



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **Biologie Animale.**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

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

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie***

Intitulé :

**Etude de la Néphrotoxicité induite par la gentamicine :  
Effet préventif d'un extrait *n*-butanolique d'une plante  
endémique à l'Algérie**

Présenté et soutenu par : MAHSENE Hassiba

Le : 27 /06/2018

SEBTI Fatima

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** ZAMA Djamila

Pr- UFM Constantine1.

**Rapporteur :** BOULJDADJ Redouane

MAA- UFM Constantine1.

**Examineurs :** MOURI Fouzia

MCB- UFM Constantine1.

IHOUEL Safia

MAA- UFM Constantine1.

*Année universitaire*

*2017-2018*

# Remerciements

*Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous avons donné pour l'achèvement de cette mémoire.*

*Nos sincères remerciements vont à nos encadreur : Mr Bouldjedj Redouane ;d'avoir dirigé notre thèse au cours de sa réalisation avec beaucoup de patience ,nous la remercions également pour sa disponibilité et son aide tout au long de cette modeste travail, Votre rigueur scientifique, vos conseils et vos encouragements nous a permis de mener à bien ce travail.*

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

*Madame ZAMA professeur à l'université DE CONSTANTINE qui NOUS a fait l'honneur de présider ce jury*

*Madame MOURI ainsi que madame IHOUEL maîtres de conférences à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail*

*Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs , les maîtres de conférence et les maîtres assistant de département de biologie animal pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les trois années*

*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 à monsieur Bahri Elaid pour son aide au cours du travail pratique*

*Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toutes Les personnes qui auront contribué de près ou De loin à l'élaboration de ce mémoire. Merci à toutes et à tous.*

 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*

*Je dédie ce mémoire à :*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.*

*A mes chères et adorables sœurs Ghania, Samira en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous*

*A mes chers frères Hichem, Badis qui ont toujours été présents pour les bons conseils*

*A Mon fiancé Amairi Zakaria :*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma Reconnaissance pour l'amour,*

*La tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Cher mon amour j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance*

*les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur*

*A ma belle-mère Bariza « oumi »*

*À toute ma famille mahsene pour tout l'amour qu'ils m'apportent.*

*À mon binôme et mon amie Fatima*

*Une dédicace spéciale à Imen et Baya pour leurs aide au cours du travail pratique*

*À toutes mes amis Fatoum, Sanaa, Souheila, Widad, Amina*

*À tous mes professeurs leur générosité et leur soutien m'oblige de leur témoigner mon profond respect et ma loyale considération*

*À toute ma promotion de Master 2 Toxicologie et santé*

*Enfin, que tous ceux qui ont contribué, 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....*

*Mahsene Hassiba*

 DEDICACES

*Au nom de dieu le clément par essence et par excellence je dédie ce modeste travail à :  
En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le  
courage pour réaliser ce travail.*

*Mes très chers parents.*

*L'école de mon enfance qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études, et qui a veillé  
tout au long de ma vie à m'encourager et à me protéger.*

*A Mon Cher Père Sebti Abdelhak :*

*Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir,*

*Cher père*

*J'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement c'est grâce à tes efforts à tes  
conseilles et à ta surveillance. Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de*

*ma*

*gratitude et mon respect.*

*A Ma Chère mère Selmene Soria :*

*Ma très chère mère : j'aimerais toujours te remercier pour tous ce que tu as fait jusqu'à notre jour*

*Là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants.*

*J'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux  
chemins de la*

*réussite, c'est grâce à toi que je dois toute ma réussite. J'espère que mon travail sera le témoignage  
de ma gratitude et mon respect le plus*

*profond.*

*A Mon Très Chère Petite*

*Poussin Nihel :*

*C'est à toi mon adorable ange, mon petite trésor je dédie ce travail pour te dire que*

*tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.*

*Je t'aime ma puce et je te*

*souhaite tous le bonheur du monde.*

*A ma chère adorable sœur Manar*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous  
protège et vous garde.*

*A mon chère frère Rabah qui a toujours été présent pour les bons conseils*

*A Mon fiancé Abdelhak Chouaib :*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma Reconnaissance pour l'amour,  
la*

*tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Cher mon amour j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de  
reconnaissance*

*les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur*

*Un remerciement infini à mes grands-parents pour leur plaidoyer tout au long de mon étude.*

*A mon binôme et mon amie Hassiba*

*Une dédicace spéciale à Imen et Baya pour leurs aide et leurs soutien au cours du travail  
pratique*

*A tous mes professeurs leur générosité et leur soutien m'oblige de leur témoigner mon profond  
respect et ma loyale considération*

*A toute ma promotion de Master 2 Toxicologie et santé*

*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...*

*Sebti Fatima*

# SOMMAIRE

	<i>Page</i>
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
INTRODUCTION.....	1
<b>SECTION I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU REIN</b>	<b>3</b>
<b>I.1. Anatomie rénale.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1. Les voies urinaires.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1.1. Les calices.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1.2. Le bassinet.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.1.3. Les uretères.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.1.4. La vessie.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.1.5. L'urètre.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2. Structure macroscopique.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.1. Structure externe.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.1.1. Le fascia rénal.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.1.2. La capsule adipeuse.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2.1.3. la capsule rénale.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2.2. Structure interne.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2.2.1. Le cortex.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2.2.2. Médulla rénale.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.2.2.3. Le sinus rénal.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.3. La structure microscopique.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.3.1. Le néphron.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.3.1. 1. Corpuscule de Malpighi (corpuscule rénale).....</b>	<b>7</b>
<b>A- Le glomérule.....</b>	<b>7</b>
<b>B- La capsule de Bowman.....</b>	<b>7</b>
<b>I.1.3.1.2. Le système tubulaire .....</b>	<b>8</b>
<b>A. Tubule proximal.....</b>	<b>8</b>
<b>B-L'Anse de Henlé.....</b>	<b>8</b>
<b>C-Tubule distal.....</b>	<b>8</b>
<b>D-Tube collecteur.....</b>	<b>8</b>

E-Appareil juxta glomérulaire.....	9
I.1.3.2. La fonction du néphron.....	9
I.1.3.2. 1. Filtration glomérulaire .....	9
I.1.3.2. 2. Réabsorption tubulaire.....	10
I.1.3.2. 3. La sécrétion tubulaire.....	10
I.1.4. Vascularisation rénal.....	10
I.2. Physiologie des reins.....	11
I.2.1. Le maintien de la constance du milieu intérieure.....	11
I.2.2. Elimination des déchets.....	11
I.2.3. Fonction endocrine.....	12
I.2.4. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle .....	12
<b>II. NEPHROTOXICITE DES MEDICAMENTS</b>	13
II.1. Néphropathies d'origine médicamenteuse .....	13
II.2. Atteintes rénales induites par les médicaments .....	15
II.2.1. Néphropathies tubulaires .....	15
II.2.2. La néphrite interstitielle aiguë (NIA) .....	15
II.2.3. Les néphropathies glomérulaires .....	16
II.2.4. Insuffisances rénales fonctionnelles .....	16
II.2.5. Les néphropathies vasculaires.....	17
II.2.6. Les néphropathies obstructives .....	17
<b>III. LA GENTAMICINE : UN MODELE DE NEPHROTOXIC</b>	18
III.1. Les aminoglycosides ou aminosides .....	18
III.2. La gentamicine.....	18
III.2.1. Historique .....	18
III.2.2. Le spectre d'activité.....	19
III.2. 3. Mécanisme d'action.....	20
III.2.4. Pharmacocinétique.....	21
III.3. Néphrotoxicité da la gentamicine.....	21
III.3.1. Généralités.....	21
III.3.2. Mécanisme du néphrotoxicité de la gentamicine.....	21
III.3.2.1. Augmentation de phospholipidose.....	22
III.3.2.2. L'Inhibition des protéines kinases C.....	22
III.3.2.3. La lésion mitochondriale.....	23
III.3.2.4. La gentamicine provoque un stresse oxydative.....	23
III.3.2.5. Effet sur les Facteurs vasculaires.....	23
III.3.2.6. La polyurie hypoosmotique.....	24
III.3.3. Facteurs influençant l'incidence de néphrotoxicité.....	24
<b>VI. LES FLAVONOÏDES</b> .....	25
VI.1. Définition .....	25
VI.2. Structure .....	25
VI.3. Localisation et distribution .....	25
VI.4. Biosynthèse des flavonoïdes.....	26

<b>VI.5. Les principales classes de flavonoïdes .....</b>	<b>26</b>
<b>VI.5.1. Les flavones et les flavonols .....</b>	<b>26</b>
<b>VI.5.2. Les flavanones et les dihydroflavonols .....</b>	<b>27</b>
<b>VI.5.3. Les chalcones .....</b>	<b>28</b>
<b>VI.5.4. Les anthocyanidines .....</b>	<b>28</b>
<b>VI.5.5. Les isoflavones.....</b>	<b>28</b>
<b>VI.5.6. Les Flavan-3-ols, flavan-3,4-diols et anthocyanidols.....</b>	<b>29</b>
<b>VI.6. Activités biologiques des flavonoïdes .....</b>	<b>29</b>
<b>VI.6.1. Activité antioxydant .....</b>	<b>29</b>
<b>VI.6.2. Activité antimicrobienne .....</b>	<b>30</b>
<b>VI.6.3. Effets antiallergiques .....</b>	<b>30</b>
<b>VI.6.4. Autres activités des flavonoïdes .....</b>	<b>31</b>
<b>SECTION II : MATERIELS &amp; METHODES</b>	
<b>I/ MATERIELS.....</b>	<b>32</b>
<b>I.1. Matériel animal (Entretien des animaux).....</b>	<b>32</b>
<b>I.2. Matériel végétal (Récolte de la plante) .....</b>	<b>32</b>
<b>I.3. Matériel chimique et appareils .....</b>	<b>32</b>
<b>I.3.1. Réactifs.....</b>	<b>32</b>
<b>I.3.2. Appareils .....</b>	<b>33</b>
<b>II/ METHODES .....</b>	<b>33</b>
<b>II.1. Méthodes d'extraction (Préparation de l'extrait <i>n</i>-butanolique) .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2. Méthodes de l'étude de l'effet néphroprotectif de l'extrait <i>n</i>-Butanolique de la plante..</b>	<b>35</b>
<b>II.2.1. Induction de la néphrotoxicité par la gentamicine.....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.2. Traitement des animaux.....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.3. Prélèvement sanguin.....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.4. sacrifice des animaux, récupération des organes et préparation de la fraction cytosolique</b>	<b>36</b>
<b>II.3. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang.....</b>	
<b>II.3.1. Dosage de l'urée.....</b>	<b>36</b>
<b>II.3.1. 1.Principe.....</b>	<b>36</b>
<b>II.3. 2. Dosage de la créatinine.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.1.1.Principe.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.1.2.Méthode de dosage.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.2. Dosage du glutathion réduit rénal.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.2.1. Principe.....</b>	<b>38</b>
<b>II.4.2.2. Méthode de dosage.....</b>	<b>38</b>
<b>II.4.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique.....</b>	<b>39</b>
<b>II.4.3.1. Principe.....</b>	<b>39</b>
<b>II.4.3.2. Méthode de dosage.....</b>	<b>39</b>
<b>II.4.4. Dosage de l'activité de la SOD cytosolique.....</b>	<b>39</b>
<b>II.4.4.1. Principe.....</b>	<b>39</b>
<b>II.4.4.2. Méthode de dosage.....</b>	<b>39</b>

