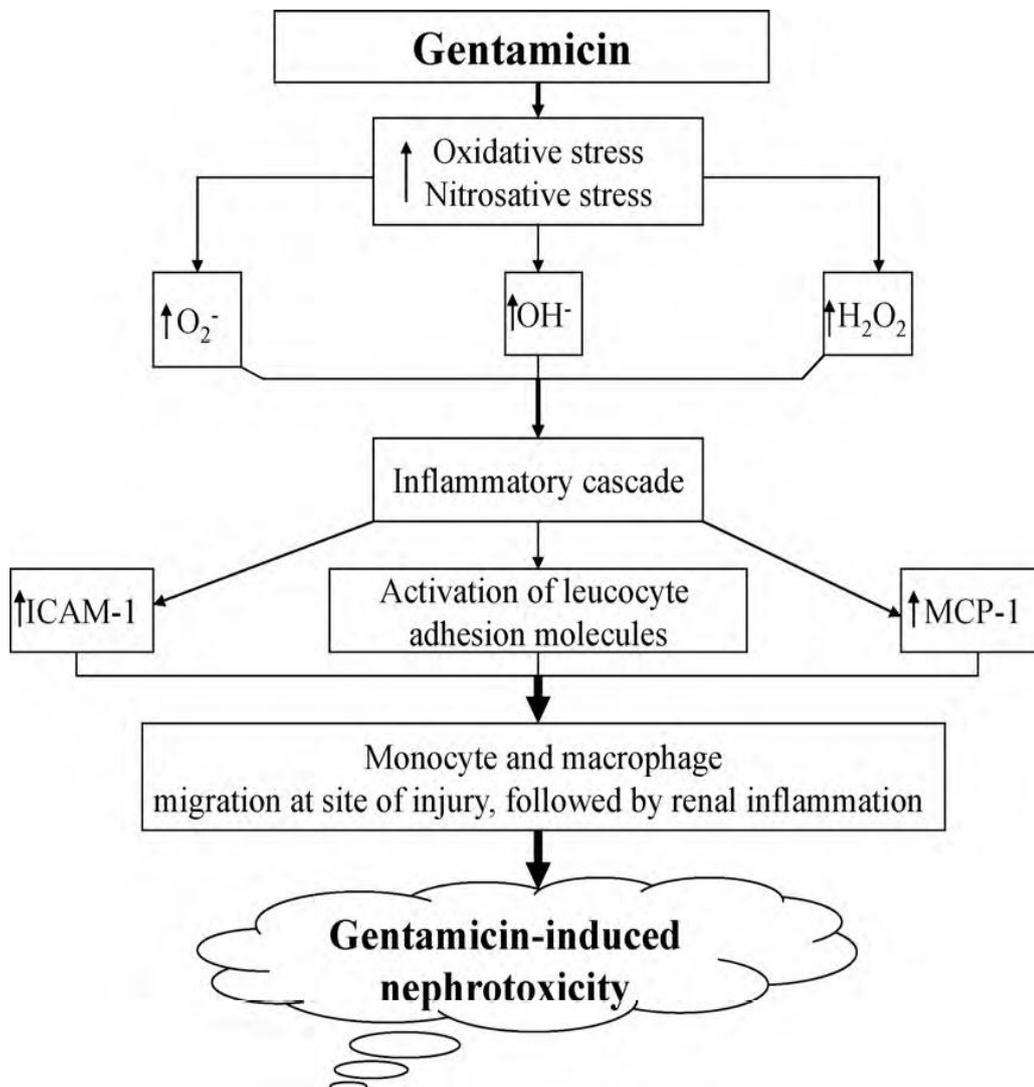


Figure 9 : rôle pathologique des espèces réactives de l'oxygène dans l'induction de la néphrotoxicité de la gentamicine (*Balakumar et al., 2010*)

III.3.1.4. Effet sur les Facteurs vasculaires

En plus des facteurs tubulaires, l'insuffisance rénale induite par la gentamicine pourrait influencer l'expression des facteurs vasculaires. La gentamicine active le système rénine-angiotensine et augmente sa concentration dans l'endothélium rénal (*Hishida et al., 1994*). La suppression du système rénine-angiotensine atténue considérablement la néphropathie causée par la gentamicine (*Yamada et al., 1992*). D'autres ont également constaté que le traitement par la gentamicine augmente la teneur en rénine glomérulaire (*Fernandez-Repollat & Fantauzzi, 1994*).

III.3.1.5. Atteintes lysosomales

En raison de l'accumulation dans les lysosomes du tubule proximal, une altération de la fonction de ces organites peut être un mécanisme important conduisant à une altération de l'activité tubulaire proximale (*Kaloyanides & Pastoriza-Munoz, 1980 ; Powell et Reindenberg, 1983*).

La gentamicine provoque des altérations significatives des enzymes lysosomales (protéinases, la phosphatase acide, et de la cathepsine B et L) dans le tubule proximal. Elle inhibe significativement l'activité de la cathepsine mais pas la phosphatase acide.

Il a été conclu que la gentamicine réduit le catabolisme des protéines rénales en diminuant l'activité des enzymes lysosomales (*Olbricht et al., 1991*).

III.3.1.6. lésion mitochondriale

Les lésions mitochondriales jouent un rôle dans la pathogénèse de néphrotoxicité des aminosides, en particulier la gentamicine (*Klune & Hook, 1978 ; Simmons et al, 1980*). Le médicament inhibe la phosphorylation et altère la production d'énergie cellulaire.

III.3.2. Altérations tissulaires

III.3.2.1. La gentamicine induit une augmentation de la taille des reins

Au niveau macroscopique, les études faites sur des rats traités à la gentamicine montrent qu'il existe une augmentation de la taille du rein et une décoloration globale

(reins plus pales) (*Stojiljkovic et al. 2009*) qui s'intensifient en fonction du stade de l'insuffisance rénale aigue.

III.3.2.2. La gentamicine induit une nécrose des cellules tubulaires proximales

La néphrotoxicité engendre une nécrose aigue des cellules tubulaires (*John and Herzenberg, 2009*) et des processus de dégénération et régénération tubulaire. Les images les plus fréquentes sont celles de nécroses, d'œdème interstitiel et d'obstruction tubulaires par la formation de « casts ». Ces derniers sont des amas protéiques qui viennent obstruer les lumières tubulaires, notamment au niveau des tubules distaux. Les techniques de coloration ont permis de caractériser chimiquement ces amas : il s'agirait essentiellement de la protéine Tamm-Horsfall protein. L'augmentation de la concentration sodique dans les lumières des tubules distaux crée un environnement favorable à la polymérisation de ces monomères, à l'origine des casts (*Devarajan 2006*). On observe également des infiltrats inflammatoires avec des cellules mononuclées, notamment autour des segments tubulaires lésés (*John and Herzenberg 2009*).

III.3.2.3. La gentamicine conduit à une inflammation

La lésion rénale induite par la gentamicine stimule des manifestations inflammatoires par le recrutement d'une molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1 et des monocytes chimiotactique protéine (MCP-1) au niveau du site de lésion qui améliorent la migration des monocytes et des macrophages vers le site de la lésion tissulaire, conduisant finalement à la pathogenèse rénale (*Geleilate et al., 2002 ; Wahl et al., 1987 ; Tang et al., 1994*).

III.3.2.4. La gentamicine induit une apoptose des cellules tubulaires proximales

Les lysosomes sont les premiers et les plus remarquable sites d'accumulation de la gentamicine dans les tubules proximaux après son administration in vivo chez le rat (*Giurgea-Marion et al, 1986; Silverblatt & Kuehn, 1979*) et dans des cellules en culture incubées avec cet antibiotique (*Trouet et Tulkens, 1978*). Cependant, la relation entre

cette localisation sub-cellulaire de la gentamicine, l'apparition d'altérations cellulaires et la toxicité est encore inconnue. Dans ce contexte, deux avancées majeures ont été apportées au cours de ces dernières années. Premièrement, les études de localisation de drogue, en utilisant des approches morphologiques, ont montré que, outre les lysosomes, la gentamicine a également accès partiellement à l'appareil de Golgi d'où il traverse le réticulum endoplasmique, le cytosol, et l'espace intermembranaire des mitochondries (*Sandoval and Molitoris, 2004; Sandoval et al., 1998; Sundin et al., 2001*). Deuxièmement, l'apoptose se produirait dès le début dans les tubules proximaux des animaux traités avec la gentamicine dans des conditions cliniquement pertinents en ce qui concerne la dose et la durée du traitement (*El Mouedden et al., 2000*). Cet effet de la gentamicine a été reproduit avec les deux lignées cellulaires rénales (LLC-PK1 et MDCK) et les lignées cellulaires non-rénales (fibroblastes) exposées à la gentamicine, cet effet est directement liée à la quantité de médicament accumulée par les cellules (*El Mouedden et al., 2000*).

III.3.2.5. Gentamicine induit une prolifération et une apoptose dans les glomérules rénaux et les cellules mésangiales

La gentamicine peut altérer la fonction de filtration glomérulaire par la contraction des cellules mésangiales, stimulation de la prolifération cellulaire, et par l'apoptose mésangiale avec aucun changement dans le nombre total de cellules (*Nagai & Takano, 2004*).

Martínez-Salgado et al. (2004) ont indiqué que le traitement in vivo de rats avec la gentamicine induit une augmentation de prolifération des cellules mésangiales et une apoptose sans changements apparents dans le nombre de cellules glomérulaires. Cependant, la prolifération et l'apoptose simultanée ne sont pas spécifiques aux dommages induits par la gentamicine. En fait, les deux sont observées dans de nombreux modèles étiologiques d'atteinte rénale. la prolifération et l'apoptose ont été également décrites dans les cellules tubulaires, glomérulaires, et interstitielles (*Truong et al., 1996*).

Il a été montré que la prolifération glomérulaire et l'apoptose sont impliquées dans plusieurs lésions glomérulaires sévères (*Sugiyama et al, 1996; Shimizu et al., 1995, Tamura et al., 2000*). Ces effets peuvent indiquer que soit la prolifération ou

l'apoptose (ou les deux) pourraient être (au moins dans certaines circonstances physiopathologiques) la conséquence de l'homéostasie tissulaire comme une réponse sur les cellules cibles.

Un examen plus attentif indique, que dans des conditions expérimentales, la prolifération a été plus forte que l'apoptose, et donc on observe une augmentation nette du nombre de cellules lors d'un traitement de gentamicine. Cependant, des doses croissantes de gentamicine induiraient une cytotoxicité (apoptose), de sorte qu'à une certaine dose (dose d'équilibre) peut induire à la fois une prolifération et une apoptose.

La gentamicine provoque l'apoptose dans les lignées de cellules tubulaires rénales avec modification consécutive de la perméabilité des lysosomes, le déclenchement de la voie mitochondriale, et l'activation de la caspase-3 (*Servais et al., 2005*), qui est en corrélation avec un effet toxique fort constamment vu *in vivo* au niveau tubulaire. Par ailleurs, dans les cellules mésangiales en raison d'une absorption inférieure que celle observée au niveau des cellules tubulaire proximale rend cette concentration intracellulaire insuffisante pour déclencher une apoptose sévère.

III.3.2.6. Gentamicine augmente la contraction des cellules mésangiales

Le facteur d'activation des plaquettes PAF est un médiateur lipidique puissant qui est produit rapidement et sécrété par les cellules mésangiales en culture en réponse à divers stimuli, y compris le lipopolysaccharide, facteur de nécrose tumorale α , l'interleukine-1 β , le complément activé, et l'angiotensine II (*Schlöndorff et al., 1986; Neuwirth et al., 1989; Camussi et al., 1992*). PAF induit une augmentation de Ca^{2+} dans les cellules mésangiales (*Kester et al., 1992*). Il est capable d'induire la contraction et la prolifération des cellules mésangiales et glomérulaires, et plusieurs d'autres effets au niveau du rein (*Arriba et al, 1987; López-Farré et al, 1991; López-Novoa, 1999; Montero et al., 1993; Schlöndorff & Neuwirth, 1986*).

Rodríguez-Barbero et al., (1995) ont remarqué que, chez des rats traités avec la gentamicine, la production du PAF augmente dans les glomérules. Egalement, il a été montré que la gentamicine stimule la synthèse et la libération du PAF au niveau des cellules mésangiales. Il convient de noter qu'*in vivo*, le traitement avec des antagonistes du PAF améliore le dysfonctionnement rénal (*Pavao dos Santos et al., 1991; Bagnis et*

al., 1996 ; Rodríguez-Barbero et al., 1997). Toutes ces données suggèrent que l'augmentation de la synthèse et la libération du PAF suite à l'administration de la gentamicine joue un rôle majeur dans la médiation des effets glomérulaires responsable de la contraction des cellules (*López-Novoa, 1999*).

III.4. Les agents améliorants la néphrotoxicité de la gentamicine

III.4.1. Les antioxydants

Parmi les principales approches utilisées pour améliorer ou protéger contre la néphrotoxicité de la gentamicine, les effets les plus distingués ont été observés avec l'utilisation d'agents anti-oxydants (*Mingeot-Leclercq & Tulkens, 1999*).

Des exemples d'agents antioxydants qui ont été utilisés pour améliorer la néphrotoxicité de la gentamicine comprennent la déferrioxamine, le méthimazole, la vitamine E, la vitamine C, et le selenium (*Ali, 1995; Mingeot-Leclercq & Tulkens, 1999*). D'autres agents ont été également étudiés comme la superoxyde dismutase SOD (*Ali et Bashir, 1996*), l'acide lipoïque (*Sandhya et al., 1995*), diméthyle sulfoxyde DMSO (*Ali & Mousa, 2000*), l'hormone mélatonine (*Ozbek et al., 2000; Shifow et al., 2000; Sener et al., 2002*), la N-acétylcystéine (*Mazzon et al., 2001*) ont montré leur efficacité pour prévenir la toxicité provoquée par la gentamicine selon de différents mécanismes.

Un concept récent et intéressant qui tente d'introduire l'utilisation des extraits de plantes médicinales possédant des propriétés antioxydantes contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez les animaux. Parmi ces plantes médicinales on trouve l'ail (*Pedraza-Chaverri et al., 2000*), la *Nigella sativa* (*Ali, 2003*), *Cassia auriculata* Linn (*Annie et al., 2003*)....etc. Il a été signalé que l'effet néphroprotecteur de ces plantes est attribué principalement à l'inhibition de la production des radicaux libres qui provoquent une peroxydation des lipides.

III.4.2 Autres agents

Certains médicaments ont été testés pour leurs effets protecteurs vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la GM. Par exemple, un traitement des cobayes avec polyinosinique et l'acides poly-cytidylic améliore significativement les signes de la

néphrotoxicité de l'antibiotique GM (*Zeis et al., 2001*). La base de cet effet peut d'être due au fait que ces acides induisent la production endogène des interférons qui augmentent la résistance des cellules.

La glycoprotéine clustérine n'est pas réglementée après la néphrotoxicité de GM, et son niveau dans l'urine est augmenté. Cette augmentation au niveau urinaire peut être utilisée comme un nouveau marqueur biochimique de néphrotoxicité (*Ali, 1995*). Récemment, dans un modèle in vitro de la cytotoxicité induite par la GM, il a été montré (*Girton et al., 2002*) que la clustérine a réduit la cytotoxicité de la gentamicine d'une manière dépendant de la dose.

CHAPITRE 4

Les marqueurs de la néphrotoxicite

VI. Les marqueurs de la néphrotoxicité

Un marqueur d'une maladie devrait être un composé présent dans les fluides biologiques des malades mais absent de ceux des sujets sains. Entre une cellule normale et une cellule malade il ne peut exister que des différences quantitatives, mais qui parfois sont suffisamment énormes pour ne permettre la détection de ces composés, par des méthodes classiques, que chez les seuls sujets malades. Un marqueur sera donc un composé biochimique dont les teneurs chez un ensemble homogène de malades, sont statiquement très éloignées de celles d'un ensemble de sujets sains, donnant un caractère discriminant à sa mesure (*Jean & Geneviève, 2008*).