II.4.5. Dosage de glutathion peroxydase (GPx).....	40
II.4.5.1. Principe.....	40
II.4.5.2. Méthode de dosage.....	40
II.4.6. Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST).....	41
II.4.6.1. Principe.....	41
II.4.6.2. Méthode de dosage.....	41
I .L'effet de l'extrait <i>n</i> -butanolique de <i>la plante</i> sur l'urée et la créatinine.....	42
II. L'effet de la <i>plante</i> sur les paramètres du stress oxydant .....	43
II.1. Variation de la concentration rénale et hépatique en molonydialdéhyde (MDA) .....	43
II.2.Variation de la concentration rénale et hépatique en (GSH).....	44
II.3. Activité de la Superoxyde dismutase (SOD) rénale et hépatique .....	45
II.4. Activité de la catalase (CAT) rénale et hépatique .....	46
II.5. Activité de la Glutathion peroxydase (GPx) rénale et hépatique .....	47
II.6. Activité de la Glutathion-S-Transférase (GST) rénale et hépatique .....	48
<b>SECTION IV : DISCUSSION</b>	
Discussion.....	49
conclusion et perspectives.....	55
Références bibliographiques.....	57

# Liste des abréviations

**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

**AMP cyclique** : Adénosine monophosphate cyclique

**Ca** : Calcium

**CAT** : Catalase

**Cm** : Centimètre

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de carbone

**Cu<sup>+</sup>** : Cuivre

**Cl<sup>-</sup>** : Chlore

**CHO<sub>2</sub>** : formaldéhyde

**DTNB** : Acide Thionitrobenzoïque

**EDTA** : Acide Éthylène Diamine Tétracétique

**ER** : Réticulum endoplasmique

**FG** : Filtration glomérulaire

**Fe<sup>2+</sup>** : Fer ferreux

**FL-OH** : Flavonoïde

**FL-O** : Flavonoxy

**g** : Gramme

**GM** : Gentamicine

**GPx** : Glutathion peroxydase

**GR** : Glutathion réductase

**GSH** : Glutathion

**GST** : Glutathion -s-transférase

**GSSH** : Glutathion oxydé.

**HTA** : Hypertension artérielle

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HO·** : Radical hydroxyle

**HIV** : Human immunodeficiency virus.

**HCL** : Acide chlorhydrique

**IP** : Intrapéritonéale

**IRA** : Insuffisance rénale aigue

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

**INOS** : Monoxyde d'azote synthase de type 2 dite inducible

**KCl** : Chlorure de potassium

**Kg** : Kilogramme

**K<sup>+</sup>** : Potassium

**KH<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** : Potassium dihydrogène orthophosphate

**K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** : Phosphate dibasique

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**M** : Molarité

**MDA** : Malondialdéhyde

**ml** : Millilitre

**NIA** : Néphrite interstitielle

**NAD** : Nicotinamide adénine dinucléotide

**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

**NAG** : N-acétyl-D glucosaminidase

**NF-κB** : Facteur nucléaire kappa B

**NH<sub>3</sub>** : Ammoniaque

**nm** : Nanomètre

**Na<sup>+</sup>** : Sodium

**NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>** : Dihydrogénophosphate de sodium

**Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** : Di-sodium hydrogenophosphate

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Anion superoxyde.

**OH** : Hydroxyle

**OCH<sub>3</sub>** : Methoxyle

**PARP** : Poly (ADP-ribose) polymérase

**PARS** : Poly (ADP-ribose) synthétase

**pH** : Potentiel d'hydrogène

**PUFA** : Acide gras polyinsaturé

**PTP** : Pore de transition de perméabilité

**Pb** : Plombe

**RNS** : Espèces réactives de l'azote

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène

**SOD** : Superoxyde dismutase

**TBA** : Acide Thiobarbiturique

**TCA** : Trichloroacide Acétique

**TEP** : 1,1,3,3-Tetraetoxypropane

**TGF-B** : Facteur de croissance transformant B

**TNB** : acide thionitrobenzoïque

**TNF-alpha** : facteur tumoral alpha

**SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone

# Liste des tableaux

	<i>Page</i>
<b>Tableau 1</b> : Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotiques.....	14
<b>Tableau 2</b> : Les différents aminosides.....	18
<b>Tableau 3</b> : L'effet protecteur de l'extrait <i>n</i> -butanolique de la plante sur la fonction rénale altérée par la gentamicine.....	42

# Liste des figures

*Page*

<b>Figure 1</b> : anatomie générale du système urinaire.....	3
<b>Figure 2</b> : Coupe sagittal d'un rein.....	5
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique d'un néphron.....	6
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique d'un glomérule.....	7
<b>Figure 5</b> : Schéma de l'appareil juxta glomérulaire.....	9
<b>Figure 6</b> : Schéma de la vascularisation rénale.....	11
<b>Figure 7</b> : Structure chimique de la Gentamicine.....	19
<b>Figure 8</b> : Structure de base des flavonoïdes.....	25
<b>Figure 9</b> : Structure de flavones.....	27
<b>Figure 10</b> : Structure de flavonols.....	27
<b>Figure 11</b> : Structure de flavanones.....	27
<b>Figure 12</b> : Structure des chalcones.....	28
<b>Figure 13</b> : Structure de base des anthocyanes.....	28
<b>Figure 14</b> : Structure des isoflavones.....	29
<b>Figure 15</b> : les étapes de préparation de la phase <i>n</i> -butanolique de la plante .....	34
<b>Figure 16</b> : Formule chimique du Glutathion réduit.....	38
<b>Figure 17</b> : Reaction d'Ellman.....	38
<b>Figure 18</b> : Effet de l'extrait <i>n</i> -butanolique de la plante (200 mg / kg) sur le taux rénale et hépatique en MDA.....	43
<b>Figure 19</b> : Effet de l'extrait <i>n</i> -butanolique de la plante (200 mg / kg) sur le taux rénale et hépatique en GSH.....	44
<b>Figure 20</b> : Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité du superoxyde dismutase (SOD).....	45
<b>Figure 21</b> : Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Catalase (CAT).....	46
<b>Figure 22</b> : Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Glutathion peroxydase (GPx).....	47
<b>Figure 23</b> : Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Glutathion-S-Transferase (GST).....	48

## **Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'Algérie**

---

### **Le résumé :**

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité antioxydante et l'effet néphroprotecteur de l'extrait *n*-butanolique d'une plante médicinale endémique à l'Algérie contre la toxicité induite par gentamicine chez des rats males de souche Wistar Albinos.

Pour cela, 24 rats males Albinos Wistar, ont été répartis en 4 groupes de 6. Le premier servant un témoin positif qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau physiologique (NaCl 0.9%), le deuxième, a reçu l'eau physiologique (NaCl 0.9%) et l'extrait de plante de 200 mg/Kg, le troisième et traité par la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritonéale pendant 10 jours, le quatrième, traité par la combinaison entre l'extrait *n*-butanolique de la plante par gavage à une dose de 200 mg/Kg plus la gentamicine par injection intrapéritonéale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période.

A partir de l'analyse de nos résultats, on a constaté 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 et hépatique chez les rats traités avec la gentamicine par rapport aux animaux témoins et prétraités. Ainsi une diminution de l'activité enzymatique de (CAT, GST, GPX et de la SOD) chez les mêmes rats.

Par ailleurs, la supplémentation de l'extrait *n*-butanolique de la plante pendant 10 jours à une dose journalière de 200 mg/kg a provoqué une diminution de la concentration sérique de l'urée (62,16%), et de la créatinine (47,11 %) chez les rats traités par la gentamicine.

D'autre part, l'extrait *n*-butanolique de la plante a également entraîné une nette amélioration du statut antioxydant dans les reins et le foie. En effet, la diminution de la concentration du malonyldialdéhyde (MDA) de 22,65 % dans les reins et 6,59% dans le foie, l'accroissement du taux de glutathion réduit (GSH) de 46,15 % et 20,93% rénal et hépatique, et l'augmentation de l'activité de la catalase (CAT) de 21,81 % dans les reins et de 64,81% dans le foie, et aussi de Glutathion peroxydase (GPx) de 24,02% et 17,63% dans le rein et le foie, et la Glutathion-S-Transférase (GST) de 21,81% dans le rein et 64,81% dans le foie, et finalement une augmentation de l'activité de Superoxyde dismutase (SOD) rénale et hépatique de 32,21% et 34,12% chez les rats traités par la GM montrent que l'extrait *n*-butanolique de la plante possède une haute activité antioxydante.

En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait de plante endémique 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, Plante médicinale, Néphrotoxicité, Stress oxydatif, Antioxydant.

# Study of the gentamicin -induced nephrotoxicity: preventive effect of Algerian endémique medicinal plant

---

## Abstract

The objective of our study is to evaluate the antioxidant activity and the nephroprotective effect of the *n*-butanolic extract of Algerian endemic medicinal plant against gentamicin-induced toxicity in male Wistar albino strain rats.

For this, 24 male albinos Wistar rats were divided into 4 groups of 6 rats. The first used a witness who serving received daily gavage of physiological saline (NaCl 0.9%), the second, received physiological saline (NaCl 0.9%) and plant extract 200 mg / kg, the third and treated with gentamicin at dose of 80 mg / kg / day by intraperitoneal injection for 10 days, the fourth treated with combination of *n*-butanol extract of the plant by gavage at a dose of 200 mg / kg plus gentamycin by IP injection at a dose of 80 mg / kg during the same period.

From the analysis of our results, there was a considerable increase in serum creatinine and urea levels in treated rats by gentamicin alone, but no change in these parameters in the control group.

We also observed that the results obtained highlight disruption of the detoxifying potential expressed by the reduction in renal and hepatic glutathione in rats treated with gentamicin compared with control and pretreated animals. While, we observed a decrease in enzymatic activity of (CAT, GST, GPX and SOD) in the same rats.

In addition, the supplémentation of butanol extract of the plant for 10 days at a daily dose of 200 mg / kg caused a decrease in the serum concentration of urea (62.16%), and creatinine (47.11%) in rats treated with gentamicin.

On the other hand, the *n*-butanol extract of the plant also resulted in improvement in antioxidant status in the kidneys and liver. Indeed, the decrease in the concentration of malonyldialdehyde (MDA) of 22.65% in the kidneys and 6.59% in the liver, the increase of reduced glutathione level (GSH) of 46.15% and 20.93% renal and hepatic, and increased catalase activity (CAT) by 21.81% in the kidneys and 64.81% in the liver, and also by Glutathione peroxidase (GPx) by 24.02% and 17.63% in the kidney and liver, and Glutathione-S-Transferase (GST) of 21.81% in the kidney and 64.81% in the liver, and ultimately an increase in Superoxide dismutase activity (SOD) renal and hepatic 32.21% and 34.12% in the kidneys of rats treated with GM show that *n*-butanol extract of the plant has a high antioxidant activity.

In conclusion, the present study suggests that endemic plant extract has a beneficial effect on the nephrotoxicity caused by gentamicin and oxidative stress, by activating antioxidant enzymes and decreasing lipid peroxidation at the renal level.