Les marqueurs biologiques de néphrotoxicité peuvent être en rapport avec l'étiologie de l'insuffisance rénale (pré-rénale ou post rénale) et avec les mécanismes impliqués dans la pathogénèse du processus morbide, c'est-à-dire les lésions cellulaires et leur réparation. Les lésions induites par des produits toxiques peuvent se produire au niveau des cellules du glomérule, de l'interstitium ou des tubules, avec une libération de marqueurs correspondant au niveau lésé (*Stellman, 2000*).

IV.1. Biomarqueurs de base

IV.1.1. Analyse urinaire

La modification du volume urinaire est un bon indicateur d'une atteinte rénale. Au départ une augmentation du volume urinaire, polyurie, est observée, suivie dans les stades avancés d'un arrêt de diurèse, oligurie ou anurie dans les cas les plus graves.

IV.1.2. Urée

L'urée est un catabolite des acides aminés produit par les hépatocytes. Cette molécule est éliminée par filtration glomérulaire et réabsorbée par les tubules, d'autant plus que le débit urinaire intra-tubulaire est faible. Une augmentation de l'urée sanguine, peut avoir une origine pré-rénale, rénale ou post-rénale. La première forme est due à une augmentation du catabolisme protéique (hépatotoxiques, cytotoxiques, nécroses) ou à une baisse de la perfusion rénale (cardiotoniques). Une urémie d'origine rénale s'observe quand environ 75% des néphrons ne sont plus fonctionnels (*Kaneko et*

al. 1997). L'intervalle de référence est situé entre 7 et 8 m mol / l, soit 0,42 à 0,48 g / l. (Maurey, 2005).

IV.1.3. Créatinine

La créatinine est une petite molécule de 113 daltons. Elle est générée dans le muscle par la conversion non enzymatique de la créatine et de la phosphocréatine. La créatinine est distribuée dans l'eau totale de l'organisme et filtrée librement à travers la paroi capillaire glomérulaire. Elle n'est pas réabsorbée ni métabolisée par le rein (Laurent, 2007).

L'augmentation du taux sérique de la créatinine s'observe le plus souvent avec une réduction de la fonction rénale (Fortin et al, 2014).

Les valeurs usuelles de la créatininémie sont de 80 à 110 μ mol / L chez l'homme et de 60 à 95 μ mol / L chez la femme.

IV.1.4. Acide urique

L'acide urique provient de la dégradation des purines, mais il peut aussi être synthétisé directement à partir du 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP) et de la glutamine. Chez l'humain, l'acide urique est excrété dans l'urine. Le niveau sanguin normal de l'acide urique est d'environ 0.24 m mol / l (4m g / dl). L'acide urique est filtré, réabsorbé et sécrété dans le rein (Ganong, 2003).

IV.1.5. Autres marqueurs

Selon le type d'affection rénale on observe également d'autres perturbations biochimiques : anémie non régénérative lors d'IRC (dû à une diminution de la synthèse de l'hormone érythropoïétine), hyperphosphatémie reflétant la baisse du débit de filtration glomérulaire (appelé également DFG), modifications électrolytiques lors d'IRA avec hyperkaliémie, troubles de la calcémie, de la phosphatémie, hyponatrémie et hypochlorémie dues aux lésions tubulaires, hypoprotéinémie et hypoalbuminémie lors de lésions glomérulaires (Haschek et al. 2010).

IV.2. Les nouveaux biomarqueurs de la néphrotoxicité

L'urée, l'acide urique et la créatinine ne sont pas des marqueurs spécifiques à un type d'atteinte rénale et n'ont pas d'utilité dans l'exploration de toxicité rénale. Ils apparaissent plutôt lorsque l'insuffisance rénale subaiguë à chronique s'est installée. Donc, l'identification et la mise en place de l'utilisation de nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité deviennent de plus en plus nécessaires. Ces dernières années, les nouvelles technologies en toxicologie ont permis de trouver une série de nouveaux biomarqueurs (*Sieber et al. 2009*). On cite parmi eux :

IV.2.1. α 1-microglobuline (α 1M)

L' α 1M est une glycoprotéine d'approximativement 27 à 30 k Da et sa quantification dans l'urine est considérée comme étant un biomarqueur sensible du dysfonctionnement du tubule proximal chez les adultes et les enfants (*Guder & Hofman, 2008 ; Penders et al., 2004*) . Elle est également capturée par la mégaline dans le tubule proximal (*Herget-Rosent et al., 2004*).

IV.2.2. β 2microglobuline (β 2M)

La β 2-MG est une protéine de 12 k Da qui fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité exprimé à la surface des cellules nucléées. Elle est filtrée par le glomérule avant d'être presque entièrement réabsorbée et catabolisée par les cellules du TCP, la variation de sa concentration urinaire peut donc refléter une altération glomérulaire ou tubulaire. A` l'instar de l' α 1- MG, elle est rapidement dégradée dans l'urine si celle-ci a un pH inférieur à 6. Toutefois son augmentation est plus rapide que les marqueurs classiques et peut servir de marqueur tubulaire précoce en cas d'exposition à des substances néphrotoxiques (*Mouhamed Rachid et al., 2011*).

IV.2.3. N-acétyl β -D glucosaminidase (NAG)

La NAG est une enzyme lysosomale exprimée principalement dans le tubule proximal. Elle est l'un des marqueurs urinaires les plus étudiés comme indicateur d'insuffisance rénale tubulaire. Une augmentation de l'activité basale de cette enzyme dans l'urine serait donc le reflet d'un dommage de cette section du néphron. Toutefois, l'excrétion urinaire de NAG peut également être élevée dans le cas d'une pathologie

glomérulaire, d'une néphropathie diabétique ou même en absence d'atteinte rénale comme lors d'arthrite rhumatoïde ou d'hyperparathyroïdie (*Gueguen et al, 2012*).

IV.2.4. Interleukine 18 (IL-18)

L'IL-18, une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle important dans plusieurs maladies humaines et est générée dans plusieurs tissus. L'IL-18 est générée dans le tubule proximal et convertie depuis sa forme initiale en sa forme active. Les taux d'IL-18 urinaire sont élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë organique (IRAO), chez les transplantés rénaux ayant un retard de fonction du greffon, comparativement à des sujets normaux et des patients atteints d'IRA prérenale, d'infection du tractus urinaire, d'insuffisance rénale chronique et de syndrome néphrétique (*Bonventre, 2009*).

IV.2.5. Lipocaline du neutrophile associée à la gélatinase (NGAL)

La NGAL est une protéine humaine de bas poids moléculaire (25 k Da) liée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles. Elle est naturellement exprimée à faible concentration dans les tissus tels que le rein, la trachée et les poumons, l'estomac et le colon. Dans le rein, elle est surexprimée dans le tubule rénal après agression ischémique et colocalisée dans les cellules épithéliales proliférantes. La concentration de NGAL urinaire et sérique pouvait être un biomarqueur précoce, sensible et spécifique prédictif de la survenue d'une IRA (*Cheyron et al., 2008*).

IV.2.6. Clusterine

La protéine clusterine est une glycoprotéine sécrétée par le tubule proximal. Sa concentration urinaire s'élève significativement dans plusieurs modèles d'atteinte tubulaire et pas glomérulaire, incluant la néphrotoxicité médicamenteuse. Elle pourrait constituer un marqueur précoce d'atteinte rénale aiguë (*Gueguen et al., 2012*).

IV.2.7. Kidney injury molecule 1 (KIM-1)

C'est une protéine transmembranaire synthétisée dans le tubule contourné proximal après une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique ou ischémique. Cette protéine est plus spécifique que NGAL concernant une atteinte rénale toxique. Le KIM

Il ajoute une spécificité en l'utilisant en association avec d'autres biomarqueurs comme NGAL (*Claessens et al., 2012*).

IV.2.8.cystatine C

La cystatine C (Cys C) est une protéine basique non glycosylée de faible masse moléculaire (13,3 k Da). Elle fait partie de la superfamille des inhibiteurs de cystéine protéases et est produite de façon constante par toutes les cellules nucléées. Sa faible masse moléculaire et sa charge nette positive lui permettent d'être librement filtrée au niveau glomérulaire. Chez l'individu dont le DFG est normal, la demi-vie plasmatique de la Cys C est d'environ 2 heures. Sa concentration plasmatique est donc très faible ; comme pour la créatinine, elle augmente dans le plasma en cas d'insuffisance rénale glomérulaire (*Baudin, 2013*).

CHAPITRE 5

Le genre

Genista

V. Le genre *Genista*

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants de valeurs thérapeutiques.

Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages, n'oublions pas que de temps en temps, à l'exception de ces cents dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse des maladies bénignes, rhum ou toux ou plus sérieuses tel que la tuberculose ou la malaria.

Plusieurs extraits de plantes médicinales sont été testés vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez les rats. La base de l'effet protecteur de ces extraits n'est pas connue avec certitude, mais il a été proposé que cette action soit due principalement à leurs propriétés antioxydantes. *Koyner et al*, suggère que la gentamicine provoque la génération des radicaux libres qui peuvent être à la base d'une variété d'agressions conduisant à une néphrotoxicité et que le traitement avec plusieurs antioxydant naturel et substances synthétique est utile soit dans la prévention ou l'amélioration de cette néphrotoxicité.

V.1. Présentation du genre *Genista*

Le genre *Genisteae*, appartient à la famille des *Fabaceae* ou légumineuses qui constituent l'une des plus grandes familles des plantes à fleurs, avec plus de 730 genres et 19 400 espèces (*Wojciechowski et al., 2004*). En Algérie, on compte environ 53 genres et 337 espèces (*16 Quezel & Santa, 1963*).

Régne : Plantae
Division : Magnoliophyta
Subdivision Magnoliophytina
Classe : Rosopsida
Subclasse : Rosidae .
Superordre : Fabanae
Ordre : Fabales
Famille : Fabaceae
Sous-famille : Faboideae
Genre : Genista

Figure 10 :Classification du genre *Genista*

Le genre *Genista* a été décrit pour la première fois par Linné en 1753. Il compte environ 150 espèces réparties en Europe et en région méditerranéenne et il montre une richesse en composés phénoliques, notamment les isoflavonoïdes connus pour leurs diverses activités biologiques (*Brunneton, 1999 ; Quezel et Santa, 1963 ; Maire, 1987*). Quezel et Santa, en 1963, comptent pour ce genre 16 espèces en Algérie dont 11 endémiques (*Maire, 1987*).

V.1.1. Description botanique du genre *Genista*

Le genre *Genista* est un arbuste à calice à 5 segments, les deux supérieurs libres ou soudés, les trois inférieurs formant une lèvre à 3 dents profondes, plus rarement le calice est campanulé à 5 dents subégales. La corolle est oblongue, droite ou presque, gibbeuse latéralement. L'étendard est étroit, les 10 étamines sont monadelphes en tube non fondu, 5 longues et 5 courtes. Le stigmate est oblique. La gousse est déhiscente, variable. Les arbrisseaux sont épineux ou parfois aphyllés et junciformes. Les feuilles sont composées de 1 à 3 paires de folioles stipulées ou non (*16 Quezel & Santa, 1963*).

Beaucoup d'espèces sont peu rustiques. Elles apprécient un climat tempéré, et certaines font de bonnes plantes de bord de mer. Elles aiment le soleil, un sol bien drainé, riche sans excès. Les espèces gélives peuvent se cultiver en serre bien ventilée (*Burnie, 2003*).

V.1.2. Répartition géographique du genre *Genista*

Le genre *Genista* est largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe et en Afrique du nord (Libye, Tunisie, Algérie et Maroc). En Algérie, il est localisé dans la région du sud et au grand Sahara (*Lograda, 1996*).

V.2. Utilisation en médecine traditionnelle

Certaines espèces du genre *Genista* sont utilisées en médecine traditionnelle populaire pour guérir bon nombre de maladies. On citera :

- *Genista tenera* : l'infusion des parties aériennes de cette espèce est utilisée dans la médecine traditionnelle Portugaise pour traiter le diabète (*Rauter et al., 2009*).

- *G. anglica* et *G. germanica* : ces deux plantes sont préconisées en tant que diurétiques pour le traitement de néphrolithiase et encore contre la goutte (Adams et al., 2009 ; Guarrerra & Leporatti, 2007).

V.3. Quelques activités biologiques

Le genre *Genista* a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques mettant en évidence des activités variées. La majorité d'entre elles concernent surtout des effets antiglycémiant, anti-inflammatoire, antiulcères, spasmolytique, antioxydant et anti-prolifératifs (anti-tumoral, apoptotique, cytotoxique) (Rauter et al., 2009).

V.4. Les métabolites isolés du genre *Genista*

Les plantes du genre *Genista* ont fait l'objet de nombreuses investigations phytochimiques et pharmacologiques. Il ressort de ces investigations que les principaux métabolites secondaires de ce genre sont constitués d'alcaloïdes et de flavonoïdes (Pistelli et al., 2001).

Pistelli dans la recherche systématique des flavonoïdes du genre *Genista*, a étudié les espèces *G. ephedroides* (Pistelli, 1998), *G. corsica* (Pistelli et al., 2000) et *G. pichisermolliana* (Noccioli, 2011).

Tableau 3 : Quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de Différentes espèces du genre *Genista*. (Van Rensen, 1996 ; Pistelli, 1998 ; Pistelli, 2000 ; Giachi, 2002).

Nom de l'espèce	Nom du composé isolé
<i>G. ephedroides</i>	Génistéine, Isoprunétine, Génistine, ...
<i>G. cinerea</i>	8-C-glucosode génistéine, 6-C-glucosode génistéine, ...
<i>G. morisii</i>	Daidzéine ,Génistéine,Isoprunétine,....
<i>G. corsica</i>	Ficuisoflavone,Dihydroisoderrondiol , Toxifoline , Lutéoline ,..

V.5. Les Flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent un groupe important des substances très répandues dans la nature. L'appellation « flavonoïdes » rassemble une très large gamme de composés polyphénoliques formés par un squelette de base à 15 atomes de carbone (*Harborne, 1989 ; Sarni-Manchado & Cheynier, 2006*). Ils représentent un groupe principal des antioxydants et ils forment également une importante famille des colorants naturels où dominant le jaune (flavones), le rouge ou le bleu (anthocyanes) (*Hertog et al., 1993*).

V.5.1. Structure des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone. Ce dernier est constitué de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3 (*Heller & Forkmann, 1993 ; Hashimoto et al., 2004*). La structure chimique des flavonoïdes repose sur un squelette C 15 constitué par un noyau chromane et un noyau aromatique placé en position 2, ou 3 (Schéma 1) (*Chanvallon et al., 1994*).

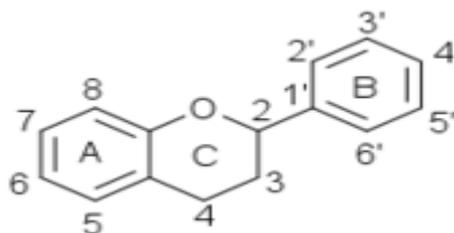


Figure 11 : structure chimique générale des flavonoïdes

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules, dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les auronnes, les anthocyanes et les tanins (*Harborne & Williams, 1992*).

V.5.2. Intérêts biologiques et médicinales des flavonoïdes

De nos jours, les propriétés thérapeutiques des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités biologiques et pharmaceutiques. Ils sont notamment : antiallergiques (*Di Carlo et al., 1999 ; Matsuda et al., 1991*), anti-inflammatoires (*Nakujima et al., 2001 ; Emin et al., 1994*), antihypertenseurs (*Eibi & Wagner, 1991*) anti-influenzas (*Kim, et al., 2001*)

antifongiques (*Elsohly et al., 2001*), antivirales (*Shahat et al., 2001*), antiulcéreux (*Di Carlo, 1999 ; Gordon, 1996*) antiradicalaires (*Gutteridg & Halliwell, 1994 ; Colette et al., 1999*), et on leur reconnaît également une activité anti-malaria (*Murakami et al., 2001*).