---

Keywords : Gentamicin, Medicinal plant, Nephrotoxicity, Oxidative stress, Antioxidant.

## الملخص

تهدف هذه الدراسة الى تقييم الفعالية البيولوجية لمستخلص نبّنة طبية في الجزائر ضد السمية الكلوية المحرّضة بواسطة الجنّتاميسين على جردان ذكور من سلالة wister albinos.

لهذا تم تقسيم عدد الذكور الجرذان البيضاء (Wister albinos) الى 4 مجموعات في كل مجموعة 6 جردان. استخدمت المجموعة الأولى كشاهد حيث تلقت جرعة من الماء الفيزيولوجي (0,9% كلوريد الصوديوم) يوميا عن طريق الفم، والثانية عوملت بجرعة من الماء الفيزيولوجي (0,9% كلوريد الصوديوم) ومستخلص النبّنة

والثالثة تلقت جرعة 80 ملغ /كغ/يوم من الجنّتاميسين عن طريق الحقن تحت الصفاق لمدة 10 أيام، اما المجموعة الرابعة فقد تلقت مزيج من مستخلص البيتانول للنبّنة بجرعة 200 ملغ /كغ/ عن طريق الفم بالإضافة الى جرعة 80 ملغ/كغ من الجنّتاميسين بالحقن تحت الصفاق اثناء نفس الفترة.

من تحليل النتائج المتحصل عليها تثبت انخفاض مستوى الغلوتاتيون الكلوي في مجموعة الفئران المحرّضة بالجنّتاميسين مقارنة بمجموعة الشواهد والمجموعة المعالجة بالمستخلص مع ملاحظة انخفاض النشاط الانزيمي للكاتالاز وسوبر أوكسيد ديسموتاز وغلوتاتيون بيروكسيداز وغلوتاتيون ترونسفيراز عند نفس المجموعة.

بالإضافة الى ذلك، استعمال مستخلص النبّنة لمدة 10 أيام بجرعة 200 ملغ/كغ يوميا تسبب انخفاض كبير في تركيز مصّل الدم (62,16%) وفي الكرياتينين (47,11%) عند الفئران المحرّضة بالجنّتاميسين.

من جهة أخرى اظهر مستحضر البيتانول تحسن كبير في النظام المضاد للتأكسد، في الواقع، تناقص تركيز (ا مدي ا) بنسبة (22,65%) في الكلية و ب (6,59%) في الكبد و زيادة معدل الغلوتاتيون المختزل بنسبة (46,15%) و (20,93) في الكلية و الكبد و ارتفاع في نشاط الكاتالاز بنسبة (21,81%) في الكلية و (64,81%) في الكبد و زيادة في غلوتاتيون بيروكسيداز ب (24,02%) الكلوي و (17,63%) الكبدية بالإضافة الى سوبر أوكسيد ديسموتاز (32,12%) في الكلية و (34,12%) في الكبد لدى الفئران المحرّضة بالجنّتاميسين، يثبت ال مستخلص البيتانول النبّنة يحتوي على مضاد للأكسدة .

في النهاية تقترح هذه الدراسة ان النبّنة تحتوي على تأثير مفيد على السمية الكلوية المحرّضة بالجنّتاميسين والاجهاد التأكسدي، بتفعيل الانزيمات المضادة للأكسدة وخفض الاكسدة الليبيدية على مستوى الكليتين.

# **Introduction**

## INTRODUCTION

Le rein est un organe important dans le cheminement des substances toxiques. Sa fonction majeure consiste à filtrer le sang, en dégageant toute substance nocive et en conservant les molécules essentielles (Reichl, 2004). Le rein exerce plusieurs d'autres fonctions vitales (régulation de la pression sanguine et du volume extracellulaire, le maintien de la balance acido-basique et électrolytique) qui sont intimement liés à son rôle dans le maintien de l'homéostasie intérieure, permettant de protéger les cellules vis-à-vis des conséquences des variations environnementales de l'organisme (Tarloff et Wallace, 2010).

Le rein est un organe particulièrement exposé à la toxicité des xénobiotiques puisqu'il est très irrigué (Rouas, 2010). 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).

Les aminosides sont une famille d'antibiotique dont l'activité est concentration-dépendante, c'est-à-dire dont l'efficacité est directement corrélée aux concentrations sériques. Les indications thérapeutiques concernent essentiellement les infections graves/mortelles causées par des bactéries Gram-positif et aérobies à Gram négatif (Rougier et *al.*, 2003).

Parmi tous les aminosides, la gentamicine est probablement l'antibiotique le plus couramment utilisée et étudié. Son large spectre d'action, son efficacité et son coût relativement faible font de cet antibiotique un des agents de premier choix dans le traitement d'une variété de situations cliniques. La voie rénale est la voie essentielle d'élimination de la gentamicine.

La gentamicine provoque une néphrotoxicité directe par concentration dans le cortex rénal. Il a été estimé que plus de 30% des patients traités avec la gentamicine sur une période de plus de sept jours vont développer une insuffisance rénale aiguë de degré variable (Mathew, 1992), accompagnée d'une protéinurie minime et d'une leucocyturie. Sur le plan histologique, la lésion rénale est représentée par une nécrose tubulaire dont l'évolution après arrêt du toxique est généralement favorable.

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.*, 2008). En outre, les lésions rénales induites par les aminosides sont associée à des élévations marquées

dans les niveaux de la lipo-peroxydation, (Ali, 2003), la formation de nitrotyrosine (Cuzzocrea et al., 2002), et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal (Sener et al., 2002).

Plusieurs agents et stratégies utilisant différents mécanismes ont été essayés pour réduire la néphrotoxicité induite par GM (Ali, 2003 ; Naga et al., 2004). Ceux-ci étaient principalement axés sur l'utilisation de divers antioxydants (Khan et al., 2009), extraits de plantes médicinales ou d'autres agents ayant des propriétés antioxydants (Pedraza-Chaverri J et al., 2000 ; Khan et al., 2009). Cependant, aucune de ces stratégies ne s'est révélée appropriée pour la pratique clinique.

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 subsaharienne. 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 à l'Algérie qui est très utilisée en médecine traditionnelle pour traiter plusieurs maladies.

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

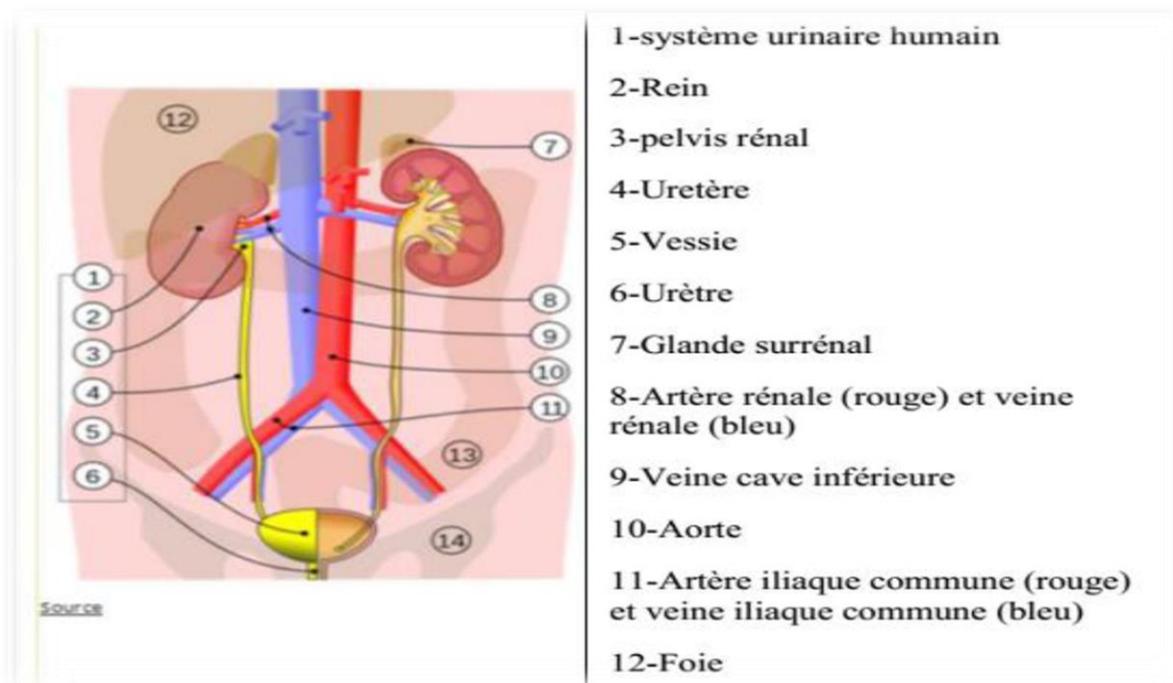
Notre travail sera réparti en quatre sections : La premier est un rappel bibliographique divisé en quatre chapitres : le premier est consacré à un rappel sur l'anatomie et la physiologie du rein. Nous avons ensuite abordé au second chapitre sur les différents types de néphropathies provoquées par les médicaments. Dans le troisième chapitre, on a abordé la gentamicine et son mécanisme de néphrotoxicité, Concernant le quatrième chapitre, nous nous somme intéressé principalement aux flavonoïdes et leurs activités biologiques, La deuxième section décrit le matériel et les méthodes utilisées lors du travail expérimental. La troisième et les quatrième sections de ce mémoire exposent l'ensemble des résultats obtenus et la discussion et elles traitent 2 parties :

- La première sert à l'étude de l'effet de l'administration de l'extrait *n*- butanolique d'une plante à une dose de 200 mg / kg / jours sur le taux de la créatinine et de l'urée sérique chez des rats sains et des rats traités en concomitance par la gentamicine.
- La deuxième sert à l'étude du pouvoir antioxydant de l'extrait *n*- butanolique de la plante sous les mêmes conditions précédentes par la mesure du taux du malonyldialdéhyde (MDA), du Glutathion réduit (GSH) et des enzymes antioxydantes rénales et hépatique (SOD, CAT, GPx et la GST) chez des rats sains et des rats traités par la gentamicine.

# **Rappel bibliographique**

## I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU REIN :

Les reins sont des organes vitaux, ils sont pairs en forme d'haricot situés à la partie postérieurs de la cavité abdominales, de chaque côté de la colonne vertébrales, en partie cachés par les dernières côtes (Hoarau, 2011). Chaque rein pèse de 100 à 200 grammes et mesure environ 12 cm de long, 6cm de large et 5 cm d'épaisseur (Johan et *al.*, 2013 ; Esther, 2015). Le rein droit est situé en arrière du foie, le rein gauche en arrière du pancréas et du pôle inférieur de la rate, il y a de chaque côté une artère et une veine rénales dont l'entrée dans le rein et la sortie hors de celui-ci se font par la dépression médiane à laquelle est due la forme de haricot de l'organe (Hoarau, 2011 ; Sherwood, 2012).



**Figure 1:** Anatomie générale du système urinaire (Prudhomme et *al.* 2010).

### I.1. Anatomie rénale :

#### I.1.1. Les voies urinaires :

Les voies urinaires sont constituer par l'ensemble des conduit que l'urine traverse depuis les reins jusqu'au milieu extérieur .Ils comprend donc : les calices, le bassinet, les uretères, la vessie et l'urètre (Lacombe, 2015).

##### 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 (Lacombe, 2015).

**I.1.1.2. Le bassinet :**

Située au milieu du bord interne de chaque rein (Sherwood, 2012), Il est formé de calices majeurs et mineurs qui reçoivent l'urine et permettent son acheminement vers la vessie via l'uretère. (Matar, 2014)

**I.1.1.3. Les uretères :**

Les uretères sont des minces conduits qui mesurent chacun de 25 à 30 cm de longueur et 6 mm de diamètre. Chaque uretère descend derrière le péritoine, du hile rénal jusqu'à la paroi postérieure de la vessie, où il entre obliquement. L'extrémité supérieure de chaque uretère est prolongement du pelvis rénal, et muqueuse est en continuité avec celles du pelvis rénal et de la vessie.

Les uretères sont essentiellement des conduits qui transportent l'urine des reins à la vessie (Marieb, 2008).

**I.1.1.4. La vessie :**

Est un réservoir musculo-membraneux dans lequel s'accumule l'urine entre deux mictions. Elle se situe entre les uretères et l'urètre la contraction de la vessie cause l'évacuation de l'urine vers l'extérieur par un autre conduit, l'urètre (Sherwood, 2012).

**I.1.1.5. L'urètre :**

L'urètre est le conduit qui achemine l'urine de la vessie vers l'extérieur. (Bourouina, 2008). Son aspect est différent dans les deux sexes. (Lacombe, 2005).

Chez l'homme ; l'urètre permet aussi le passage de sperme à partir des orifices d'abouchement des canaux éjaculateurs. Ce canal va du col de la vessie à l'extrémité de la verge et mesure environ 16 cm. Il traverse d'abord la prostate (urètre prostatique ou postérieur) puis pénètre dans le corps spongieux, qui l'entoure jusqu'à sa terminaison (urètre spongieux ou antérieur). Chez la femme ; l'urètre étend du col de la vessie à la vulve et mesure environ 3cm (Chalopin et Chabennes, 2008).

**I.1.2. Structure macroscopique :****I.1.2.1. Structure externe :**

Le rein est protégé par 3 couches tissulaires de l'extérieur vers l'intérieur :

**I.1.2.1.1. Le fascia rénal :**

Membrane fibreuse qui enveloppe la structure rénale. C'est un tissu conjonctif dense, et très riche en fibres de collagène qui constitue une sorte de gaine. Le fascia rénal permet de fixer les reins aux organes adjacents de la cavité abdominale (Clémentine, 2015).

### I.1.2.1.2. La capsule adipeuse :

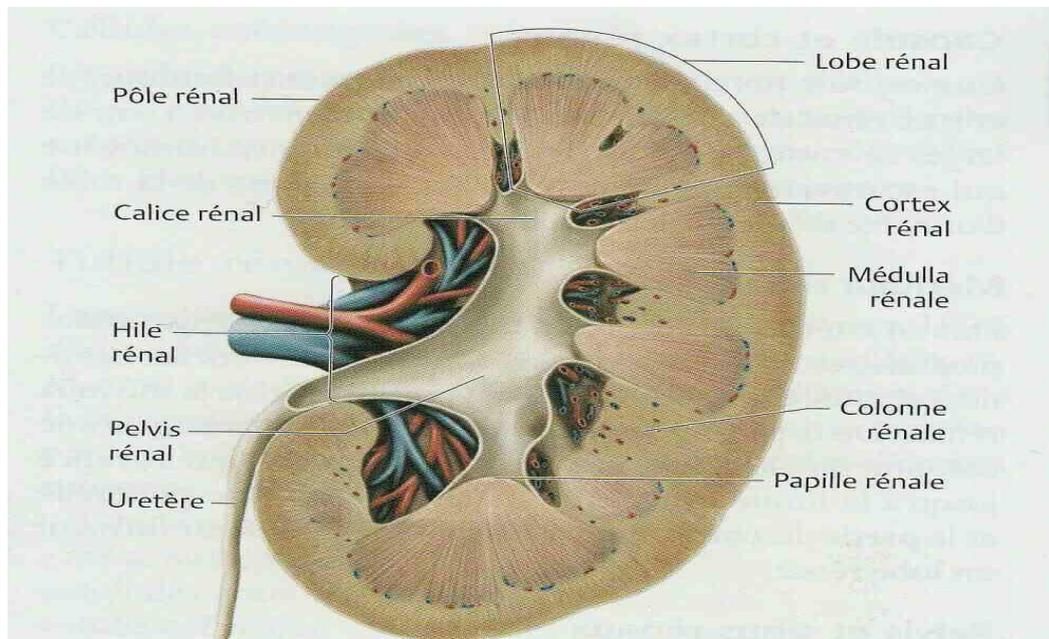
Couche moyenne c'est une couche moue qui constitue de graisse de réserve qui entoure le rein et la glande surrénale. Elle forme ce qui est appelée la loge rénale. Elle maintient le rein en place (Bommas-Ebert et *al.*, 2008).

### I.1.2.1.3. la capsule rénale :

Considérée comme la limite externe du rein. C'est une condensation de tissu conjonctif qui entoure le parenchyme rénal. (Clémentine, 2015)

### I.1.2.2. Structure interne :

Une coupe longitudinale du rein permet de distinguer trois grandes régions (Young et *al.*, 2001 ; Lacour, 2013 ; Matar, 2014)



**Figure 2 :** Coupe sagittal d'un rein (Lacombe, 2015)

#### I.1.2.2.1. Le cortex :

La partie la plus externe d'une épaisseur d'environ 1 cm, présente un aspect granuleux et une coloration pâle est le siège des glomérules (Yang et *al.*, 2001 ; Matar, 2014). Le cortex rénal est constitué d'une portion contournée et d'une portion radiée (Henry et Sèbe, 2008. Benkhalil, 2013).

La portion contournée constitue le cortex superficiel, au contact de la capsule. Elle contient les corpuscules rénaux ou corpuscules de Malpighi (Henry et Sèbe, 2008. Benkhalil, 2013). La portion radiée est située au contact de la base des pyramides rénales. Elle est constituée de nombreux faisceaux striés : les pyramides corticales (ou pyramides

de Ferrein), qui sont des prolongements des stries de la médulla rénale correspondant à une condensation des tubules rénaux droits et de leur vascularisation. Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal ; raison pour laquelle il existe une lobulation des reins chez l'enfant, qui disparaît chez l'adulte (Henry et Sèbe, 2008 ; Benkhalil, 2013)

#### I.1.2.2.2. Médulla rénale :

La médulla rénale est constituée de zones triangulaires appelées pyramides rénales (ou Pyramides de Malpighi). Les pyramides rénales contiennent des tubules rénaux droits et les tubules collecteurs. Elles sont de couleur rouge foncé et sont striées parallèlement au grand axe du triangle. Elles sont au nombre de huit à dix par rein. Leur sommet fait saillie dans le sinus rénal et forme les papilles rénales (Henry et Sèbe, 2008)

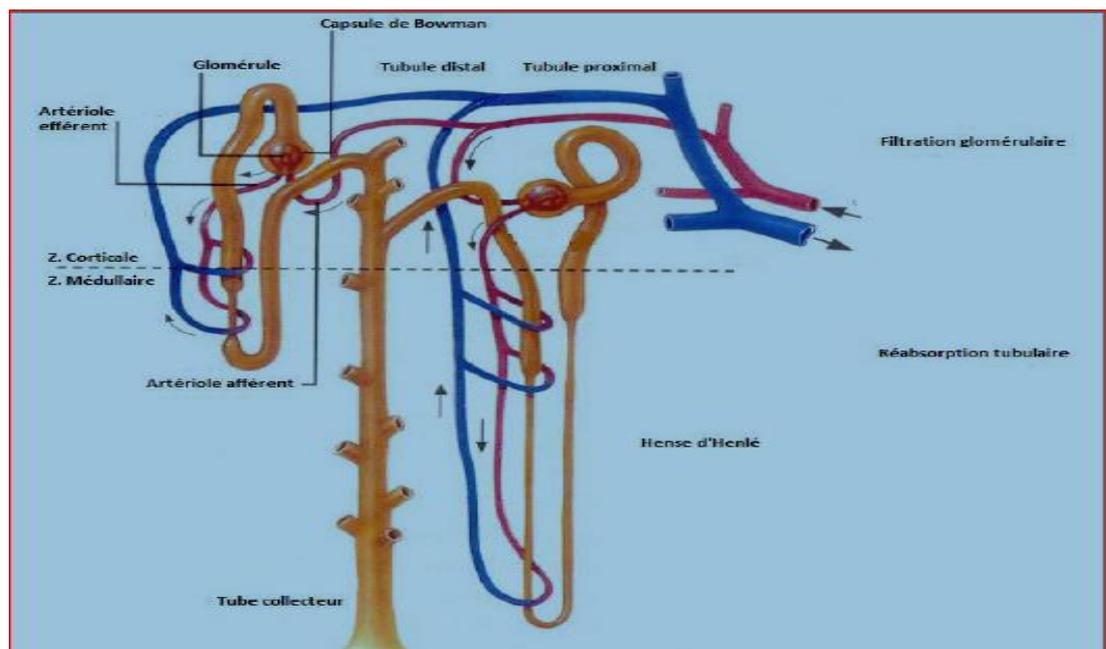
#### I.1.2.2.3. Le sinus rénal :

Correspond à une cavité comblée par du tissu adipeux et renfermant des éléments constitutifs des voies urinaires hautes (les calices et le bassinet) (Tortora et Derrickson, 2007).

### I.1.3. La structure microscopique :

#### I.1.3.1. Le 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 portant le nom de néphrons, qui sont entourés par du tissu conjonctif, au sein desquels les urines sont élaborées (Sherwood, 2006).



**Figure 3:** Représentation schématique d'un néphron (Tarloff et Wallace, 2010)

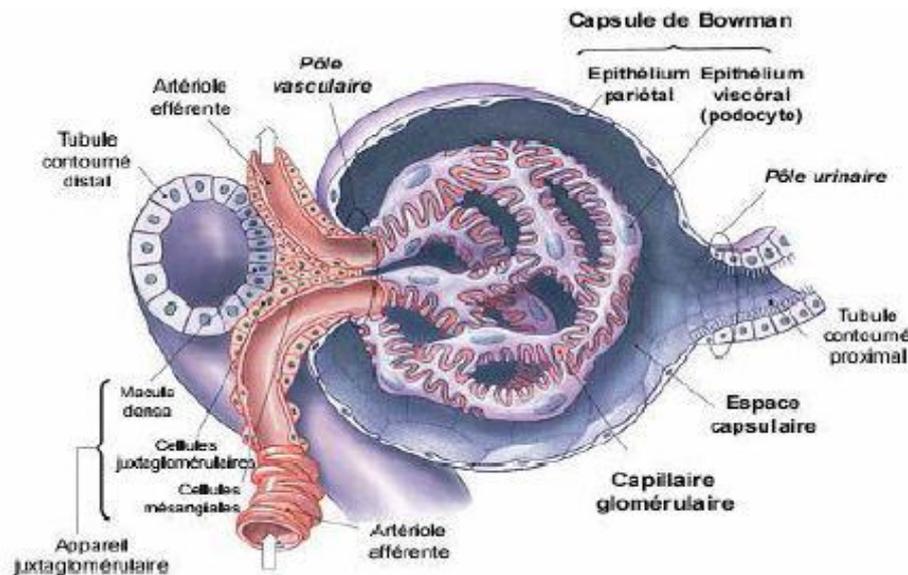
Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. (Nguyen, 2009), Chaque rein en contient environ un million chez l'homme, lié entre eux par des vaisseaux sanguins, des nerfs et des capillaires lymphatiques (Noël, 2008). Chaque néphron est constitué de plusieurs parties :

### I.1.3.1. 1. Corpuscule de Malpighi (corpuscule rénale) :

Le corpuscule de Malpighi est une sphère située dans le cortex rénal (Tortora et Angnostakos, 1988), dont le diamètre est de 150 à 250 microns. Composé du glomérule et de la capsule de Bowman (capsule glomérulaire) (Calas *et al.*, 1997).