V.5.3. Activité antioxydante

Les antioxydants sont classés selon leur mode d'action : éliminateurs de radicaux libres, chélateurs d'ions métalliques, piègeurs d'oxygène dans des systèmes fermés. Les polyphénols, naturellement présents dans les aliments ou formés au cours des procédés de transformation, sont considérés comme éliminateurs de radicaux libres (*Shahidi et al., 2003 ; Chew et al., 2009*).

En effet au sein de l'organisme, les flavonoïdes protègent les acides gras insaturés, les

Protéines et le matériel génétique. Ils contribuent également à prévenir les cancers et les maladies cardio-vasculaires, à renforcer l'activité du système immunitaire, à faire face aux polluants exogènes de toutes origines et enfin à ralentir le processus de vieillissement (*Rice-Evans et al., 1996*).

Grace à leur faible potentiel redox, les polyphénols, plus particulièrement les flavonoïdes (Fl-OH), sont thermodynamiquement capables de réduire rapidement les radicaux superoxydes, peroxydes, alkoxyles et hydroxyle par transfert d'hydrogène (*Hodek et al., 2002*).

En ce qui concerne les flavonoïdes, ces composés peuvent empêcher les dommages oxydatifs par différents mécanismes d'action : soit par capture des radicaux hydroxyles, superoxydes, alkoxyles et peroxydes (*Hodek et al., 2002*), soit par chélation des métaux (le Fer et le Cuivre) qui sont d'importance majeure dans l'initiation des réactions radicalaires ; soit l'inhibition des enzymes responsables de la génération des radicaux libres (*Rice-Evans, 1996*).

SECTION II

Matériels et méthodes

I. Matériels

I.1. Matériel végétal «*Genista sp* »

I.1.1. Récolte de *Genista sp*

La *Genista sp* est récoltée à la fin du mois de Mai. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante est récupérée, stockée dans des bocaux fermés hermétiquement et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

I.1.2. Préparation de l'extrait butanolique de *Genista sp*.

Les différentes étapes de la préparation de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* est réalisées au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université Mentouri. Elles sont représentées par la figure 12.

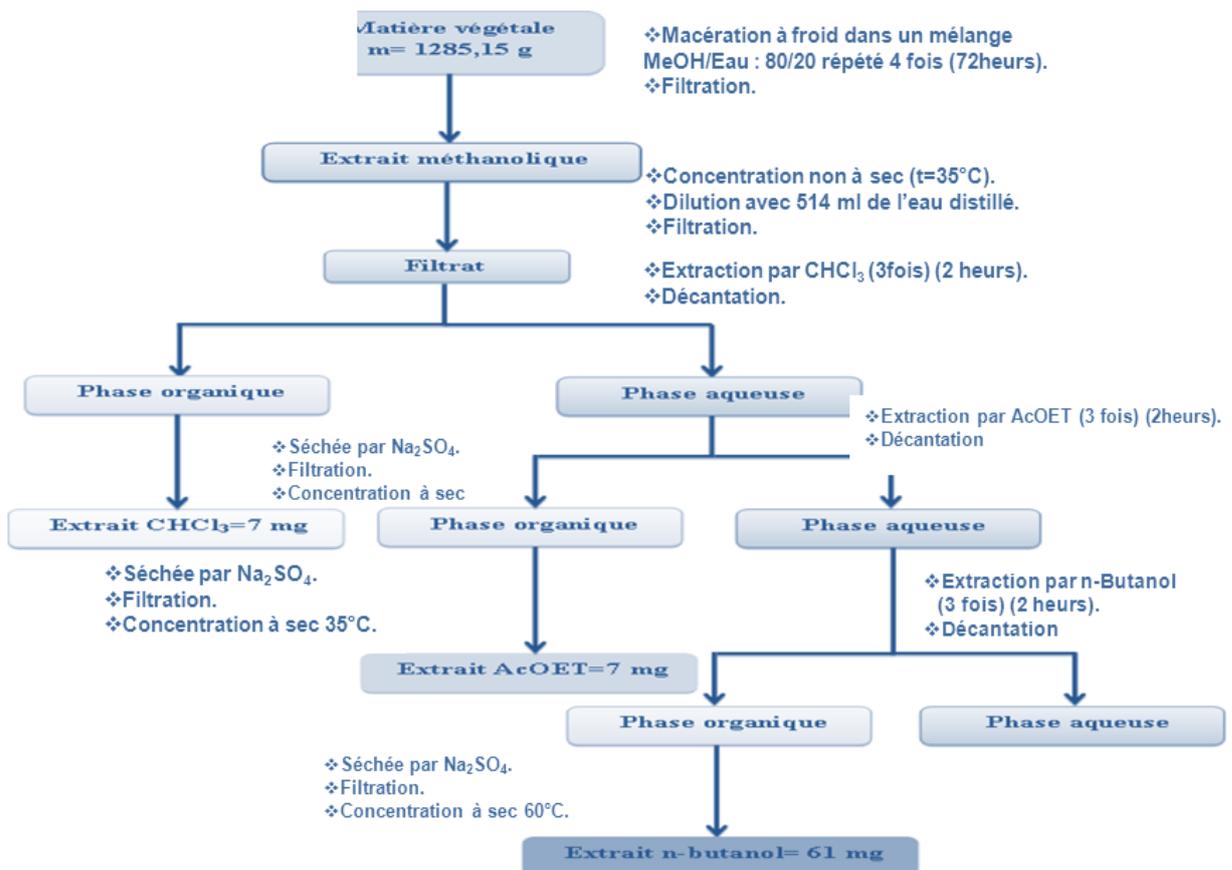


Figure 12: les étapes de préparation de l'extrait N butanolique de la plante *Genista sp* (Harborne, 1967)

I.2. Matériel animal

2.1. Entretien des animaux

Les 18 rats utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles adultes de souche Wistar Albinos, pesant entre 240 et 260 g (au début de l'expérimentation), issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine. Les rats sont logés dans des cages métalliques où chaque cage regroupe 3 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

Les rats sont maintenus à une température ambiante $> 30^{\circ}\text{C}$. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.

I.2.2. Induction de la néphrotoxicité par la gentamicine

Pour reproduire le modèle de néphrotoxicité, nous avons utilisé la gentamicine dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 % et administrée par injection intraperitoniale avec une dose 80 mg / kg (un volume de 4 ml / kg), une fois par jour pendant 10 jours.

Pour les témoins (lot 1), un volume équivalent de chlorure de sodium à 0.9 % a été administré par voie intraperitoniale.

I.2.3. Traitement des animaux

L'ensemble des rats (6 normaux et 12 qui vont être traités par la gentamicine) a été divisé en trois groupes de 6 rats chacun:

- **Groupe I (6 rats): *Sain témoin ou contrôle*** : reçoit chaque jour par voie intraperitoniale 2 ml / kg d'eau physiologique et 1 heure après, par voie orale, 4 ml/kg d'eau physiologique pendant une période de 10 jours.
- **Groupe II (6 rats): *Gentamicine témoin*** : reçoit quotidiennement, par voie intraperitoniale, 80 mg / kg de la gentamicine et 1 heure après, par voie orale, 4 ml/kg d'eau physiologique pendant une période de 10 jours.

- **Groupe III (6 rats): *Gentamicine* + *Genista sp*** : reçoit chaque jour par voie intraperitoniale 80 mg / kg de la gentamicine et 1 heure après par voie orale 200 mg / kg l'extrait de la plante.

I.2.4. Prélèvement sanguin

Le sang est prélevé au niveau de l'œil par ponction dans le sinus retro-orbital et mis dans des tubes secs. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun à la fin de l'expérimentation (juste avant le sacrifice J11).

Après le prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes secs, laissé à une température ambiante 1h puis centrifugé à 6000 tours/minute pendant 15 minutes puis le sérum est récupéré et utilisé pour les dosages biochimiques de l'urée et la créatinine.

I.2.5. sacrifice des animaux, récupération des organes et préparation de la fraction cytosolique de tissus 10%

Après les 10 jours de traitement, Les rats ont été par la suite sacrifiés par translocation cervicale pour récupérer les reins.

Les reins sont récupérés, rincés par l'eau physiologique saline 0.9 %, aliquotés, puis traités avec de l'azote liquide et conservés à -80.

Le jour du travail (dosage), 0.5 g d'organe (une aliquote) est additionné à 3ml de solution tampon Tris-EDTA phosphate 0.1 M pH 7.4, contenant du KCl 1,15M, le mélange est homogénéisé à 1200 tours/minute par un homogénéisateur. L'homogénat est ensuite centrifugé à 1000 tours/minute pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant est récupéré puis centrifugé à 9600 tour /minute pendant 45 minutes à 4°C, La fraction cytosolique est récupérée et utilisée pour les dosages du taux de molonyldialdéhyde (MDA), la concentration de glutathion réduit (GSH) et l'activité de la catalase (CAT).

I.3. Réactifs

- L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le 1,1,3,3-Tetraoxypropane (TEP), l'Acide Thionitrobenzoïque (DTNB), le Glutathion réduit (GSH) sont achetés du *SIGMA ALDRICH CO., ST Louis, Mo.*

- Le Tris, le KH_2PO_4 et le K_2HPO_4 l'EDTA sont achetés de *BIOCHEM., CHEMOPHARMA, Gorgia; USA.*
- Le Trichloroacide Acétique (TCA) est acheté de *FLUKA CHEMIKa; Switzerland.*
- Le peroxyde d'hydrogène, et le KCl sont achetés de *PANREAC QUIMICA, SA ;España* Le *n*-butanol et acheté de *PROLAB, MERK EUROLAB.*

I.4. Appareils

- Centrifugeuse *Sigma.*
- pH-mètre *Hanna.*
- Spectrophotomètre.
- Bain marie *memett.*

II. Méthodes

II.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang

Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé de la manière suivante :

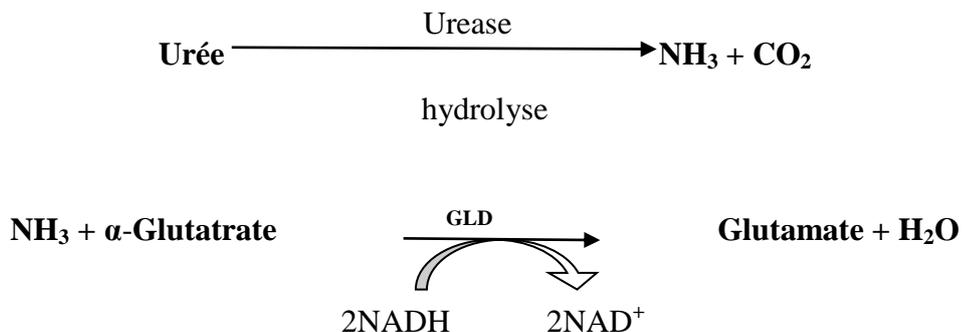
II.1.1. Dosage de l'urée

L'urée peut être dosée par de très nombreuses méthodes. Dans notre étude, l'urée a été déterminée suivant une méthode enzymatique.

II.1.1. 1.Principe

L'évaluation de l'urémie s'effectue par voie enzymatique en deux étapes :

- La première est une hydrolyse de l'urée en ammoniacque (NH_3) et le dioxyde de carbone (CO_2) par l'intermédiaire d'une enzyme uréase.
- La deuxième est une transformation de l'ammoniacque et le α -Glutamate par la glutamate déshydrogénase en glutamate et H_2O_2 . Cette réaction est accompagnée d'une oxydation du NADH en NAD. La diminution de l'absorbance à une longueur d'onde de 340 nm est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



II.1 2. Dosage de la créatinine

La créatininémie est évaluée en utilisant des Kits dont le principe est la formation d'un complexe créatinine-picrate par la réaction de la créatinine de l'échantillon avec le picrate dans un milieu basique. L'augmentation de l'absorbance à 500 nm est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

II.2. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant

II.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique des reins.

II.2.1.1.Principe

- Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés médiés par les radicaux libres.
- Dans notre études, les taux du MDA rénal ont été évalués selon la méthode d'*Ohkawahwa et al., 1979*. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100°C) entre le MDA et deux thiobarbituriques (TBA) d'un pigment coloré absorbant à 530 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol.

II.2.1.2.Méthode de dosage

- A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) des reins nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol.
- Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 520 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nm/gramme des reins. Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1,3,3-tetraetoxypropane dans les mêmes conditions.

II.2.2. Dosage du glutathion réduit rénal.

Le glutathion est un thiol intracellulaire le plus abondant présent dans toutes les cellules animales à des concentrations variables allant de 0.5 à 10 m M et de l'ordre du μ M dans le plasma. Le glutathion se compose de trois aminoacides (schéma 13) : l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. De ces trois éléments, la cystéine est l'acide aminé essentiel à la synthèse du glutathion et la plus rare (*Lahouel, 2005*).

Le glutathion se trouve dans la cellule sous deux formes : une forme oxydée « GSSG » et une forme réduite « GSH » représentant plus de 99% de la quantité total.

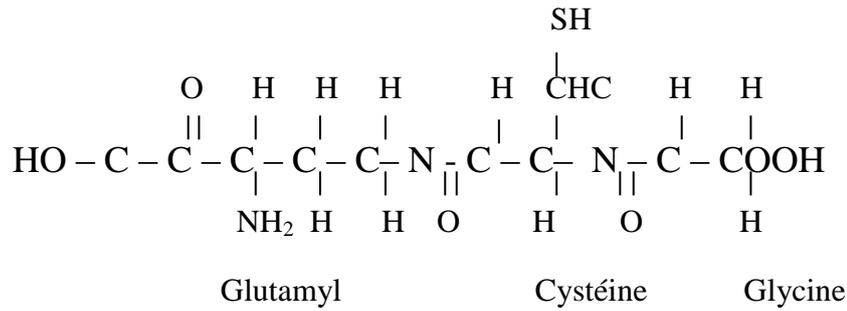


Figure 13 : Formule chimique du Glutathion réduit

II.2.2. 1.Principe

Pour le dosage du glutathion, la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) est la méthode la plus employée (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5' dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) lequel à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn selon la réaction suivante :

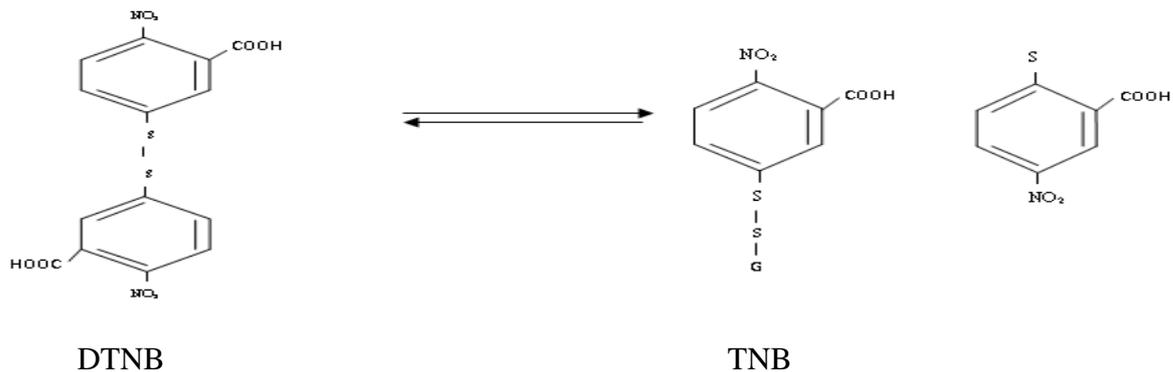


Figure 14: Réaction d'Ellman Acide thionitro-benzoïque (TNB)

II.2.2. 2.Méthode de dosage

- A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) des reins nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 10% puis centrifugé à 2000 tours / min pendant 5 minutes. Ensuite, à 1.7 ml du tampon phosphate 0.1 M, pH : 8 nous avons additionné 0.2 ml de surnageant et 0.1 ml du réactif d'Ellman 0.1M.
- La lecture de la densité optique est effectuée après 5 minutes à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 10%. Les concentrations du GSH dans l'échantillon sont exprimées en $\mu\text{m} / \text{g}$ de tissu. Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du GSH dans les mêmes conditions.