#### A. Le glomérule :

Il est le siège de filtration initiale du sang arrivant des artérioles afférentes. L'artériole afférente pénètre au pôle vasculaire du glomérule et se divise généralement en cinq branches principales qui elles-mêmes, se divisent en réseaux capillaires autonomes en s'appuyant sur leur propre tissu mésangial. Les réseaux glomérulaires sont ensuite drainés par l'artériole efférente commune (Touchard, 1996).



**Figure 4 :** Représentation schématique d'un glomérule (Godin, 2010)

#### B. La capsule de Bowman :

La capsule de Bowman ou la capsule glomérulaire rénale est à la forme d'un sac renflé à double feuillet et constitue le début du néphron. Son feuillet pariétal externe est formé d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur une membrane basale et n'offre qu'un rôle structural. Son feuillet interne viscéral est quant à lui tapissé d'une couche de cellules épithéliales appelées podocytes qui entourent le glomérule (Marieb et Lachaine, 1999 ; Young *et al.*, 2001).

**I.1.3.1.2. Le système tubulaire :**

Bordé par une couche unique de cellules épithéliales, le tubule rénal consiste en une succession de tubules qui conduisent l'ultrafiltrat du glomérule au tube collecteur. Les tubules rénaux sont le siège de la formation graduelle de l'urine finale et permettent la réabsorption d'ions, de molécules variées et d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule. La division du système tubulaire en plusieurs parties majeures tient compte des différences histologiques et fonctionnelles des segments concernés (Young et *al.*, 2001, Lacour, 2013).

**A. Tubule proximal :**

- *Tubule contourné proximal* : C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et mesure 12 à 14 mm Avec 50 à 60  $\mu\text{m}$  de diamètre, il est aussi le plus large. Il est bordé par un épithélium cubique unistratifié, dont la bordure apicale est en brosse (Touchard, 1996).
- *Tubule droit proximal* : Plongeant dans la médulla rénale, il a une structure proche de celle du tube contourné proximal, même si les microvillosités de la bordure en brosse sont plus courtes (Touchard, 1996)

**B. L'Anse de Henlé :**

C'est la seule partie du néphron présente dans la pyramide (Prygiel, 2012). C'est un segment en forme d'épingle à chevaux qui s'enfonce en profondeur dans la médulla et revient ensuite dans la corticale (Silverthorn et *al.*, 2007). L'anse de Henlé en forme de U est formée d'une portion descendante dans le diamètre est très fortement réduit suivie d'une partie ascendante dans le diamètre augmente à nouveau, et ressort de la pyramide (Prygiel, 2012).

**C. Tubule distal :**

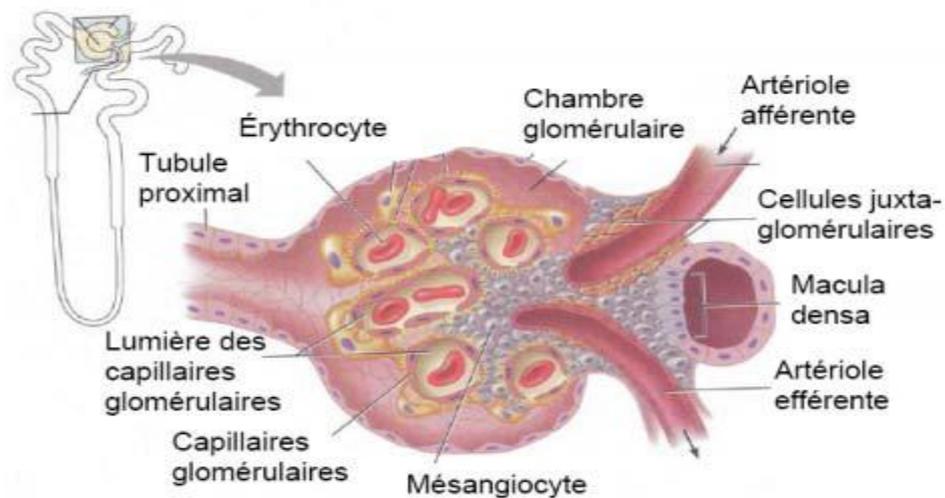
Le tubule distal chemine entièrement dans la médulla, et comporte deux portions : une portion droite et une portion contournée. Les cellules qui composent ce tubule sont hétérogènes, ne possèdent pas de bordure en brosse et ont moins de mitochondries que celles du tubule proximal. Le tubule contourné distal possède l'activité Na/K ATPase la plus grande du tubule rénal et est responsable de la réabsorption des  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et des ions  $\text{Ca}^{2+}$  (Chaaya, 2010).

**D. Tube collecteur :**

Les tubules contournés distaux de plusieurs néphrons déversent leur contenu dans un tube collecteur. Les tubules collecteurs convergent et s'unissent pour former quelques centaines de gros tubules rénaux droits qui se jettent dans les calices mineurs (Tortora et Grabowski, 2001).

### E. Appareil juxta glomérulaire (AJG) :

Structure responsable de libération de rénine située à la zone de contact du segment initial du tube contourné distal avec l'artériole afférente du glomérule du même néphron. Il comprend : La macula densa est formée par un épaissement localisé d'une vingtaine de cellules de la paroi du tube contourné distal. Le 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).



**Figure 5 :** Schéma de l'appareil juxta glomérulaire (Leduc-Nadeau, 2010).

#### I.1.3.2. La fonction du néphron :

Les trois fonctions principales du néphron sont : la filtration glomérulaire du plasma des capillaires glomérulaires vers la lumière tubulaire ; la réabsorption du liquide tubulaire vers la lumière des capillaires péri tubulaires et la sécrétion tubulaire du plasma des capillaires péri tubulaires vers la lumière tubulaire.

##### I.1.3.2. 1. Filtration glomérulaire :

C'est le mouvement de liquide du sang vers la lumière du néphron (Silverton, 2007). Le processus de formation de l'urine commence par une ultrafiltration du plasma (environ 180 litres par jour chez l'Homme) au niveau des capillaires du glomérule, qui ne laissent passer que les molécules de faible poids moléculaire. Cette ultrafiltration glomérulaire produit une « urine primitive » qui a approximativement la même composition ionique que le plasma, mais qui est dépourvue de cellules sanguines et de macromolécules. L'urine primitive passe ensuite

dans les tubules rénaux où elle va subir des changements de composition pour devenir l'urine finale (Perucc, 2008)

### **I.1.3.2. 2. Réabsorption tubulaire :**

La réabsorption tubulaire permet l'obtention de l'urine définitive. En effet, au niveau des tubules rénaux s'effectue des processus de réabsorption. Ces mécanismes permettent de réguler la perte de certains constituants importants pour maintenir l'homéostasie. En effet, l'eau et de nombreux ions et solutés (Sodium, potassium, bicarbonates, glucose, ions H<sup>+</sup>, etc.) filtrés par le glomérule sont réabsorbés entièrement ou dans des proportions différentes dans le sang. La réabsorption met en jeu de nombreux transporteurs (canaux ioniques, pompes, etc.) qui sont sous le contrôle de plusieurs facteurs hémodynamiques et neuro-hormonaux (Marieb, 2008).

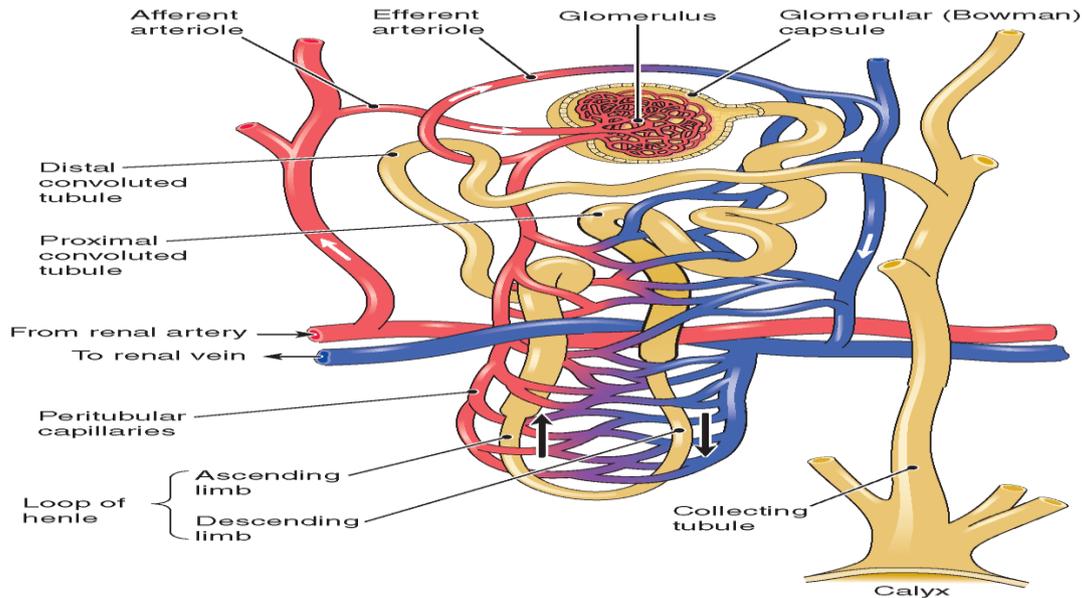
### **I.1.3.2. 3. La sécrétion tubulaire :**

Est en quelque sorte l'inverse de la réabsorption. Des substances telles que les ions H<sup>+</sup>, les ions K<sup>+</sup> et la créatinine passent des capillaires péri tubulaires au filtrat en traversant les cellules tubulaires ou passent directement des cellules tubulaires au filtrat pour être éliminés dans l'urine. Ce processus semble important dans l'élimination des substances qui ne se trouvent pas déjà dans le filtrat (comme certains médicaments et certaines toxines) ou dans la régulation du pH sanguines (Marieb, 2008).

### **I.1.4. Vascularisation rénal :**

Comme ils purifient le sang et équilibrent continuellement sa composition, les reins sont dotés de très nombreux vaisseaux sanguins. Le quart environ du volume sanguin total de l'organisme (1,2 L) passe à travers les reins par minute. L'irrigation artérielle de chaque rein provient de l'artère rénale. A la proche de hile rénal, chaque artère rénale donne naissance à des artères segmentaire du rein. Une fois dans le pelvis rénal les artères segmentaire du rein se ramifient en artère intérêt lobaire du rein, qui rejoignent cortex rénal en cheminant dans les colonne rénal à la jonction du cortex rénal et de la médulla rénal, les artères inter lobaire se divise en artère arquées ou arciformes du rein qui s'incurvent au-dessus des bases des pyramides rénal. Les petite artères inter lobulaires du rein rayonnent des artères arquées du rein sont orientées vers l'extérieure pour alimenter le tissu cortical (Marieb, 2008).

Le sang veineux qui sort du rein passe par des veines qui suivent le même trajet que les artères mais en direction opposées : Le sang s'écoule dans les veines inter lobulaires du rein puis dans les veines arquée, puis dans les veines inter lobulaire du rein et, enfin, dans la veine rénal qui sort du hile rénal et se jette dans la veine cave inférieure (Marieb,2008).



**Figure 6:** Schéma de la vascularisation rénale (<http://what-when-how.com/nursing/the-urinary-system-structure-and-function-nursing-part-1/>)

## I.2. Physiologie des reins :

Les reins contrôlent le contenu en ions et en eau du milieu intérieur en régulant les échanges de ces substances entre la circulation sanguine et l'urine en peut devise la fonction rénale en six parties :

### I.2.1. Le maintien de la constance du milieu intérieure :

La vie des cellules n'est possible que si le milieu intérieur qui les baigne garde une composition constante c'est le rein qui assure cette constance en contrôlent. Le rein a un rôle fondamentale dans l'élimination de l'eau en maintenant le capitale hydrique stable dans l'organisme, et contrôle aussi l'élimination des toute les substances minéral et maintien constante la composition du plasma en ions, le rein joue un autre rôle qui est l'élimination d'excès d'acide provenant du métabolisme cellulaire c'est l'équilibre acido-basique (Ramé et Thérond, 2007).

### I.2.2. Elimination des déchets :

Les reins éliminent les déchets métaboliques et les substances étrangères, telles que les médicaments et les toxines provenant de l'environnement. Les déchets métaboliques comprennent notamment la créatinine produite par le métabolisme du muscle, l'urée qui est une forme d'excrétion et l'acide urique. Un métabolite de l'hémoglobine, l'urobilinogène, donne à l'urine sa coloration jaune caractéristique. Les hormones sont un autre exemple de substance endogène que les rein contribuent à l'éliminer du sang (Silverthorn et *al.*, 2007).

Les reins éliminent d'autres substances étrangères comme la saccharine et l'anion benzoate qui provient de benzoate de potassium (Silverthorn et *al.*, 2007).

### **I.2.3. Fonction endocrine :**

Le rein ne sont pas à proprement des glandes endocrine, mais ils ont trois fonctions hormonales importantes. Les cellules rénales synthétisent l'érythropoïétine, une hormone de la famille des cytokines qui régule la production de globules rouge. Elles secrètent également la rénine, une enzyme qui régule la production des hormones impliqués dans l'homéostasie du sodium et le contrôle de la pression artérielle. Des enzymes rénales participent à la conversion de la vitamine D3 en une hormone qui régule l'équilibre du calcium (Silverthorn et *al.*, 2007).

### **I.2.4. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle :**

Le rein assure à lui seul la régulation lente de la pression artérielle grâce à la régulation de la volémie, Il participe à la régulation rapide de la pression artérielle grâce au système rénine-angiotensine-aldostérone. L'appareil juxta-glomérulaire sécrète la rénine dans le sang en réponse à une baisse de NaCl, de la volémie et/ou de la pression artérielle ; Une fois sécrétée dans le sang, la rénine active l'angiotensinogène, protéine plasmatique synthétisée par le foie, en angiotensine I ; Au passage dans la circulation pulmonaire, l'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine des cellules endothéliales ; L'angiotensine II :

- Est un puissant vasoconstricteur qui fait monter la pression artérielle.
- Entraîne une réabsorption du sodium.
- Stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, hormone qui entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium et une augmentation de la sécrétion de potassium.
- Stimule la sécrétion d'adrénaline et noradrénaline.

En cas de situation opposée (pression artérielle élevée), la sécrétion de rénine est inhibée ; il n'y a par conséquent pas d'activation de l'angiotensine II et pas de stimulation de sécrétion d'aldostérone. On observe une augmentation de la sécrétion urinaire de sodium et donc une baisse de la volémie (Ader et *al.*, 2003).

## II. NEPHROTOXICITE DES MEDICAMENTS :

### II.1. Néphropathies d'origine médicamenteuse :

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. Dans le rein mature, la FG représente 20 % du débit plasmatique rénal. Les substances libres dans le plasma (non liées aux protéines plasmatiques) sont de ce fait extraites de manière continue. La fraction restante peut-être éliminée par sécrétion tubulaire proximale grâce au réseau vasculaire complexe des capillaires péri-tubulaires. Un médicament peut donc atteindre les cellules rénales et leur membrane, soit par le filtrat glomérulaire, soit par le sang péri-tubulaire (Ghuysen, 2005).

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. Au vu de la forte prédominance des mécanismes aigus dans l'apparition d'une néphrotoxicité (Karie et *al.*, 2010)

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).

De nombreuses classes médicamenteuses sont néphrotiques, les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxyéthylamidons, les diurétiques de l'anse, la dopamine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antirécepteurs de l'angiotensine II (ARAII), le sévoflurane, la ciclosporine, les chimiothérapies et l'amphotéricine B (Cittanova-Pansard et Jacob, 2007).

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 et Jacob, 2007 ; John et Herzenberg, 2009).

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

**Tableau 1** : Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotiques  
(<https://www.vidal.fr>)

Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
<b>Antibiotiques :</b>	
<b>Aminosides</b>	- Nécrose tubulaire aiguë
<b>Bêtalactamines</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë - Néphropathie glomérulaire
<b>Céphalosporines</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë
<b>Sulfamides</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
<b>Anti-cancéreux :</b>	
<b>Bléomycine</b>	- Néphropathie vasculaire aiguë
<b>Carmustine</b>	- Néphropathie interstitielle chronique
<b>Displatine</b>	- Nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique
<b>ifosfamide</b>	- Insuffisance rénale chronique
<b>Méthotrexate</b>	- Obstruction tubulaire
<b>Antiparasitaires :</b>	
<b>Pentamidine</b>	- Nécrose tubulaire aiguë
<b>Quinine</b>	- Néphropathie vasculaire aiguë
<b>Antirhumatismaux :</b>	
<b>AINS</b>	- Insuffisance rénale fonctionnelle, - Néphropathie interstitielle aiguë - Néphropathie glomérulaire - Hypertension artérielle
<b>Antiviraux :</b>	
<b>Aciclovir ; ganciclovir ;</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë - Obstruction tubulaire
<b>Indinavir</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
<b>Immunosuppresseurs :</b>	
<b>Ciclosporine ; tacrolimus</b>	- Insuffisance rénale fonctionnelle - Néphropathie vasculaire aiguë - Néphropathie interstitielle chronique - Insuffisance rénale chronique
<b>Autre médicament :</b>	
<b>mésalazine</b>	- Insuffisance rénale chronique
<b>warfarine</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë, embolies de cholestérol
<b>carbamazépine</b>	- Néphropathie interstitielle aiguë

## II.2. Atteintes rénales induites par les médicaments :

Les effets rénaux des médicaments se manifestent par divers mécanismes et peuvent potentiellement toucher toutes les parties du rein. Il existe six types d'atteintes rénales induites par les médicaments : les néphropathies tubulaires, les néphropathies interstitielles, les néphropathies glomérulaires, les insuffisances rénales fonctionnelles, les néphropathies vasculaires et les néphropathies obstructives, telles que les cristalluries, les insuffisances rénales aiguës secondaires à des rhabdomyolyses, etc.

La néphrotoxicité des médicaments survient principalement chez des patients ayant des facteurs de risque sous-jacents, pouvant rendre le rein plus fragile aux effets iatrogènes. On distingue les facteurs de risque liés au patient (âges extrêmes, hypovolémie, insuffisance rénale chronique préexistante...), ceux liés au rein et ceux liés au traitement (posologie non adaptée, néphrotoxicité cumulée, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens...). La connaissance des facteurs de risque et des mécanismes de néphrotoxicité sont la base d'une meilleure prévention et également d'une meilleure prise en charge de ces patients (Zimmer-Rapuch et *al.*, 2013).

### II.2.1. Néphropathies tubulaires :

Elles sont dues, en général, à une atteinte toxique directe se manifestant le plus souvent par des troubles hydroélectrolytiques 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) (Karie et *al.*, 2010).

Les marqueurs de la tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi) sont : hypophosphatémie ; hypokaliémie ; hypouricémie ; glycosurie (normoglycémique) ; acidose métabolique à trou anionique normale ; hyperaminoacidurie ; protéinurie tubulaire (Baker et Pusey, 2004).

Les principaux médicaments impliqués sont : les antibiotiques, les produits de contraste iodés, la ciclosporine, le tacrolimus, l'amphotéricine B et le foscarnet (Karie et *al.*, 2010).

### II.2.2. La néphrite interstitielle aiguë (NIA) :

Les NIA sont en règle générale secondaires à un mécanisme immuno-allergique. Les manifestations extrarénales (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) sont alors très caractéristiques de ce type d'atteinte rénale et surviennent après plusieurs semaines suivant la mise en place du traitement ou bien dans les 3 à 5 jours suivant une seconde administration (Bentley, 2010).

Les manifestations rénales peuvent être une éosinophilurie et une pyurie 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. La NIA représente 3 à 15 % des IRA médicamenteuse (Bentley, 2010).

La famille médicamenteuse classiquement responsable de NIA sont les pénicillines (Appel et *al.*, 1981)

### **II.2.3. Les néphropathies glomérulaires :**

Les néphropathies glomérulaires désignent des affections au cours desquelles les lésions histologiques touchent principalement les glomérules. Elles se traduisent cliniquement par deux principaux signes qui sont la protéinurie et l'hématurie. Ces signes peuvent être associés à une hypertension artérielle et ou à une insuffisance rénale. La prédominance de l'un de ces signes et leur allure évolutive permettent de définir différents tableaux cliniques (Wyatt et *al.*, 2013).

L'existence d'antécédents familiaux, de signes extra-rénaux associés, et les données de la biopsie rénale, permettent de classer les glomérulopathies en primitives et secondaires (Meadow et *al.*, 1985).

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

### **II.2.4. Insuffisances rénales fonctionnelles :**

Elles peuvent être secondaires à la déplétion sodée induite par les diurétiques ou à la diminution du flux sanguin rénal par les interférences avec le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) et les prostaglandines. L'atteinte rénale fonctionnelle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement et après réhydratation s'il s'agit d'accident lié aux diurétiques. La dialyse n'est qu'exceptionnellement nécessaire (Karie et *al.*, 2010).

La ciclosporine et le tacrolimus sont également impliqués dans des perturbations de l'hémodynamique rénale avec vasoconstriction des artères glomérulaires conduisant à une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire se traduisant cliniquement par une élévation de la créatininémie, de la pression artérielle et, parfois, de la kaliémie. Il s'agit d'une néphrotoxicité réversible. En revanche, le risque majeur lié au traitement prolongé par la ciclosporine est l'apparition de lésions irréversibles de fibrose interstitielle (Karie et *al.*, 2010).

**II.2.5. Les néphropathies vasculaires :**

Les néphropathies vasculaires suite à la toxicité endothéliale des médicaments peuvent s'exprimer par la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique sous la forme d'une microangiopathie thrombotique. Le tableau clinique consiste en l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) ou l'aggravation d'une HTA ancienne, une augmentation de la créatininémie, une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique. Il est nécessaire de rechercher d'autres signes de microangiopathie thrombotique : présence de schizocytes, augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH), effondrement de l'haptoglobine.