II.2.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique

- L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode de Aebi, 1984.
- La méthode utilisée est basée sur la propriété de la catalase à dégrader le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (Aebi, 1984). On effectue une lecture continue du changement d'absorbance à 240nm chaque minute dans un intervalle de temps de 2 minutes.

II.2.3. 1.Principe

Le principe repose sur la disparition de l'H₂O₂ à 25°C par la présence de la source enzymatique dans la fraction cytosolique.

II.2.3. 2.Méthode de dosage

La méthode utilisée est basée sur la propriété de la catalase à dégrader le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (Aebi, 1984). On effectue une lecture continue du changement d'absorbance à 240nm chaque minute dans un intervalle de temps de 2 minutes.

II.2.3. 3.Calcul

L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/mg de protéine de reins.

$$K = \frac{2.303}{T} \times \log \frac{A_1}{A_2}$$

- K : Constant de vitesse de la réaction
- T : Intervalle de temps
- A₁ : Absorbance dans le temps zéro
- A₂ : Absorbance après une minute

L'activité de l'enzyme est calculée selon l'équation suivante :

$$U / mg = \frac{K}{n}$$

n: mg de protéines en mg présentent dans le volume de l'échantillon utilisé.

UI/mg de Pro : μ mole d'H₂O₂ consommé/min/mg de protéine

III. Evaluation statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le logiciel *Graph Pad Prism 6*. Les valeurs du groupe Témoin et celles des groupes traités par l'extrait Nbutanolique de la *Genista sp* sont analysées par one-way analysis of variance (ANOVA) suivi par Student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types pour 3 rats dans chaque groupe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3 : Différence non significative P > 0.05 ; *P < 0.05 ; ** P < 0.01.

SECTION III

Résultats

I. L'effet néphroprotecteur de l'extrait n-butanolique de *Genista sp.* Sur la fonction rénale

Le tableau 4 représente l'influence d'un traitement de 10 jours par l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur les taux sériques de l'urée et la créatinine chez des rats atteints de la néphronoxité par la gentamicine.

Tableau 4 : L'effet protecteur de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur la fonction rénale altérée par la gentamicine

Groupes / Paramètres	Urée (mg / dL)	Créatinine (mg / dL)
Control	21,17 ±1,86	0,44±0,071
Gentamicine	173,47 ±4,93**	3,22±0,47**
Gentamicine + <i>Genista</i>	61,297±4,379** (73,65 %)	1,4±0,144 ** (65,25 %)

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type, n = 3.

NS : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'administration journalière de la gentamicine (80 mg / Kg) a provoqué une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) dans la concentration de l'urée sérique par rapport au témoin. Cependant un traitement de 10 jours par l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* a diminué significativement ($p < 0.01$) l'urémie (73,65 %). En effet, ce taux reste quand même supérieur à celui du groupe sain témoins.

D'autre part, La néphrotoxicité induite par la gentamicine se manifeste également par une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) de la créatinémie dont le taux a diminué significativement ($p < 0.01$) (65,25 %) en traitant les rats par l'extrait n-butanolique de *Genista sp*. (200 mg / Kg).

II. L'EFFET DE LA *Genista sp* SUR LES PARAMETRES DU STRESS OXYDANT

II.1. Variation des concentrations en molonydialdéhyde (MDA)

Les concentrations en MDA ont été déterminées sur des fractions cytosoliques des reins.

La figure 15 représente la variation du taux rénal en MDA chez des rats traités quotidiennement avec la gentamicine et des rats traités avec la gentamicine plus l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* par rapport aux témoins.

Nous avons constaté que chez les rats traités par la gentamicine, la néphrotoxicité provoquée est associée à une peroxydation lipidique exprimée par l'augmentation du taux du MDA au niveau rénal. Par contre un traitement de 10 jours par l'extrait de la *Genista sp* a baissé le taux du MDA de 77,13 %. En effet, ces taux restent légèrement supérieurs à ceux des rats sains témoins.

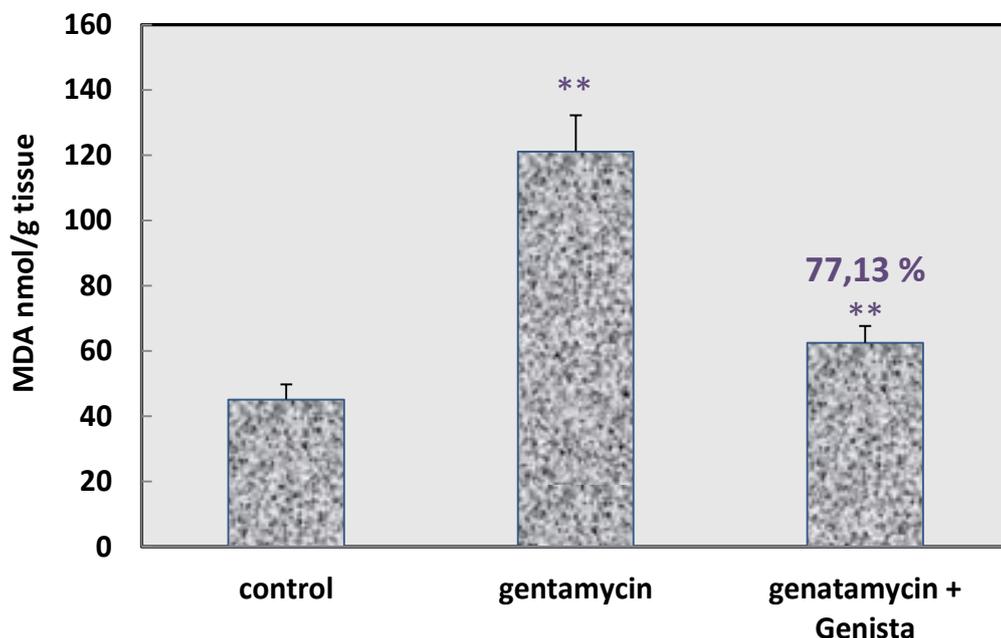


Figure 15 : Effet de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur le taux du MDA

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3

NS : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

II.2. Variation le taux rénal en glutathion réduit GSH

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement 10 jours par l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur le taux tissulaire du GSH sont rassemblés dans la figure 16.

Chez les rats traités par la gentamicine, nous avons constaté une diminution significative du taux du GSH rénal par rapport à celui enregistré chez les témoins sains ($P < 0.01$).

Par contre, la déplétion du glutathion réduit (GSH) rénal causée par la gentamicine a été restaurée par l'administration de par l'extrait n-butanolique de *Genista sp* pendant 10 jours à la dose quotidienne de 200 mg/kg où nous avons constaté une augmentation significative 55.13 % ($P < 0.01$).

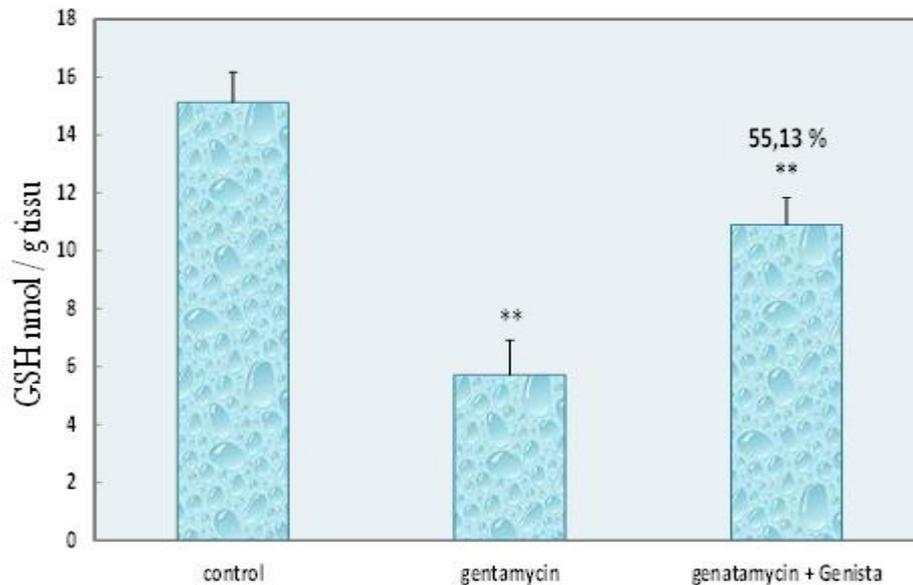


Figure 16 : Influence de l'administration de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur la concentration rénale en GSH

NS : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 3$.

II.3. Activité de la catalase (CAT) hépatique et rénale

La figure 17 représente les résultats de l'influence d'un traitement de 10 par l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur l'activité de la CAT dans les reins des rats.

Nous avons constaté une réduction significative ($P < 0.01$) de l'activité de la CAT au niveau des reins chez les rats traités par la gentamicine par rapport à celles des rats sains témoins. Par ailleurs, l'administration de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* (200 mg / Kg) a permis une augmentation hautement significative de 65.75% de l'activité de la catalase cytosolique réduite par l'administration de la gentamicine.

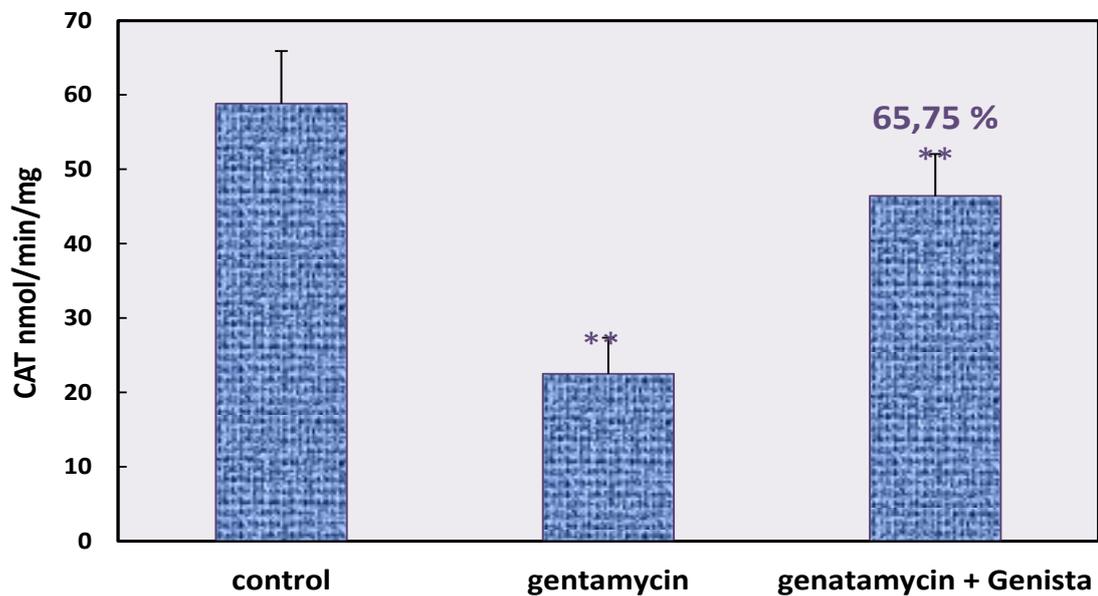


Figure 17 : L'effet de l'extrait n-butanolique de *Genista sp* sur l'activité de la CAT

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3.

NS: Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

SECTION IV

Discussion

Discussion

Les néphropathies médicamenteuses sont généralement des atteintes rénales aiguës qui ne persistent que le temps du traitement. Cependant, certaines évoluent vers l'atteinte rénale chronique et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale (*Gueguen et al., 2012*).

La fréquence de l'atteinte rénale médicamenteuse est difficile à évaluer. Elle est estimée à 16 % dans une étude portant sur des patients admis à l'hôpital et à 19 % dans une étude portant sur des patients en soins intensifs (*Karie et al., 2010*).

La gentamicine (aminoside) est un antibiotique bactéricide dont l'activité est concentration-dépendante, c'est-à-dire dont l'efficacité (vitesse de bactéricidie) est directement corrélée aux concentrations sériques (*Rougier et al., 2003*).

Il a été estimé que jusqu'à 30% des patients traités avec la gentamicine pour plus de 7 jours montrent des signes d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité de la gentamicine a été étudiée dans plusieurs modèles expérimentaux tels que les lapins, les souris et les rats (*Ali et al., 2011*). Différents chercheurs ont utilisé des doses différentes, comprise entre 8 et 80 mg / kg / jour pour produire des lésions rénales (*Chakrabarty & Thawani, 2011*). Toutefois, ces effets toxiques ne sont associées, que si le médicament est pris de cinq à dix fois avec des doses normales (*Tanaka et al., 2012 ; Dubey et al., 1983*).

Dans une tentative de protéger ou inverser les dommages rénaux provoqués par la gentamicine, Plusieurs stratégies et divers agents ont été utilisés en même temps que l'antibiotique, avec divers degrés de succès. Mais à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique avec une protection fiable contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine (*Ali et al., 2011*).

Par ailleurs, plusieurs études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont été publiées sur l'implication des mitochondries rénales dans la néphrotoxicité de la gentamicine et le rôle des molécules à pouvoir antioxydants des plantes médicinales et des flavonoïdes, soit dans l'atténuation soit dans la prévention de cette néphrotoxicité (*Ali et al., 2011*).

Les études littéraires sur le genre *Genista sp* ont révélé la présence de plusieurs molécules connues par leurs capacités antioxydantes tels la génistéine, l'isopruneatine, la toxifoline, l'orobol, ainsi que plusieurs autres composés phénoliques (*Pistelli, 1998 ; Pistelli et al., 2000 ; Noccioli, 2011*).

A partir de ces données, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Etudier l'effet néphroprotecteur de l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* des rats atteints d'une néphrotoxicité par administration de la gentamicine par mesure de l'urée et la créatinine sanguine.
- Evaluer le pouvoir antioxydant de l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* et de sa capacité de protéger les tissus rénaux des dommages tissulaires qui peuvent être causés par la production excessive des espèces réactives de l'oxygène et des produits de peroxydation lipidiques après un traitement par la gentamicine par mesure du taux du malonyldialdéhyde (MDA) du Glutathion réduit (GSH) de l'activité de la catalase (CAT) rénal.

La gentamicine induit une néphrotoxicité caractérisée par l'élévation des marqueurs biochimiques ; créatinine et urée, cependant, elle est structurellement associée à une atrophie glomérulaire, nécrose tubulaire et la fibrose et œdème périvasculaire, l'inflammation et la congestion glomérulaire (*Al-Shabanah, 2010 ; Soliman et al., 2007*). Ces caractéristiques sont associées à une atteinte rénale.

Dans notre étude, on a constaté que l'administration quotidienne de la gentamicine à une dose de 80 mg / kg pendant une période de 10 jours a provoqué une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) dans la concentration de la créatinine et de l'urée plasmatique, chez le groupe des rats traités avec la GM comparativement au groupe témoin.

En outre, la concentration de la créatinine plasmatique est un indicateur plus puissant que l'urée dans les premières phases de la maladie rénale (*Gilbert et al., 1989*). Cependant, l'élévation significative de l'urée et de la créatinine dans le groupe des rats traités avec la gentamicine représente un indicateur de la nécrose tubulaire sévère (*Yoshikawa et al., 2006*).

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par *Yaman & Balikci, (2009)* qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche *Wistar albinos*, l'injection de la gentamicine à une dose de 100 mg / kg provoquait une augmentation du taux de la créatinine et de l'urée plasmatique et ils ont indiqué que ces conditions sont dues à une lésion du parenchyme rénale. De même, Selon *Gilbert et al. (1989)* ont eux aussi enregistré des résultats similaires et suggèrent que l'augmentation des taux sériques de l'urée et de la créatinine chez le groupe témoin peut être expliquée par le fait que la capacité du rein à filtrer la créatinine est réduite

pendant le dysfonctionnement rénal en raison de diminution du taux de la filtration glomérulaire provoquée par la gentamicine. Ainsi, l'augmentation du taux de la créatinine sérique est une indication d'un dysfonctionnement rénal (*Perrrone et al., 1992*).