Les médicaments souvent impliqués sont la quinine, le valaciclovir, le tacrolimus et la ciclosporine, les interférons, la gemcitabine. D'autres médicaments (propylthiouracile, clarithromycine, ciprofloxacine, etanercept, etc.) peuvent être responsables d'atteintes d'origine inflammatoire des petites artères et des artères de moyen calibre (angéites) (Svetlana Karie *et al.*, 2010).

**II.2.6. Les néphropathies obstructives :**

La néphropathie obstructive est objectivée par l'existence d'un obstacle sur la voie excrétrice. Une obstruction tubulaire peut être induite par divers médicaments tels que l'aciclovir, le méthotrexate, la sulfadiazine...Etc. L'obstruction créée par le médicament ou bien par ses métabolites peut être située au niveau tubulaire ou bien plus bas dans l'appareil urinaire et provoquer des lithiases. Les facteurs de risque les plus fréquents sont une insuffisance rénale préexistante, des antécédents lithiasiques et un manque d'hydratation.

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). En dehors d'une insuffisance rénale de type obstructif, l'aciclovir peut entraîner une atteinte interstitielle aiguë (Giustina *et al.*, 1988 ; Rashed *et al.*, 1990) et une nécrose tubulaire aiguë (Becker *et al.*, 1993).

### III. LA GENTAMICINE : UN MODELE DE NEPHROTOXICITE :

#### III.1. Les aminoglycosides ou aminosides :

Les aminosides sont des molécules polycationiques (Faure, 2009). Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol. Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et héli-synthétiques. Elles sont classées en fonction de la structure chimique centrale en trois classes : Streptamine, 2 désoxystreptamine et Streptidine.

Les aminosides perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne (Yala et *al.*, 2001). Ils se fixent sur les ribosomes et perturbent à leur niveau, la traduction des ARNm, par une altération conformationnelle. Il s'ensuit des erreurs de réception des messages et l'incorporation d'acides aminés différents avec formation de protéines défectueuses d'où l'effet bactériostatique (Poisson, 1992). Ces antibiotiques à large spectre, typiquement bactéricides, incluent l'amikacine, la gentamicine, et autres présents dans le tableau (Singleton, 1999).

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

Dénomination commune internationale	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	Isépulline ®	15 mg/kg
Nétilmicine	Nétromicine ®	4 à 6 mg/kg
Tobramycine	Nebcine ®	3 mg/kg

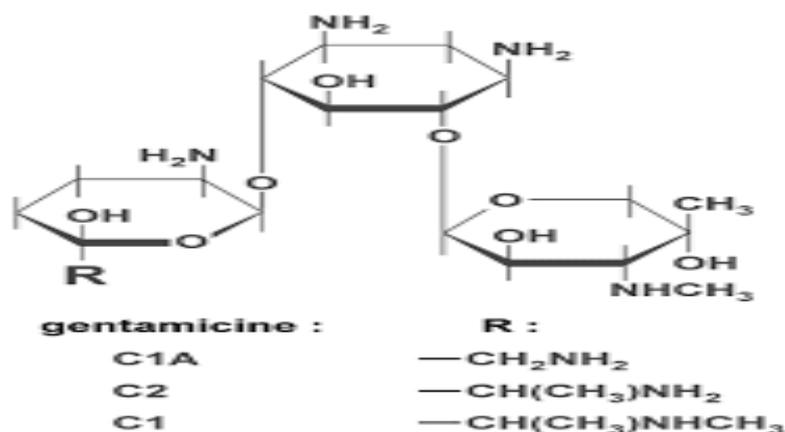
#### III.2. La gentamicine :

##### III.2.1. Historique :

La gentamicine est un aminoside à large spectre provenant de l'actinomycète *Micromonospora (purpurea et echinospora)*. Elle a été étudiée et décrite pour la première fois par Weinstein en 1963. Par la suite, elle a été isolée, purifiée et caractérisée par Rosselot et ses collaborateurs en 1964. La fin des années soixante marque l'entrée de la gentamicine en milieu clinique. Cette découverte a marqué le commencement d'une recherche fructueuse

qui a mené au développement de plusieurs autres aminosides dont la tobramycine (1967), la sisomicine (1970) (Bergeron, 1987)

Il est, encore de nos jours, largement utilisé dans le traitement d'infections sérieuses. Son large spectre d'activité contre les bactéries Gram-négatif et contre certaines espèces de bactéries Gram positif, sa stabilité chimique et son mode d'action font de cet antibiotique un des agents de premier choix dans le traitement de certaines maladies infectieuses (Appel, 1990 ; Siegenthaler et *al.*, 1986).



**Figure 7 :** Structure chimique de la Gentamicine (Toumi, 2008)

Le principe actif de la gentamicine est un complexe formé d'oligosaccharides, dont le noyau est la désoxystreptamine, obtenu par fermentation d'actinomycètes monosporés du genre *Micromonospora*. La gentamicine est un mélange formé de trois composants ayant sensiblement la même activité (Bochaton et *al.*, 1997).

### III.2.2. Le spectre d'activité :

Le spectre d'activité antibactérien naturel de la gentamicine et des autres aminosides est principalement dirigé contre les bactéries Gram-négatif, qui peuvent varier dans leur susceptibilité aux aminosides (Wedemann et Atkinson, 1991). Les espèces Gram-négatif sensibles sont : *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catanhalis*, *Campylobacter*, *Pasteudla*, *Eschenchia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter diversus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca*.

De plus, la gentamicine semble efficace contre certaines espèces bactériennes Gram positif dont les *Staphylocoques* méticilline-sensibles et *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* sont des bactéries hautement résistantes à l'action des aminosides. Cependant, la gentamicine est active, *in vitro*, contre plus de 90% des souches de *Staphylococcus aureus* et 75% des souches de *Staphylococcus epidermidis* incluant

les souches résistantes à la pénicilline G. Les aminosides sont inefficaces contre les bactéries Gram négatif anaérobies, parce que le processus de transport des aminosides par la bactérie à l'intérieur de la cellule se fait de façon active nécessitant un apport d'oxygène et ne peut avoir lieu dans des conditions anaérobies (Lortholary et *al.*, 1995).

### III.2. 3. Mécanisme d'action :

La gentamicine et les autres aminosides possèdent des propriétés bactéricides doses-dépendantes (Vogelman et Craig, 1986 ; Kapusnik et *al.*, 1988). Dans un premier temps, ces antibiotiques diffusent passivement au travers de la membrane externe (paroi cellulaire) par des pores (porines) en se liant à un récepteur externe de la bactérie. Ils sont ensuite transportés au-delà de la membrane interne par un processus de transport actif. Cette phase, qui implique un mécanisme de haute affinité, oxygène-dépendant et requérant de l'énergie est appelée : phase I énergie dépendants (EDP-1). Une fois qu'ils ont pénétré dans le cytoplasme, les aminosides se lient à la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Même si la sous-unité 30S du ribosome est la cible principale des aminosides, une faible proportion de l'antibiotique se lie à la sous-unité 50S. Lorsque les sites de liaisons ribosomales sont saturés, il semble y avoir une seconde phase énergie-dépendante (EDP-2) par laquelle le transport est accéléré, permettant à une plus grande quantité d'antibiotique d'atteindre la cible et ainsi, une augmentation de l'activité bactéricide (Lortholary et *al.*, 1995). Ce mécanisme pourrait être causé par une production de protéines aberrantes qui s'insèrent dans la membrane cellulaire menant à l'altération de sa perméabilité et favorisant ainsi un transport accru des aminosides (Busse et *al.*, 1992). Cette détérioration progressive de l'enveloppe cellulaire, tout comme celle des autres fonctions vitales, peut aider à expliquer l'action létale des aminosides (Bryan, 1989).

Les aminosides perturbent ainsi le cycle normal des fonctions ribosomales en interférant au niveau de l'initiation de la synthèse protéique, menant à l'accumulation anormale de complexes initiateurs non-fonctionnels (Luzzatto et *al.*, 1969). De plus, les aminosides se lient aux polysomes et interfèrent avec la synthèse protéique en causant une mauvaise lecture et une terminaison prématurée de la traduction de l'ARNm. Une autre caractéristique des aminosides est leur capacité à induire une mauvaise lecture de l'ARNm, et ainsi de mauvais acides aminés sont introduits dans la chaîne polypeptidique croissante (Tai et *al.*, 1978). Cependant, ces erreurs de lecture ne sont pas entièrement responsables de l'effet létal rapide ou précoce des aminosides (Davies, 1986 ; Kucers et Bennett, 1987 ; Cunha, 1988). Plusieurs hypothèses ont été mises de l'avant pour tenter d'expliquer cet effet (Lerner et Gaynes, 1992).

### III.2.4. Pharmacocinétique :

La gentamicine, administrée par voie orale aux doses thérapeutiques, ne franchit pratiquement pas la barrière digestive. Administrée par voie parentérale, la gentamicine diffuse dans tous les tissus sauf la prostate. Elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée. L'administration se fait par voie intramusculaire ou intraveineuse, en perfusion discontinue de 30 à 60 minutes. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (0 à 3%). L'élimination est rapide, en 6 à 8 heures, par filtration glomérulaire sous forme inchangée et donc active. La demi-vie est de 2 à 4 heures chez l'adulte normo-rénal, de 3 à 6 heures chez le nourrisson et le nouveau-né (Bochaton *et al.*, 1997 ; Lacarelle *et al.*, 2004).

### III.3. Néphrotoxicité de la gentamicine :

#### III.3.1. Généralités :

Approximativement 8 à 26 % des patients recevant de la gentamicine pendant plusieurs jours vont développer une néphropathie à différents degrés d'importance qui sera très souvent réversible (Smith *et al.*, 1977 ; Smith *et al.*, 1980). Cette toxicité semblerait être le résultat d'une accumulation marquée et d'une rétention avide de la gentamicine dans les cellules du tubule proximal au niveau cortical (Aronoff *et al.*, 1983 ; Lietman, 1990). Les dommages initiaux, produits au niveau du tubule proximal, se manifestent par une excrétion accrue des enzymes de la bordure en brosse des tubules rénaux (Patel *et al.*, 1975). Après plusieurs jours, le rein perd sa capacité à concentrer les urines, une protéinurie modérée s'installe et on remarque dans les urines la présence de cylindre d'apparence granuleux et hyalin. Par la suite, une diminution du taux de filtration glomérulaire est observée (Schentag *et al.*, 1979). La détérioration de la fonction rénale est presque toujours réversible étant donné que les cellules du tubule proximal possèdent une forte capacité de régénération.

#### III.3.2. Mécanisme du néphrotoxicité de la gentamicine :

La réabsorption nette des aminosides par le rein mène à une forte concentration de l'antibiotique dans le cortex rénal. Comparativement à la demi-vie sérique qui est de quelques heures (2-3 heures) le temps de demi-vie tissulaire rénal est de plusieurs centaines d'heures. Ainsi les aminosides sont excrétés dans les urines pendant plusieurs semaines suivant l'administration de l'antibiotique et ce, même si les taux sériques sont maintenant indécélables (Bergeron *et al.*, 1982).