Dans notre étude, nous avons constaté que l'administration orale de l'extrait n-butanolique de la *Genista* à une dose journalière de 200mg/kg a permis de protéger les rats contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine, encore mieux, elle a même permis de diminuer d'une manière significative ($p < 0.01$) le taux sérique de l'urée (73,65 %) et de la créatinine (65,25 %) par rapport aux témoins traité par la gentamicine .

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par *Raju et al. (2011)*, qui ont constaté que l'administration orale de l'extrait de la plante *Tecoma stans*, une plante dont les composés peuvent être semblable avec ceux de la *Genista*, a une dose de 300 mg / kg a provoqué une diminution significative ($P > 0.01$) de la concentration de l'urée et de la créatinine plasmatique et qui ont suggéré que cet effet est dû probablement à son puissant effet antioxydant.

Le stress oxydatif est l'un des facteurs conduisant à l'initiation de processus pathologiques rénales telles que l'insuffisance rénale aiguë ou progressive, néphrite tubulo-interstitielle, la glomérulonéphrite, la néphropathie obstructive et l'hypertrophie tubulaire (*Galle, 2001*). Le stress oxydatif accru pourrait être dû à l'action exogène de produits chimiques toxiques et les effets secondaires des médicaments (*De Zwart et al., 1999*).

Plusieurs études ont documenté l'importance des métabolites réactifs de l'oxygène (ROM) dans la gentamicine induisant des lésions rénales (*Nitha & Janardhanan, 2008*). La néphrotoxicité des médicaments est généralement associée à leur accumulation dans le cortex rénal, ça dépend de leur affinité aux reins et à la cinétique du processus de piégeage du médicament (*Noorani et al., 2011*).

Dans notre étude, on a enregistré une augmentation hautement significative ($P < 0.05$) du taux de MDA chez le groupe des rats injectés par la gentamicine comparativement au groupe des rats sains témoins.

Ces résultats viennent donc pour confirmer les premières conclusions d' *Karahan et al. (2005)* qui ont suggérés que le taux de MDA a été élevé d'une manière significative ($p < 0.05$) après un traitement de 6 jours avec la gentamicine a une dose de 100 mg / kg.

Cette augmentation peut probablement être le résultat de l'augmentation des ROS qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique (Battacharya *et al.*, 1997). 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. Ces produits de la peroxydation lipidique sont nocifs pour les cellules de l'organisme et sont associés à des dommages des reins ainsi que plusieurs autres dommages tissulaires (Kakkar *et al.*, 1998).

Les résultats obtenus dans notre étude ont révélé que l'administration de l'extrait n-butanolique du *Genista* à une dose de 200 mg / kg a permis de réduire d'une manière hautement significative ($P < 0.01$) la concentration rénale en MDA (77.13 %) dans le groupe des rats administrés par la GS par rapport à celui des témoins.

Nos résultats concordent avec plusieurs d'autres études comme celle publiée par Paoulomi *et al.* (2012) qui ont constaté que, chez des rats traités par la gentamicine, une supplémentation par un extrait aqueux de *Aloebar badensis* provoque une diminution hautement significative du taux rénal en MDA.

Ces résultats suggèrent que l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* a pu protéger les tissus rénaux contre le stress oxydant et l'action cytotoxique induite par la gentamicine, donc il a pu améliorer la néphrotoxicité par inhibition de la peroxydation lipidique. La présence des flavonoïdes pourrait être responsable de la protection antioxydante et de l'activité néphroprotectrice.

Les résultats de notre criblage phytochimique sont en accord avec plusieurs rapports publiés sur un type de plante *C. medica*, qui ont montré la présence de plusieurs flavonoïdes. Il est suggéré que l'activité de la protection rénale de l'extrait de *C. medica* pourrait être due à ses propriétés antioxydantes. La présence de flavonoïdes pourrait être responsable de la protection antioxydante et de l'activité néphroprotectrice (Fouad *et al.*, 2014 ; Hermenean *et al.*, 2013).

En plus de l'augmentation du taux de MDA, on a marqué une diminution significative ($P < 0.05$) du taux de GSH et de la catalase chez le groupe des rats injectés par la gentamicine comparativement au groupe des rats sains témoins.

Loven et al (1986) suggèrent que la diminution de la concentration du GSH dans les cellules peut être due d'une part à un accroissement de son utilisation par les cellules, et d'autre part à une diminution de la synthèse du GSH ou une augmentation de sa dégradation au cours du stress oxydant.

On outre, notre étude révèle qu'un traitement de 10 jours par l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* (200 mg / kg) a permis d'augmenter d'une manière significative la concentration du GSH dans les reins (65.75 %) chez les rats traités par rapport aux rats témoins traités par la gentamicine.

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par *Ajith et al (2008)* qui ont montré que l'élévation du taux de GSH est due au mécanisme protecteur qui pourraient fournir des réactions de détoxification dans le rein.

La gentamicine provoque la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes dans les reins (*Karahan et al., 2005 ; Ajith et al., 2008*).

De nombreuses études ont rapporté que l'activité de la CAT diminue lors d'un traitement par la gentamicine. Cette condition est adéquate avec nos résultats où on a constaté une baisse significative de l'activité de la CAT chez les rats traités par la gentamicine par rapport aux sains témoins.

Ajith et al., (2008) ont trouvés une diminution l'activité de la catalase au niveau des reins après un traitement des rat par la gentamicine. Donc, la diminution de l'activité de la CAT pourrait être résultat de l'inactivation de l'enzyme par l'anion superoxyde.

Dans notre étude on a constaté qu'un traitement de 10 jours par l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* (200 mg / kg) a provoqué une augmentation significative de l'activité de la CAT dans les reins (65.75%) par rapport aux rats traités uniquement par la gentamicine.

L'augmentation de l'activité de la CAT laisse penser que cette défense oxydante pourrait être réactivée par des principes actifs présents dans l'extrait, qui ont pu provoquer une augmentation de la capacité de détoxification par l'amélioration de la capture des radicaux libres.

Les résultats de l'activité de la CAT et de la concentration du GSH et du MDA montrent clairement que l'extrait n-butanolique de la *Genista sp* possède une activité de

capture des radicaux libres très efficace, cela pourrait exercer une action bénéfique contre les altérations pathologiques causées par les radicaux libres.

En conclusion, la néphrotoxicité induite par la GM peut être liée à des dommages oxydatifs. La co-administration du *Genista* a diminué les effets toxiques de la GM à la fois en inhibant la formation de radicaux libres et la restauration des systèmes antioxydants. D'autres enquêtes sur le mécanisme d'action du *Genista* sont nécessaires et peuvent avoir un impact considérable sur les futurs traitements cliniques de patients souffrant d'insuffisance rénale.

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion et perspectives

L'étude des paramètres associés à la néphrotoxicité est une étude très vaste et multifactorielle. Plusieurs facteurs interviennent dans la progression de cette pathologie qui représente la première cause de l'insuffisance rénale dans le monde.

Les plantes médicinales sont la source de la majorité des antioxydants naturels et elles restent encore sous exploitées dans le domaine médicale et l'industrie pharmaceutique. Sachant que les antioxydants jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies, le développement de nouveaux médicaments à base d'antioxydants d'origine naturelle doit être à l'ordre de jour.

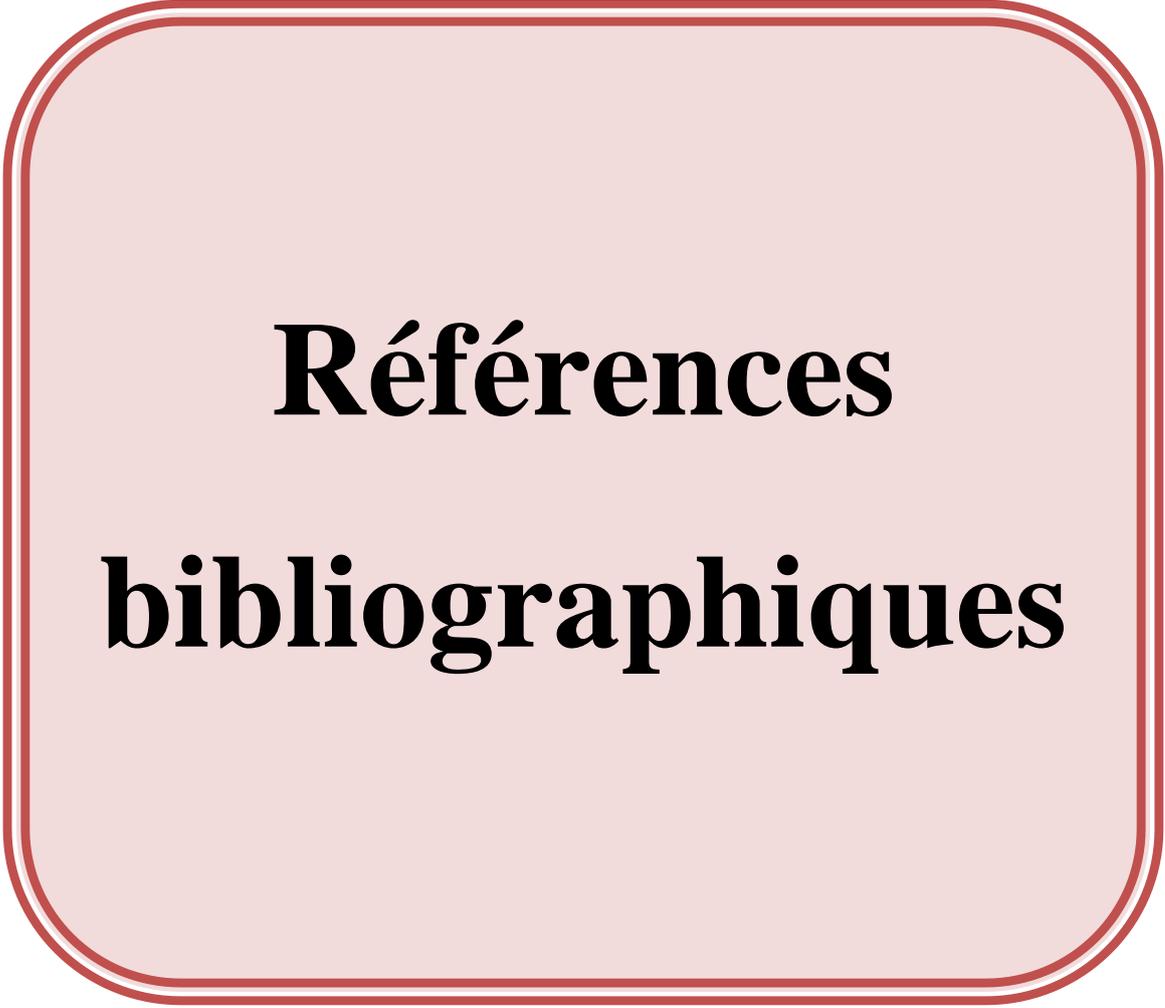
Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité néphroprotectrice et anti oxydante de l'extrait n-butanolique de la plante *Genista sp* suite à une néphrotoxicité induite par la gentamicine chez des rats de type wistar albinos.

L'administration intra-péritonéale de la gentamicine (80 mg / kg) pendant 10 jours a provoqué une perturbation des paramètres de l'atteinte de la fonction rénale chez les rats. Cette perturbation est associée à une altération des reins. De plus, le statut antioxydant a été affecté, suggérant ainsi que la gentamicine altère le système antioxydant au niveau rénal ce qui génère un état de stress oxydant.

L'administration de la *Genista sp* en concomitance avec la gentamicine a fait diminuer le niveau de la toxicité, en modulant les niveaux des biomarqueurs de stress oxydant, et en régulant l'activité des enzymes antioxydantes (diminution de la concentration du MDA, élévation du taux du glutathion réduit (GSH), et de l'activité de la catalase (CAT) dans les reins). Cette combinaison a aussi révélé une amélioration du taux de la créatinine et de l'urée sérique.

Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence l'action protectrice du *Genista* et sa capacité à moduler les effets toxiques causés par la gentamicine.

Cette recherche nécessite d'autres études approfondies pour mieux se concentrer sur les effets révélés. Il serait souhaitable de développer cette étude en mesurant d'autres paramètres du statut antioxydant (SOD, Vitamine E, glutathion-S-transférase,...etc). Il serait intéressant aussi de déterminer la distribution et la concentration de la gentamicine dans le sang, les urines et quelques organes cibles. Des études à l'échelle moléculaire sont nécessaires pour déterminer d'une part les composés actifs du *Genista*, et d'autre part le mécanisme par lequel ces composés accomplissent leur rôle.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

- **Abdel-Naim A.B, Abdel-Wahab M.H, Attia F.F (1999).** Protective effect of vitamin e and probucol against gentamicin nephrotoxicity. *Pharmacological Research*, **40** : 183–187.
- **Abdel-Naim A.B, Abdel-Wahab M.H, Attia F.F (1999).** Protective effect of vitamin e and probucol against gentamicin nephrotoxicity. *Pharmacological Research*, **40** : 183–187.
- **Adams M, Berset C, Kessler M, Hamburger M (2009).** Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders. A survey of European herbals from the 16th and 17th century. *Journal of Ethnopharmacology*, **121** : 343-359.
- **Ali B.H, Bashir A.K (1996).** Effect of superoxide dismutase on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *General Pharmacology*, **27** : 349–353.
- **Ali B. H (2003).** The effect of *Nigella sativa* oil on gentamicin nephrotoxicity in rats.
- **Ali B. H, Bashir A. A, Tanira M (1995).** The effect of thyroxine or carbimazole treatment on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Human Exp. Toxicol.* **14** : 13-17.
- **Ali B.H, Mousa H.M (2001).** Effect of dimethyl sulfoxide on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Human and Experimental Toxicology*, **20** : 199–203.
- **Ali, B.H (1995).** Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: some recent research. *General Pharmacology*, **26** : 1477–1487.
- **Amet S, Zimmer-Rapuch (2010).** Toxicité rénale des produits de contraste chez le patient insuffisant rénal Quelles options en pratique ? *Onko*, **2** : 209–216.
- aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicol. App. Pharmac.* **78** : 386-394.
- and prognostic implications. *Scand J Clin Lab Invest*, **241** : 95-98.
- **Aran J.M , Chappert C, Dulon D, Erre J.P, Aurousseau C (1995).** Uptake of amikacin by hair cells of the guinea pig cochlea and vestibule and ototoxicity: comparison with gentamicin. *Hear. Res.*, **82** :179–183.
- **Arriba G, Barrio V, Hernando L, López-Novoa J.M, Rodríguez-Puyol D (1987).** Changes in glomerular cross-sectional area induced by platelet activating factor. *Nephrol. Dial. Transplant*, **2** : 123–127.
- **Assael B. M, Chiabrando C, Gagliardi L, Nosedà A, Bamonte, Salmona M (1985).** Prostaglandins and
- **Bagnis C, Deray G, Dubois M, Pirotzky E, Jacquiaud C, Baghos W, Aupetit B, Braquet P, Jacobs C (1996).** Prevention of cyclosporine nephrotoxicity with a platelet-activating factor (PAF) antagonist. *Nephrol. Dial. Transplant*, **11** : 507–513.

- **Balakumar P, Chakkarwar VA, Kumar V, Jain A, Reddy J, Singh M (2008).** Experimental models for nephropathy. *J Renin Angiotens Aldos Syst*, **9**: 189–95.
- **Bare Brenda, Smeltzer Suzanne, Sholtis Brunner Lillian, Suddarth Doris Smith (2011).** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice. 5^{ème} édition. Édition De boek. Bruxelles. P 1647.
- **Barrouillet M.P, Potier M, Cambar J (1999).** Cadmium nephrotoxicity assessed in isolated rat glomeruli and cultured mesangial cells: evidence for contraction of glomerular cells. *Exp. Nephrol*, **7** : 251–258.
- **Battacharya SK, Satyan KS, Ghosal S (1997).** Antioxidant activity of glycowithanolides from *Withania somnifera*. *Indian Journal of Experimental Biology*, **35** : 236 - 239.
- **Baudin Bruno(2013).** L'exploration du rein en 2013. *Revue francophone des laboratoires*. P 39–53.
- **Baylis C (1980).** The mechanism of the decline in glomerular filtration rate in gentamicin induced acute renal failure in the rat. *J. Antimicrob. Chemother.* **6** : 381–386.
- **Beaudeau Jean-Louis, Durand Geneviève (2008).** Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives. 2^{ème} édition. Edition Lavoisier. P 2.48.
- **Bennett W. A, Wood C. A, Kohlhepp S. J, Kohnen P. W, Houghton D. C, Gilbert D. N (1988).** Experimental gentamicin nephrotoxicity can he prevented by polyaspartic acid. *Kidney Inter.* **33** : 353.
- **Bennett WM (1997).** Drug nephrotoxicity: an overview. *Renal failure*, **19**: 221-4.
- **Bennett WM, Elzinger LW, Porter GA (1991).** Tubulo-interstitial disease and toxic nephropathy. In: Brenner BM, Rector JRFC, editors. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company. P 1451-1495.
- **Berns J.S, Cohen R.M, Stumacher R.J, et al (1991).** Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections *J Am Soc Nephrol*, **1** : 1061–1080.
- **Bledsoe G, Crickman S, Mao J, Xia CF, Murakami H, Chao L, et al (2006).** Kallikrein/kinin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity by inhibition of inflammation and apoptosis. *Nephrol Dial Transplant*, **21**: 624–33.
- **Bommas-Ebert Ulrike, Teubner Philip, Voss Reiner (2008).** Cours d'anatomie. Edition De boeck. Bruxelles. P 288.
- **Bossuyt. X, Boeynaems J.-M (2001).** Repères en diagnostic de laboratoire. Édition Garent. Belgique. P 145.
- **Boubchir. M. A (2002).** Abrégé en néphrologie. 1^{ère} édition. Edition El Amel. P 21.

- **Brooker Christine (2001)**. Le corps humain: Étude, structure et fonction. 2^{ème} édition. Édition De boek. Bruxelles. P 340.
- **Bruneton J (1999)**. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition, éditeur Technique et Documentation, Paris.
- **Buss W. C, Piatt M. K (1985)**. Gentamicin administration *in vivo* reduces protein synthesis in microsomes subsequently isolated from rat kidneys but not from brains. *Antimicro. Agent Chemother.* **15** : 715-721.
- **Bustany P, Chaumet-Riffaud Ph. D (1993)**. Internat, nouveau programme pharmacologie. P 94.
- **Buyse S (2005)**. Maladies et Grands syndromes (DCEM - Epreuves Classantes Nationales). Édition ESTEM. P 700.
- **Buyukafsar K, Yazar A, Dusmez D, Ozturk H, Polat, G, Levent A (2001)**. Effect of trapidil, an antiplatelet and vasodialtor agent on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacological*
- **Camussi G, Biancone L, Iorio E.L, Silvestro L, Da Col R, Capasso C, Rossano F, Servillo L, Balestrieri, C, Tufano M.A (1992)**. Porins and lipopolysaccharide stimulate platelet activating factor synthesis by human mesangial cells. *Kidney Int*, **42** : 1309–1318.
- **Chan M. K. Chan K. W, Ng W. L (1991)**. Amelioration of gentamicin nephrotoxicity by phospholipids. *Nephro. Dial, Transplant* **6** : 608-614.
- **Chanvallon C, Blanchemaison P, Cance-Sanchez B (1994)**. Les flavonoïdes. *Act Med Angiologie*, **12**: 3846-50.
- **Chartier Éric (2002)**. Urologie. Edition ESTEM. 4^{ème} édition. P 10.
- *Chemistry*, **277** : 618–622.
- **Chertow G, Lazarus J, Christiansen C, Cook E.F, Hammermeister K.E, Grover F, et al (1997)**. Preoperative renal risk stratification *Circulation*, **95** : 878–884.
- **Chew Y-L, Goh J-K, Lim Y-Y (2009)**. Assessment of in vitro antioxydant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from leguminoseae family in penisular malaysia. *Food chem*, **116** : 13-18.
- **Cheyron. D, Terzi. N, Charbonneau. P (2008)**. Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë. *Réanimation*, **17** : 775–782.
- **Cittanova-Pansard M.L, Jacob L (2007)**. Insuffisances rénales aiguës toxiques (dont la chimiothérapie). *L'insuffisance rénale aigue*. Springer. Paris, Springer: 177-196.

- **Claessens Yann-Erick, Patrick Ray (2012).** Les Biomarqueurs en médecine d'urgence: Des données biologiques au lit du malade. Edition Spinger. Paris. P 1.
- Clin Chim acta, **346** : 107-118.
- **Colette N, Bernier J.L, Henichart J.P, Catteau J.P, Gaydou E.M, Wallt J.C (1992).** Scavenger and antioxydant properties of ten synthetic Flavones. Free Radical Biology and Medecine, **13** : 211-219
- **Cronin R. E, Newman J. A (1985).** Protective effect of thyroxine but not parathyroidectomy on gentamicin nephrotoxicity. *Amer. J. Physiol.* **248** : 332-339.
- **Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, et al (2002).** A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol, **450**: 67–76.
- **Dai, C.F, Mangiardi D, Cotanche D.A, Steyger P.S (2006).** Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells in vivo. Hear. Res, **213** : 64–78.
- **Dezwart L.L, Meerman J.H.N, Commandeur J.N.M, Vermeulin N.P.E (1999).** Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free Radic. Biol. Med, **26** : 202-226.
- **Di Carlo G, Mascolo N, Izzo A.A, Capasso F (1999).** Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Review. Life Sci, **65**: 337-53.
- **Di Carlo G, Mascolo N, Izzo A.A, Capasso F (1999).** Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Review. Life Sci, **65**: 337-53.
- **Eibi G, Wagner H (1991).** A new method for the in Vivo Screening of inhibitors of Angiotensin converting Enzyme (ACE), Using the chromophore Labeled Substrate Dansyltriglycine, Planta Medica. **57** : 137-141.
- **Elqaj M, Ahami A, Belgaydi D (2007).** La phytothérapie comme alternative à la resistance des parasites intestinaux aux antiparasites. Journée scientifique ressources naturelles et antibiotiques. Maroc.
- **Elsohly H.N, Joshi A.S, Nimrod A.C, Walker L.A, Clark A.M (2001).** Antifungal Chalcones fom Maclura tinctoria, Planta Med, **67** : 87-89.
- **Emin J.A, Oliveira A.B, Lapa A.J (1994).** Pharmacological Evaluation of the anti-Inflammatory activity of Citrus Bioflavonoids, Hesperidin, and the isoflavonoids, Duartin and Claussequinone in rats and mice, J. Pharm. Pharmacol, **46** : 118-122.
- **Faller Adolf, Sprumont Pierre, Schünke Michael (2004).** Le corps humain.5^{ème} édition. Édition De boek. Bruxelles. P 345.
- **Faller Adolf, Sprumont Pierre, Schünke Michael (2004).** Le corps humain.5^{ème} édition. Édition De boek. Bruxelles. P 345.

- **Farnsworth N.R, Akerele O, Bingel A, Soejarto D.D, Guo Z (1986).** Places des plantes médicinales dans thérapeutiques. Bulletin de l'organisation mondiale de la santé, **64(2)** : 159-164.
- **Fawcett Don.W, Jensch Ronald.P (2002).** Histologie l'essentiel. Édition Maloine. France. P 382, 383.
- **Fernandez-Repollet E, Fantauzzi R (1994).** Effects of gentamicin on glomerular renin release *RenalFailure* **16** : 71-89.
- **Floege J, Johnsson RJ, Feehally J. Mosby (2010).** Comprehensive clinical nephrology. Edition Elsevier. 4^e édition. P 121.
- **Florian C (2011).** L'insuffisance rénale chronique a la dialyse rôle du pharmacien dofficine dans l'accompagnement du patient dialysé. Université joseph fourier faculté de pharmacie de Grenoble.
- **Forge A, Li. L (2000).** Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear. Res*, **139** : 97–115.
- **Fortin Thomas, Descroix Vianney, Fricain Jean-Christophe (2014).** Analyses biologiques d'intérêt en odontologie : prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuse buccale. Edition CdP.
- **Fourcade Olivier, Geeraerts Thomas, Minville Vincent, Samii Kamran (2014).** Traité d'anesthésie et de réanimation. 4^{ème} édition. Edition Lavoisier. Paris. P 47, 49.
- **Fukuda Y, Malmborg A. S, Aperia A (1991).** Gentamicin inhibition of Na-K-ATPase in rat kidney cells. *Acta Physiol. Scand.* **141** : 27-34.
- **Gal Morgane Le, Jeanguiot Nicole (2010).** Comprendre une situation clinique par l'anatomie-physiologie. Edition ESTEM. Paris. P 116.
- **Galle J (2001).** Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, **16** : 2135-2137.
- **Ganong William (2003).** Physiologie médicale. 2^{ème} édition. Edition De boek. P 427.
- **Geleilete TJ, Melo GC, Costa RS, Volpini RA, Soares TJ, Coimbra TM (2002).** Role of myofibroblasts, macrophages, transforming growth factor-beta endothelin, angiotensin-II, and fibronectin in the progression of tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. *J Nephrol* , **15**: 633–42.
- **Georges Hennen (1996).** Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne. Édition De boek. Bruxelles. P 550.
- **Georgia Barlovatz -Meimon, Xavier Ronot (2014).** Culture des cellules animales. Édition Lavoisier. 3^{ème} édition. Paris. P461.

- **Gilbert D.N, Wood C.A, Kohlepp P.W, Houghton D.C, Finkbeiner H.C, Lindsley J (1989).** Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Infect. Dis.*, **159**: 945–953.
- **Girardi G, Elias M.M (1998).** Verapamil protection against mercuric chloride induced renal glomerular injury in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **152** :360–365.
- **Girton R.A, Sundin D.P, Rosenberg M.E (2002).** Clusterin protects renal tubular epithelial cells from gentamicin-mediated cytotoxicity. *American Journal of Physiology (Renal Physiol)*, **282** : 703–709.
- **Godin R.D (2010).** La filtration glomérulaire et sa régulation, physiologie rénale. Université Joseph fourier.Grenoble France. www.meditice-grenoble.fr. Février 2011.
- **Gordon H.M (1996).** Dietary Antioxydants in Disease Prevention. *Natural Product Reports.* P 265-273.
- **Guarrera P. M, Leporatti M. L (2007).** Ethnobotanical remarks on Central and Southern Italy. *Journal of Ethnobiology. Ethnomedicine*, **3** : 23.
- **Guder WG, Hofman W (2008).** Clinical role of urinary low molecular weight proteins : their diagnostic
- **Gueguen Yann, Caroline Rouas, François A. Leblond (2012).** Les biomarqueurs d'atteintes rénale. *Néphrologie & thérapeutique*, **8** : 146–155.
- **Gueguen Yann, Caroline Rouas, François A. Leblond (2012).** Les biomarqueurs d'atteintes rénale. *Néphrologie & thérapeutique*, **8** : 146–155.
- **Guénard Hervé, Bernard Bioulac, Michel R.Boisseau, Francois Carré, Jacques Demotes-Mainard, Philippe Devillier, Jacques Hanoune , Alain Harf, Jezn-René Lacour, Yvon Lamour, Richard Le Nour, Bernard Lévy, Roger Marthan, Francois Mion, Michel Paillard, Bernard Swynghedauw, Pierre Varéne, Jean-Didier Vincent (2001).** *Physiologie humaine. 3^{ème} édition. Édition Pradel.* P : 267.
- **Gutteridg J.M.L, Halliwell B (1994).** Antioxidants in nutrition, Health and Disease. Oxford University Press. Oxford.
- **Habib G.S, Saliba W, Nashashibi M, et al (2006).** Penicillamine and nephrotic syndrome *Eur J Intern Med*, **7** : 343–348.
- **Harbone J.B, Williams C.A (1992).** The flavonoids advances in research since 1986. ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall. Ltd. P 303.
- **Harboune J.B (1989).** General procedured and measurement of total phenolics. In J.B. Harboune (ed). *methods in plants biochemistry : london academic press.* Volume phenolics (1-28).

- **Haschek W. M, Wallig M. A, Rousseaux C (2010).** Clinical pathology. Fundamentals of toxicologic pathology (second edition). Elsevier. London, Elsevier: 43-65.
- **Hawkins N.J, Wakefield D, Charlesworth J.A (1990).** The role of mesangial cells in glomerular pathology. *Pathology*, **22**: 24–32.
- **Heath John W, Richard Paul Wheater, Stevens Alan, Young Barbara (2006).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. Édition De boeck. Bruxelles. P 315.
- **Heller W, Forkmann G (1993).** The flavonoids. Advances in research since 1986. In Harborne JB. Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology. Ed. Chapman & Hall, London. P 399-425.
- **Hennen Georges (1996).** Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne. Édition De boek. Bruxelles. P 550.
- **Herget- Rosent S, Poppen D, Husing J, et al (2004).** Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem*, **50** : 552-558.
- **Hertog M. G. L, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Busina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic B. S, Toshima H, Feskens E. J. M, Hollman P. C. H. Katan M (1993).** Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries study. *Arch Intern Med*, **155** : 381- 386.
- **Hishida A, NaKajima T, Yamada M, Kato A, Honda N (1994).** Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin mediated nephropathy. *Renal Failure* **16** : 109-116.
- **Houghton D. C, Lee D. Gilbert D. N, Bennett W. M (1986).** Chronic gentamicin nephrotoxicity. Continued tubular injury with preserved glomerular filtration function. *Amer. J. Path.* **123** : 183-194.
- **Isern P, Masoon M, Restellini JP, Ybert E, De Laage de Meux A , Moulard F Zha E, De la roque O, Vican P, Deelesalle –Féat T, Biaujeaud M, Ringuet J, Bloth J, Botrel A (2001).** Larousse des plantes medicinales identification, préparation, soin. Ed larousse. P 10-12.
- **Jean L.B., Geneviève (2008).** Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives. Edition Lavoisier. 2^{ème} édition. Paris. P 25.
- **John R, Herzenberg A. M (2009).** Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* **62(6)**: 505- 15.
- **Jungers P, Joly D, Man N. K, Legendre C (2011).** L'insuffisance rénale chronique (prévention et traitement). Edition Lavoisier. 4^{ème} édition. Paris. P1.

- **Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J (1998)**. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *J Clin Sci*, **94** : 623 - 32.
- **Kaloyanides G. J, Pastoriza-Munoz E (1980)**. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney. Inter.* **18** : 571-582.
- **Kaneko J. J, Harvey J.W, Bruss M. L, Turk J. R, Casteel S. W (1997)**. Clinical Biochemistry in toxicology. Clinical biochemistry of domestic animals (fifth edition) A. Press. San Diego, A. Press: 829-843.
- **Karahan I, Atessahin A, Yilmaz S, Ceribasi AO, Sakin F (2005)**. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*, **215**: 198–204.
- **Kellum J.A, Johnson J.P, Kramer D, Palevsky P, et al (1998)**. Diffusive vs convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome *Crit Care*, **26** : 1995–2200.
- **Kester M, Mene P, Dubyak G.R, Dunn M.J (1987)**. Elevation of cytosolic free calcium by platelet activating factor in cultured rat mesangial cells. *FASEB J*, **1** : 215–219.
- **Kierszenbaum Abraham L (2002)**. Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique. 1^{ère} édition. Edition De boeck. Bruxelles. P 366.
- **Kim H.K, Jeon W.K, Ko B.S (2001)**. Flavanone Glycoside from Citrus junos and their Anti-influenza Virus Activity, *Planta Med*, **67** : 548-549.
- **Klune W. M, Hook J. B (1978)**. Functional nephrotoxicity of gentamicin in the rat. *Toxicol. App. Pharmac.* **45**: 163-175.
- **Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T (2000)**. Drug points: Acute renal failure induced by topical ketoprofen , **320**: 93.
- **Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T (2000)**. Drug points: Acute renal failure induced by topical ketoprofen. *BMJ*, **320**: 93.
- **Kumar C, Himabindu M, Jetty A (2008)**. Microbial biosynthesis and applications of gentamicin: a critical appraisal. *Crit Rev Biotech*, **28**:173–212.
- **Lacombe Michelle (2006)**. Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. 6^{ème} édition. Édition Lamare. Paris. P 137.
- **Lacour B (2013)**. Physiologie des reins et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des laboratoires*. P 25-36.

- **Laurent G, Carlier M. B, Rollan B, Van Hoof E, Tul-bens P (1982).** Mechanism of aminoglycoside-induced lysosomal phospholipidosis: *in vitro* and *in vivo* studies with gentamicin and amikacin. *Biochem. Pharmac.* **31**: 3861-3870.
- **Laurent Jacob (2007).** L'insuffisance rénale aiguë. Édition Springer. France. P 176.
- **Lee SM, Michael UP (1985).** The protective effect of nitrindipine on gentamicin-induced renal failure in rats. *Exp Mol Path,* **43**: 107-114.
- **Levy E.M (1996).** The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis *JAMA,* **275** : 1489–1494.
- **López-Farré A, Gómez-Garre D.N, Bernabeu F, Montañés I, Millás I, Lopez-Novoa J.M (1991).** Renal effects and mesangial cell contraction induced by endothelin are mediated by PAF. *Kidney Int,* **39** : 624–630.
- **López-Novoa J.M (1999).** Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int,* **55** : 1672–1682.
- **Lord Anne , Ménard Catherine (2002).** La néphrotoxicité médicamenteuse. Comment limiter les dégâts. *Le Médecin du Québec,* **37** : 6.
- **Loven D, Schedl H, Wilson H, Diekus M (1986).** Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin induced diabetes. *Diabetes,* **35** : 503 - 514.
- **Maire R (1987).** La flore de l'Afrique du Nord. Les légumineuses, le chevalier Ed. Paris XVI.
- **Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R, Ibarra- Rubio ME, Pedraza-Chaverri J (2003).** Aged garlic extract attenuates gentamicin induced renal damage and oxidative stress in rats. *Life Sci,* **73**: 2543–56.
- **Manuelle Christelle (2008).** Les 5 fonctions vitales du corps humain. Édition Lamare. France. P 186, 187, 189, 191.
- **Martin Claude, Riou Bruno, Vallet Benoît (2006).** Physiologie humaine appliquée. Edition Arnett. France. P 148.
- **Martínez-Salgado C, Rodríguez-Barbero A, Rodríguez-Puyol D, Pérez de Lema G, López-Novoa J.M (1997).** Involvement of phospholipase A 2 in gentamicin-induced rat mesangial cell activation. *Am. J. Physiol,* **273**: 60–66.
- **Mathew T.H (1992).** Drug-induced renal disease. *Medical Journal of Australia,* **156** : 724–728.

- **Matsuda H, Yano M, Kubo M, Linuma M, Oyama M, Mizuno M (1991).** Pharmacological Study on Citrus fruits unshiu Markovich (2) on Flavonoid Components, *Yakugata Zasshi*, **111** : 193-198.
- **Matzke GR, Frye RF (1997).** Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety*, **16**: 205-31.
- **Maurey C(2005).** Sémiologie biologique urinaire. Urinary biological semiology. EMC - Vétérinaire. P156–168.
- **Mazzon E, Britti D, De Sarro A, Caputi A.P, Cuzzocera S (2001).** Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *European Journal of Pharmacology*, **424** : 75–83.
- **Mellal Ahmed (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine: Viscères du tronc. Edition EPU. P 211, 219.
- **Menichini F, Loizzo M. R, Bonesi M, Conforti F, De Luca D, Statti G.A, et al (2011).** *Food Chem Toxicol* 49(7) : 1549.
- **Mingeot-Leclerq M , Tulkens P.M (1999).** Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **43** : 727–737.
- **Montero A, Rodriguez-Barbero A, Lopez-Novoa J.M (1993).** A role for platelet-activating factor in endothelin-1-induced rat mesangial cell proliferation. *Eur. J. Pharmacol*, **243** : 235–240.
- **Montero A, Rodríguez-López A.M, Carretero J, González-Sarmiento R, Rodríguez-Barbero A, López-Novoa J.M (1995).** Effect of verapamil on endothelin-1-induced proliferation in cultured rat mesangial cells. *Cell. Physiol. Biochem*, **5** : 155–166.
- **Mouhamed Rachid Anouar, Idmoussa Ahmed, El Jahiri Younès , Boukhira Abderhman, Beraou Azzedine , Chellak Saliha (2011).** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. P 77–82.
- **Murakami N, Mostaqul H.M, Tamura S, Itagak S, Horii T (2001).** A New anti-malarial flavonol glycoside from *Hydrangeae dulcis Folium* (*Hydrangea macrophylla*) *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **11** : 2445-2447.
- **N. Marieb Elaine (2008).** *Biologie humaine*. 8^{ème} édition. Édition Pearson Canada. P 547.
- **N. Marieb Elaine, Hoehn Katja (2013).** *Anatomie et physiologie humaine*. 9^{ème} édition. Edition Pearson éducation. Inc. P 1163.
- **Nagai J, Takano M (2000).** Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokineti*, **19** : 159–170.

- **Nagai, J, Takano M (2004).** Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokineti*, **19** : 159–170.
- **Nakujima T, Manishi M.I, Yamamoto K, Cyong J.C, Hirai K (2001).** Inhibitory effects of Baicalein, A Flavonoid in Scutellaria Root, On Eotaxin Production by human Dermal Fibroblasts, *Planta Med*, **67** : 132-135.
- **Neuwirth R, Satriano J.A, DeCandido S, Clay K, Schlondorff D (1989).** Angiotensin II causes formation of platelet activating factor in cultured rat mesangial cells. *Circ. Res*, **64** : 1224–1229.
- **Nguyen Sy Hung, Bourouina Redha, Claude Anne, Pfister Allin (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie. 4^{ème} édition. Édition Lamare. France. P 51.
- of intercellular adhesion molecule-1, and leukocyte infiltration in experimental tubulointerstitial nephritis. *Lab Invest*, **70**: 631–8.
- **Olbricht C. J, Fink M, Gutjhar E (1991).** Alterations in lysosomal enzymes of the proximal tubule in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Inter.* **39** : 639-646.
- **Olmer Michel (2007).** Vivre avec une maladie des reins. 3^{ème} édition. L.I.E.N. Paris. P 11.
- **Ozbek E, Turkoz Y, Shna E, Ozugulu F, Mizrak B, Ozbek M (2000).** Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. *British Journal of Urology* ,**85** : 742–746.
- **Pallot J, Memain N, Obadia E, Belenfant X (2003).** Insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse. In: Robert R, Lameire N, editors. Insuffisance rénale aiguë en réanimation. Paris: Elsevier. P 256–77.
- **Papanikolaou N, Peros G, Morphake P, Gkikas G, Maraghianne D, Tsipas G, Kostopoulos K, Arambtaze C, Gkika E-L, Bariety J (1992).** Does gentamicin induce acute renal failure by increasing renal TX2 synthesis in rats. *Prostaglandin Leuk. Essential Fatty Acids* **45** :131-136.
- **Parlakpinar H, Tasdemir S, Polat A, Bay-Karabulut A, Vardi N, Ucar M, et al (2005).** Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology*, **207**: 169–77.
- **Paterson D.L, Robson J.M, Wagner M.W (1998).** Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *Journal of Internal Medicine*, **13**: 735–739.
- **Pavao dos Santos O.F, Boim, M, Barros E.J.G, Schor N (1991).** Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int*, **40** : 742–747.
- **Pedraza-Chaverri J, Maldonado P.D, Medina-Campos O, Oliveares-Corichi I.M, Grandos-Silvestre M.R, Hernandez-Pando R, Ibarra-Rubio M.E (2000).** Garlic ameliorates

- gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radicals in Biology and Medicine*, **29** : 602–611.
- **Pedraza-Chaverri J, Gonzalez-Orozco AE, Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R (2003)**. Diallyl disulfide ameliorates gentamicin-induced oxidative stress and nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, **473**: 71–8.
 - **Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernandez-Pando R, et al (2000)**. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med*, **29**: 602–11.
 - **Pender S j, Delang He jr (2004)**. Alpha 1-microglobulin : clinical laboratory aspects and applications.
 - **Peraldi (2014)**. Néphropathies glomérulaires: Glomerular diseases. *Néphrologie et Troubles Hydro-électriques* P 1–59.
 - **Perazella M.A(2012)**. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents *Clin J Am Soc Nephrol*, **7** : 1713–1721.
 - **Perronne Christian (1999)**. Maladies infectieuses. P91.
 - **Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992)**. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, **38**: 1933-53.
 - **Pistelli L, Bertoli A, Giachi I, Morelli I, Rubiolo P, Bicchi C (2001)**. Quinolizidine alkaloids from *Genista ephedroides*. *Biochemical Systematics and Ecology*, **29** : 137-141.
 - **Potier M, Wolf A, Cambar J (1998)**. Comparative study of cyclosporine A, cyclosporine G, and the novel cyclosporine derivative IMM 125 in isolated glomeruli and cultured rat mesangial cells: a morphometric analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*, **13** :1406–1411.
 - **Powell J. H, Reidenberg M. M (1983)**. Further studies of the response of kidney lysosomes to aminoglycosides and other cations. *Biochem. Pharmac.* **32**: 3213-3220.
 - **Proulex C (2011)**. Excrétion chez les animaux, <http://www.colvir.net/prof/chantal/proulex/702/chapitre3.htm> consulté le 27 février 2011.
 - **Putney Jr J.W (1986)**. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell Calcium* **7** : 1–12.
 - **Quezel. P, Santa S (1963)**. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tom I, C.N.R.S. Paris.
 - **Ramé Alain, Sylvie Thérond (2009)**. Livre anatomie et physiologie. Édition Elsevier Mason SAS. Italie. P 244, 245, 247, 248.
 - **Rauter A. P, Martins Al, Lopes R, Ferreira J, Serralheiro L. M, Araujo M, Borges C, Justino J, Silva F, Goulart M, Thomas-Oates, Rodriques J. A, Edwards E, Noronha J,**

- Helder Mota-Filipe R. P (2009)**. Bioactivity studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera*. *Journal of Ethnopharmacology*, **122** : 384-393.
- **Reiter R.J, Tan D, Sainz R.M, Mayo J.C, Lopez-Burillo S (2002)**. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54** : 1299–1321.
 - **Rémond Catherine (2007)**. Surveillance infirmière en pré et postopératoire. 3^{ème} édition. Édition LAMARE. Paris. P 37.
 - **Rice-Evans C.A, Miller N.J, Paganga G (1996)**. Structure-antioxydant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* **20** : 933-956.
 - **Rivas-Cabañero L, Rodríguez-López A.M, Martínez-Salgado C, Saura M, Lamas S, López-Novoa J.M (1997)**. Gentamicin treatment increases mesangial cell nitric oxide production. *Exp. Nephrol*, **5** : 23–30.
 - **Rodríguez-Barbero A, L'Azou B, Cambar J, Lopez-Novoa J.M (2000)**. Potential use of isolated glomeruli and cultured mesangial cells as in vitro models to assess nephrotoxicity. *Cell Biol. Toxicol*, **16** :145–153.
 - **Rodríguez-Barbero A, López-Novoa J.M , Arévalo M(1997)**. Involvement of platelet activating factor in gentamicin nephrotoxicity in rats. *Exp. Nephrol.* **5** : 47–54.
 - **Rodríguez-Barbero A, López-Novoa J.M, Arévalo M (1997)**. Involvement of platelet-activating factor in gentamicin nephrotoxicity in rats. *Exp. Nephrol*, **5** : 47–54.
 - **Rodríguez-Barbero A, Rodríguez-López A.M, González-Sarmiento R , López-Novoa J.M (1995)**. Gentamicin activates rat mesangial cells. A role for platelet activating factor. *Kidney Int*, **47** : 1346–1353.
 - **Rodríguez-Barbero A, Rodríguez-López A.M, González-Sarmiento R, López-Novoa J.M (1995)**. Gentamicin activates rat mesangial cells. A role for platelet activating factor. *Kidney Int*, **47** : 1346–1353.
 - **Rosselet JP, Marquez J, Meseck E, Murawski A, Hamdan A, Joyner C et al (1963)**. Isolation, purification, and characterization of gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*, **161**: 14–6.
 - **Sandhya P, Mohandass S, Varalakshmi P (1995)**. Role of DL alpha-lipoic acid gentamicin induced nephrotoxicity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **145** :11–17.
 - **Sarni-Manchado P, Cheynier V (2006)**. Les polyphénols en agroalimentaire. Technique et documentation. Lavoisier. Paris. P 389.
 - **Schaffler Arne, Menche Nicole (2004)**. Anatomie, physiologie, biologie. 2^{ème} édition. Édition Maloine. France P 366.

- **Schiffl H, Lang S.M, Fisher R (2002).** Daily haemodialysis and the outcome of acute renal failure *N Engl J Med*, **346** : 305–310.
- **Schlondorff D, Neuwirth R (1986).** Platelet-activating factor and the kidney. *Am. J. Physiol*, **251** : F1–F11.
- **Schlondorff D, Neuwirth R (1986).** Platelet-activating factor and the kidney. *Am. J. Physiol*, **251** : F1–F11.
- **Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C, Boensch C, Christensen E.I, Luft F.C, Willnow T.E (2002).** Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *Journal of Biological*
- **Schor N, Ichikawa I, Rennke H.G, Troy J.L, Brenner B.M (1981).** Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside treated rats. *Kidney Int.* **19** : 288–296.
- **Sener G, Ehirili A.O, Altunbas H.Z, Ersoy Y, Paskaloglu K, Arbak S, Ayanoglu-Dulger G (2002).** Melatonin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Pineal Research*, **32** : 231–236.
- **Sener G, Sehirli AO, Altunbas HZ, Ersoy Y, Paskaloglu K, Arbak S, et al (2002).** Melatonin protects against gentamicininduced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res*, **32**: 231–6.
- **Servais H, Van Der Smissen P, Thirion G, Van Der Essen G, Van Bambeke F, Tulkens PM,**
- **Servais H, Van der Smissen P, Thiriona G, Van der Essena G, Van Bambekea F, Tulkensa P.M, Mingeot-Leclercq M.P (2005).** Gentamicininduced apoptosis in LLC–PK1 cells: involvement of lysosomes and mitochondria. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **206** : 321–333.
- **Servais H, Van der Smissen P, Thiriona G, Van der Essena G, Van Bambekea F, Tulkensa P.M, Mingeot-Leclercq M.P (2005).** Gentamicininduced apoptosis in LLC–PK1 cells: involvement of lysosomes and mitochondria. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **206** : 321–333.
- **Shahat A.A, Cos P, Bruyne T.D, Apers S, Hammouda F.M, Ismail S.I, Azzam S, Claeys M, Goovaerts E, Pieters L, Berghe D.V, Vlietinck A.J (2002).** Antiviral and Antioxidant activity of Flavonoids and Proanthocyanidins from *Crataegus sinaica*, *Planta Med*, **68** : 539–541.
- **Sherwood (2006).** *Physiologie humaine*. 2^{ème} édition. Edition de boeck. Bruxelles. P 406.
- **Shifow A.A, Kumar K.V, Naidu M.U.R, Tarnakar K.S (2000).** Melatonin, a pineal hormone with antioxidant properties, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron* , **85** : 167–174.
- **Shimizu A, Kitamura H, Masuda Y, Ishizaki M, Sugisaki Y, Yamanaka N (1995).** Apoptosis in the repair process of experimental proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*, **47** : 114–121.

- **Shultz P.J, Raj L (1990).** Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension*, **15** : I76–I80.
- **Sieber M , Hoffmann D, Adler M., Vaidya V. S, Clement M J. V, Bonventre N, Zidek E, Rached A, Amberg J. J, Callanan W, Dekant, Mally A (2009).** Comparative analysis of novel noninvasive renal biomarkers and metabonomic changes in a rat model of gentamicin nephrotoxicity. *Toxicol Sci* 109(2): 336-49.
- **Silverton Dee Unglaub, William C.Ober, Claire W.Garrison, Andrew C.Silverton, Bruce P.Jojnson (2007).** *Physiologie humaine, une approche intégrée.* 4^{ème} édition. Edition Pearson. France. P 587.
- **Simmons C. E, Ronald T. B, Humes H. D (1980).** Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondrial phosphorylation. *J. Pharmac. Exp. Therap.* **214** :709-719.
- **Singleton Paul (1999).** *Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies.* Edition Dunod. 6^{ème} édition. Paris. P 542.
- **Stanley Mickey, Gauntlett Beare Patricia (1999).** *Soins infirmiers gériatrie : vieillissement normal et pathologique.* 2^{ème} édition. Edition F. A. Davis. Philadelphia. P 214.
- **Stelman Jeanne Mayer (2000).** *Encyclopédie de sécurité et santé du travail.* Edition originale anglaise. 3^{ème} édition. P 88.
- **Stevens Alan, Lowe James (1997).** *Histologie humaine.* 2^{ème} édition. Édition De boek. Paris. P 297.
- **Steyger P.S, Peters S.L, Rehling J, Hordichok A, Dai C.F (2003).** Uptake of gentamicin by bullfrog saccular hair cells in vitro. *J. Assoc. Res. Otolaryngol*, **4** : 565–578.
- **Stojiljkovic N, Veljkovic S, Mihailovic D, Stoiljkovic M, Radenkovic M, Rankovic G, Randjelovic P (2009).** Protective effects of pentoxifylline treatment on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Ren Fail* 31(1): 54-61.
- **Sugiyama H, Kashihara N, Makino H, Yamasaki Y, Ota A (1996).** Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int*, **49** : 103–111.
- **Tamura M, Tanaka H, Yashiro A, Osajima A, Okazaki M, Kudo H, Doi Y, Fujimoto S, Higashi K, Nakashima Y, Hirano H (2000).** Expression of profilin, an actin-binding protein, in experimental glomerulonephritis and its upregulation by basic fibroblast growth factor in cultured mesangial cells. *J. Am. Soc. Nephrol*, **11** : 423–433.
- **Tamura M, Tanaka H, Yashiro A, Osajima A, Okazaki M, Kudo H, Doi Y, Fujimoto S, Higashi K, Nakashima Y, Hirano H (2000).** Expression of profilin, an actin-binding protein, in experimental glomerulonephritis and its upregulation by basic fibroblast growth factor in cultured mesangial cells.
- **Tang WW, Feng L, Mathison JC, Wilson CB (1994).** Cytokine expression, upregulation

- **Tortora , Derrickson (2007)**. Principe d'anatomie et de physiologie. 4^{ème} édition. Edition De boeck. Bruxelles. P 1077.
- **Toumi Adnene (2008)**. Service des Maladies Infectieuses CHU Fattouma Bourguiba – Monastir.
- **Truong L.D, Petrusevska G, Yang G, Gurpinar T, Shappell S, Lechago J, Rouse D, Suki W.N (1996)**. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy. *Kidney Int* , **50** : 200–207.
- **Tulkens PM (1989)**. Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Toxicol Letters*, **46**: 107-123.
- **Vaubourdolle Michel (2007)**. Biochimie hématologie. 3^{ème} édition. Edition Le Moniteur. P 262.
- **Vaubourdolle Michel (2007)**. Toxicologie science mathématiques, physiques et chimiques. 3^{ème} édition. Edition Wolters Kluwer SA. P 89-90.
- **Vittecoq Daniel (2011)**. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Commission d'AMM du 13 janvier 2011. Afssaps.
- **Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM (1987)**. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Acad Sci*, **84**: 5788–92.
- **Walker PD, Barri Y, Shah SV (1999)**. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail*, **21**: 433–42.
- **Walker PD, Barri Y, Shah SV (1999)**. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity.
- **Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA et al (1963)**. Gentamicin, a new antibiotic complex from micromonospora. *J Med Chem*, **6**: 463–4.
- **Wheater P.Richard, Young Barbara, Heath John.W (2001)**. Histologie fonctionnelle. 1^{ère} édition. Édition De boeck. Bruxelles. P 289.
- **Widmaier Ecric P, Raff Hershel T, Strang kevin (2013)**. Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 6^{ème} édition. Edition Maloine. France. P 480.
- **Williams P. D, Trimble M. E, Crespo L, Holohan P. D, Freedman J. C, Ross C. R (1984)**. Inhibition of renal Na⁺-K⁺-ATPase by gentamicin. *J. Pharmac. Exp. Ther.* **231**, 248-253.
- **Wojciechowski,M, Lavin, M , Sanderson M. J (2004)**. A phylogeny of legumes (Leguminosae) based on analysis of the plastid MATK gene resolves many well-supported subclades within the family. *American Journal of Botany*, **11** : 1846-2004.
- **Yamada M. A, Hishida A, Honda N (1992)**. Effects of desoxycorticosterone acetate plus saline drinking on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Renal Failure* **14** : 499-505.

- **Yoshikawa Y, Hizume K, Oda Y, Takeyasu K, Araki S, Yoshikawa K (2006)**. Protective effect of vitamin C against double-strand breaks in reconstituted chromatin visualized by single-molecule observation. *Biophys J*, **90**:993–9.
- **Zeis P.M , Gourgiotis D, Moustaki M, Zeis M.P, Nakopoulou L, Kavazarakis E, Karpathios T (2001)**. Protective effect of poly 1: poly C from gentamicin nephrotoxicity in guinea pigs. *Cytobios*, **106** :139–146.

Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'ALGERIE «Genista »

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet protecteur de l'extrait butanolique de *Genista sp* sur l'effet stressant de la gentamicine chez les rats et le rôle de cette plante, en réduisant ou éliminant les effets cytotoxiques induits par la gentamicine.

Pour cela, 18 rats males *Albinos Wistar*, ont été répartis en 3 groupes de 6 rats pour chacun. Le premier servant un témoin qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau physiologique (NaCl 0.9%), le deuxième, a reçu la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritoniale pendant 10 jours, le troisième, traité par la combinaison entre l'extrait butanolique de *Genista sp* par gavage à une dose de 200 mg/Kg plus la gentamicine par injection intrapéritoniale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période.

A partir de l'analyse de nos résultats, on a observé une augmentation considérable du taux de la créatinémie et de l'urée chez le groupe des rats traité par la gentamicine par rapport au groupe des témoins.

On a également observé que les résultats obtenus mettent en évidence une perturbation du potentiel détoxifiant exprimé par la diminution du taux de glutathion rénal chez les rats traités avec la gentamicine par rapport aux animaux témoins et prétraités. Ainsi une diminution de l'activité enzymatique de CAT chez les mêmes rats.

Par ailleurs, la supplémentation de l'extrait N butanolique de *Genista sp* pendant 10 jours à une dose journalière de 200 mg/kg a provoqué une diminution significative de la concentration sérique de l'urée (73.65 %), et de la créatinine (65.25%) chez les rats traités par la gentamicine.

D'autre part, l'extrait N butanolique de *Genista sp* a également entraîné une nette amélioration du statut antioxydant dans les reins. En effet, la diminution de la concentration du malonyldialdéhyde (MDA) de 77.16 %, l'accroissement du taux du glutathion réduit (GSH) de 55.13 %, et l'augmentation de l'activité de la catalase (CAT) de 65.75 % dans les reins chez les rats traités par la GM montrent que l'extrait N-butanolique de *Genista sp* possède une haute activité antioxydante.

En conclusion, la présente étude suggère que la *Genista sp* a un effet bénéfique sur la néphrotoxicité provoquée par la gentamicine et du stress oxydant, en activant les enzymes antioxydantes et en diminuant la peroxydation lipidique au niveau rénale.

Mots clés : Gentamicine, *Genista sp*, rats, urée, créatinémie, stress oxydatif, antioxydant, GSH, CAT.

Abstract

The objectif of this work is to study the protective effect of butanol extract of *Genista sp* against the stressful effect of gentamicin in rats and the role of this plant, reducing the cytotoxic effects induced by gentamicin.

For this, 18 male *albinos Wistar* rats were divided into 3 groups of 6 for each. The first used a witness who received daily gavage of physiological saline (0.9% NaCl), the second, received gentamicin at dose of 40 mg / kg / day by intrapéritoniale injection, the third, treated with the combination of butanol extract of *Genista sp* by gavage at a dose of 200 mg / kg plus gentamycin by IP injection at a dose of 40 mg / Kg.

The rats are treated daily for 14 days. From the analysis of our results, we observed a significant increase in the rate of créatinémie and urea in treated rats by gentamicin alone, but no change in these parameters in the control group.

We also observed that the results obtained highlight the detoxifier potential expressed by the reduction in renal glutathione levels in rats treated with gentamicin compared to control and pretreated animals. While, we observed a decrease in enzymatic activity of CAT in the same rats.

Furthermore, the suplémentation of butanol extract of *Genista sp* modified the toxic effects of gentamicin and showed that flavonoids are powerful and effective antioxidants against oxidative stress induced by this antibiotic.

On the other hand, N butanol extract of *Genista sp* also resulted a significant improvement in antioxidant statu in the kidneys. Indeed, the decrease of the concentration of of malonyldialdehyde (MDA) of 77.16%, the increase of the rate of reduced glutathione (GSH) of 55.13%, the increased activity of catalase (CAT) of 65.75% in the kidneys of rats treated with GM show that N-butanol extract of *Genista sp* has a high antioxidant activity.

in conclusion, the present study suggests that the *Genista sp* has a beneficial effect on the nephrotoxicity caused by gentamicin and oxidative stress.

Keywords : Gentamicin, *Genista sp*, rats, urea, creatinine, oxidative stress, antioxidant, GSH, CAT

الملخص

إن الهدف من هذا العمل هو دراسة الآثار الوقائية لمستخلص البيوتانول لنبتة *Genista* على تأثير الإجهاد التأكسدي المحرض من المضاد الحيوي جنتاميسين في الفئران و دور هذه النبتة، عن طريق خفض أو القضاء على الآثار السامة التي تحدثها جنتاميسين.

لهذا، تم تقسيم عدد من ذكور الجرذان البيضاء (*wistar albinos*) إلى 3 مجموعات 6 لكل منها. واستخدمت المجموعة الأولى كشاهد حيث تلقت جرعة من الماء الفيزيولوجي (0.9% كلوريد الصوديوم) يوميا عن طريق الفم، و الثانية تلقت جرعة 80ملغ / كغ / يوم من الجنتاميسين عن طريق الحقن تحت الصفاق لمدة 10 أيام ، و الثالثة عولمت بمزيج من مستخلص البيتانول لنبتة *Genista* بجرعة 200 ملغ / كغ عن طريق الفم بالإضافة الى جرعة 80ملغ / كغ من الجنتاميسين بالحقن تحت الصفاق أثناء نفس الفترة.

من تحليل النتائج التي حققناها، لاحظنا زيادة كبيرة في معدل الكرياتينين (في الدم) واليوريا خلال العلاج بالجنتاميسين لوحدها، مع عدم وجود أي تغيير في مجموعة الشواهد.

لاحظنا أيضا أن النتائج المتحصل عليها تثبت انخفاض مستوى الغلوثاثيون الكلوي في مجموعة الفئران المحرّضة بالجنتاميسين مقارنة بمجموعة الشواهد و المجموعة المعالجة بالمستخلص. مع ملاحظة انخفاض النشاط الإنزيمي للكاتالاز عند نفس المجموعة.

بالإضافة إلى ذلك، استعمال مستخلص البيتانول لنبتة *Genista* لمدة 10 أيام بجرعة 200 مغ/ كغ يوميا تسبب في انخفاض كبير في تركيز مصل الدم في اليوريا (73,65%)، و في الكرياتينين (65,25%) عند الفئران المحرّضة بالجنتاميسين.

من جهة أخرى، أظهر مستخلص البيتانول تحسن كبير في النظام المضاد للتأكسد ، في الواقع، تناقص تركيز (ا مدي ا) بنسبة 77,16%، زيادة معدل الغلوثاثيون المختزل بنسبة 55,13%، و ارتفاع نشاط الكاتالاز بنسبة 65,75% في الكليتين لدى الفئران المحرّضة بالجنتاميسين، يثبت أن مستخلص البيتانول لنبتة *Genista* يحتوي على نشاط عالي مضاد للأكسدة.

في النهاية، تقترح هذه الدراسة أن نبتة *Genista* تحتوي على تأثير مفيد على السمية الكلوية المحرّضة بالجنتاميسين و الإجهاد التأكسدي، بتفعيل الانزيمات المضادة للأكسدة و خفض الأكسدة الليبيدية على مستوى الكليتين.

الكلمات المفتاحية: جنتاميسين، *Genista* ، جردان، اليوريا، الكرياتينين، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، الغلوثاثيون، الكاتالاز.

Thème : Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'ALGERIE «*Genista* »

Période : du 20 Janvier au 20 Mai

Nature du diplôme : Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Mention : Toxicologie et santé

Résumé :

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet protecteur de l'extrait butanolique de *Genista sp* sur l'effet stressant de la gentamicine chez les rats et le rôle de cette plante, en réduisant ou éliminant les effets cytotoxiques induits par la gentamicine.

Pour cela, 18 rats males *Albinos Wistar*, ont été répartis en 3 groupes de 6 rats pour chacun. Le premier servant un témoin qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau physiologique (NaCl 0.9%), le deuxième, a reçu la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritoniale pendant 10 jours, le troisième, traité par la combinaison entre l'extrait butanolique de *Genista sp* par gavage à une dose de 200 mg/Kg plus la gentamicine par injection intrapéritoniale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période.

A partir de l'analyse de nos résultats, on a observé une augmentation considérable du taux de la créatinémie et de l'urée chez le groupe des rats traité par la gentamicine par rapport au groupe des témoins.

On a également observé que les résultats obtenus mettent en évidence une perturbation du potentiel détoxifiant exprimé par la diminution du taux de glutathion rénal chez les rats traités avec la gentamicine par rapport aux animaux témoins et prétraités. Ainsi une diminution de l'activité enzymatique de CAT chez les mêmes rats.

Par ailleurs, la supplémentation de l'extrait N butanolique de *Genista sp* pendant 10 jours à une dose journalière de 200 mg/kg a provoqué une diminution significative de la concentration sérique de l'urée (73.65 %), et de la créatinine (65.25%) chez les rats traités par la gentamicine.

D'autre part, l'extrait N butanolique de *Genista sp* a également entraîné une nette amélioration du statut antioxydant dans les reins. En effet, la diminution de la concentration du malonyldialdéhyde (MDA) de 77.16 %, l'accroissement du taux du glutathion réduit (GSH) de 55.13 %, et l'augmentation de l'activité de la catalase (CAT) de 65.75 % dans les reins chez les rats traités par la GM montrent que l'extrait N-butanolique de *Genista sp* possède une haute activité antioxydante.

En conclusion, la présente étude suggère que la *Genista sp* a un effet bénéfique sur la néphrotoxicité provoquée par la gentamicine et du stress oxydant, en activant les enzymes antioxydantes et en diminuant la peroxydation lipidique au niveau rénale.

Mots clés : Gentamicine, *Genista sp*, rats, urée, créatinémie, stress oxydatif, antioxydant, GSH, CAT.

Mots clés : Gentamicine, *Genista sp*, rats, urée, créatinémie, stress oxydatif, antioxydant, GSH, CAT.

Lieu de travail : Laboratoire environnementale

Jury d'évaluation :

- **Président du jury :** MENAD Ahmed (Pr- UFM Constantine).
- **Rapporteur :** BOULDJADJ Redouane (MAA- UFM Constantine).
- **Examineurs :** BENCHAAABANE Samia (MC - UFM Constantine).
AMRANI Amel (MC - UFM Constantine).