Une fois filtrée au niveau glomérulaire, une portion des aminosides cationiques se lie aux récepteurs phospholipidiques présents à la surface des cellules bordures en brosse des tubules proximaux (Appel, 1981). Suite à cette liaison, les aminosides sont rapidement internalisés, par un mécanisme de pinocytose, dans des endosomes (Mingeot et Tulkens, 1999).

Différentes protéines trans-membranaires dont la mégaline (Moestrup et *al.*, 1995) et l'acide N-acétyl-neuraminique (Kishore et *al.*, 1990) seraient responsables du transport de ces substances.

Lorsque l'endosome et le lysosome fusionnent, les aminosides sont exposés à un faible pH (6) qui favorise leur protonisation et ainsi leur liaison aux molécules membranaires chargées négativement (Mingeot et Tulkens, 1999).

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; Bledsoe et *al.*, 2006 ; Balakumara et *al.*, 2008).

#### **III.3.2.1. Augmentation de phospholipidose :**

Des études *in vitro* ont démontré que la gentamicine se lie fermement aux phospholipides acides, principalement par des forces électrostatiques (Chung et *al.*, 1985) et entraîne une diminution importante de la mobilité des têtes phosphates à l'intérieur de la bicouche lipidique (Mingeot et *al.*, 1989). La liaison de la gentamicine avec les structures de la membrane lipidique entraîne son agrégation (Bambeke et *al.*, 1995) ainsi que l'inhibition de l'activité de ses phospholipases (Laurent et *al.*, 1982 par la neutralisation des charges négatives de surface nécessaire à l'activation de ces enzymes. Parmi les phospholipases inhibées on retrouve les phospholipases A1, A2 et C ainsi que la sphingomyélinase.

#### **III.3.2.2. L'Inhibition des protéines kinases C :**

Les aminosides sont aussi reconnus comme des inhibiteurs des protéines kinases C (Hagiwara et *al.*, 1988). Cette inhibition est probablement causée par une diminution de la disponibilité du substrat suite à l'inhibition du métabolisme du phosphoinositol. Le résultat final est l'altération de la cascade signalétique engendrée par le phosphoinositol ainsi que la signalisation induite par ses seconds messagers (Ramsamy et *al.*, 1989). L'inhibition enzymatique et l'agrégation membranaire conduisent à l'accumulation des phospholipides dans les lysosomes et à la formation de corps myéloïdes (Mingeot-Leclercq et Tulkens, 1999).

La phospholipidose lysosomiale s'accompagne éventuellement de nécrose cellulaire et dans des circonstances normales, ces nécroses sont compensées par les capacités rénales de régénération cellulaire (Beauchamp et *al.*, 1995).

**III.3.2.3. La lésion mitochondriale :**

Pendant de nombreuses années, on croyait que la néphrotoxicité induite par la gentamicine était liée à l'accumulation lysosomale du médicament et à la phospholipidose. Cependant, des études *in vitro* récentes ont montré un aspect critique de la cytotoxicité tubulaire de la gentamicine est sa concentration cytosolique (Servais *et al.*, 2006 ; Servais *et al.*, 2008). Les événements intracellulaires les plus spectaculaires se produisent lorsque la concentration de gentamicine à l'intérieur des lysosomes, l'appareil de Golgi et l'ER dépassent le seuil et déstabilisent leurs membranes (Ngaha *et al.*, 1983 ; Regec *et al.*, 1989 ;). Après avoir été déversée à partir de lysosomes rompus, la gentamicine cytosolique affecte les mitochondries à la fois directement et indirectement et lance une voie apoptotique.

Dans leur étude avec des mitochondries hépatiques isolées de la souris, qui ont été cultivées avec de la gentamicine, Mather et Rottenberg, (2001) ont observé que le médicament avait un effet direct sur ces organelles. La gentamicine était tout aussi puissante dans l'induction de pore de transition de perméabilité (PTP) et la déstabilisation de la membrane externe, et elle induit la libération de protéines pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire. Cependant, le mécanisme exact de ces déstabilisations et formations PTP est inconnu. De plus, la gentamicine perturbe le transport électronique de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une production de ROS et un stress oxydatif (Morales *et al.*, 2010).

**III.3.2.4. La gentamicine provoque un stress oxydatif :**

La gentamicine cytosolique non seulement active la voie apoptotique en agissant sur les mitochondries, mais produit également un stress oxydatif et altère l'état énergétique des cellules (Karatas *et al.*, 2004 ; Juan *et al.*, 2007).

Ces changements contribuent aux dommages cellulaires induits par la gentamicine et à la mort cellulaire. Les ROS peuvent provoquer la mort cellulaire par nécrose, par inhibition du flux sodique transmembranaire, ou apoptose, par inhibition de la chaîne de transport électronique, activation du stress de ER, activation directe des caspases et altération du métabolisme lipidique (Ryter *et al.*, 2007). Les ROS active également la réponse inflammatoire par le facteur nucléaire-kB (NF-kB) (Lu *et al.*, 2010). La surexpression et la surproduction de cytokines inflammatoires (Sanchez-Lopez *et al.*, 2009), comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et iNOS, surviennent lors de l'activation de NF-kB et contribuent à la destruction des cellules (Xie *et al.*, 1994).

**III.3.2.5. Effet sur les Facteurs vasculaires :**

Suite aux dommages engendrés par les aminosides au niveau tubulaire, il y a activation du système rénine-angiotensine. Il s'en suit une vasoconstriction locale, qui semble être

responsable de la diminution de la filtration glomérulaire (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 et Fantauzzi, 1994).

#### **III.3.2.6. La polyurie hypoosmotique :**

C'est une caractéristique de la toxicité induite par les aminosides est le résultat d'une diminution de la réabsorption par les tubules proximaux (Kiotman et Yarger, 1983 ; Safirstein et *al.*, 1983). Si les aminosides altèrent la structure et la fonction des cellules des tubules proximaux, ceci peut conduire à une diminution de l'excrétion de la drogue qui pourra, en retour, muser une ototoxicité.

#### **III.3.3. Facteurs influençant l'incidence de néphrotoxicité :**

Différents facteurs influencent les risques de développer une néphropathie suite à l'utilisation d'aminosides. Ces facteurs de risques peuvent être de deux natures : soit reliés au patient ou soit reliés à la drogue. Parmi les facteurs de risque reliés aux patients on note la présence d'une insuffisance rénale préexistante, d'un audiogramme anormale, l'âge (vieillesse), les septicémies, la déshydratation et l'hyperthermie. Parmi les facteurs de risque reliés à la drogue on note la dose (taux sérique excédant celui de la fenêtre thérapeutique), la durée du traitement (2-3 semaines) et la dose totale d'aminoside reçue. De plus, l'exposition antérieure à un aminoside peut augmenter les risques de néphropathie (Moore et *al.*, 1984).

## VI. LES FLAVONOÏDES :

### VI.1. Définition :

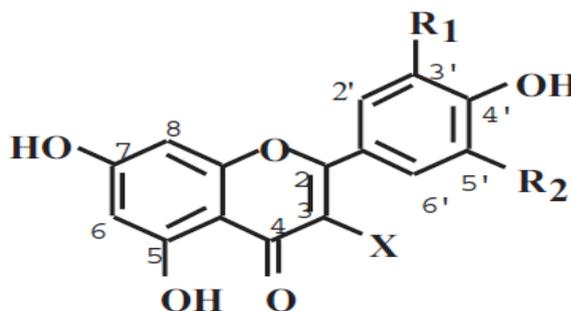
Les flavonoïdes constituent le principal groupe de polyphénols, avec plus de 9000 composés différents (Hernández, 2009), ils sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. À l'état naturel les flavonoïdes se trouvent le plus souvent sous forme d'hétérosides (Bruneton, 1999 ; Ghestem et *al.* 2001).

Du point de vue structural, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules, en effet plus de 6400 structures ont été identifiées (Harborne et Williams, 2000).

### VI.2. Structure :

Les flavonoïdes sont des dérivés benzo-γ-pyrane (Skerget et *al.*, 2005). Leur structure de base est celle d'un diphenyl propane à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitué de deux noyaux aromatiques qui désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, qui désigne la lettre C (Dacosta, 2003).

De façon générale les flavonoïdes se trouvent soit à l'état libre, dans ce cas ils sont dits aglycones, soit sous forme de C- ou O-glycosides, et dans ce cas ils sont liés à des sucres tels que le glucose, le rhamnose, l'arabinose, ils peuvent en outre être des monomères ou des oligomères (Dacosta, 2003).



**Figure 8** : Structure de base des flavonoïdes (Lugasi et *al.*, 2003).

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en plusieurs classes dont les plus importantes sont : Flavones, isoflavandiols, flavanols, flavondiols, aurones, chalcones, anthocyanins (Effendi et *al.*, 2008).

### VI.3. Localisation et distribution :

Les flavonoïdes possèdent une large répartition dans le monde végétal, ils sont distribués dans les feuilles, les graines, l'écorce et les fleurs des plantes (Medic et *al.*, 2003).

Les formes hétérosidiques des flavonoïdes, s'accumulent dans les vacuoles et selon les espèces, elles se concentrent dans l'épiderme des feuilles ou se répartissent entre l'épiderme et le mésophylle. Dans le cas des fleurs, elles sont concentrées dans les cellules épidermiques (Bruneton, 1999).

#### **VI.4. Biosynthèse des flavonoïdes :**

Comme ça a été précisé auparavant, les flavonoïdes possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone. Ce dernier est constitué de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3, on parle alors de chalcones. Ces dernières représentent le précurseur commun de tous les autres flavonoïdes (Heller et Forkmann, 1993 ; Griesbach, 1996 ; Hashimoto et *al.*, 2004).

La chalcone est métabolisée sous l'action de la chalcone isomérase en flavanone : naringénine. C'est sur cette dernière qu'agit ensuite la flavone synthase ou la (2S)- flavanone-3-hydroxylase pour donner les flavones: Apigénine, dihydroflavonol et (2R-3R)-dihydrokaempférol respectivement.

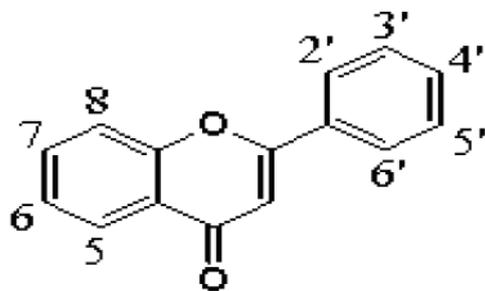
Les deux enzymes citées fonctionnent différemment : la première introduit la double liaison entre les carbones 2 et 3, tandis que la deuxième catalyse l'hydroxylation du C3. Le dihydroflavonol en présence de la flavonol synthase ou la dihydroflavonol-4- reductase, se métabolise en flavonol, kaempférol ou en flavan-3,4-diol et leucoanthocyanidol respectivement (Ono et *al.*, 2006 ; Seeram et *al.*, 2006).

#### **VI.5. Les principales classes de flavonoïdes :**

##### **VI.5.1. Les flavones et les flavonols :**

Les flavones et les flavonols représentent la majorité des flavonoïdes connus, dans plus de 90% des cas. Chez ces molécules le cycle A est substitué par deux hydroxyles phénoliques en C-5 et en C-7. Ces hydroxyles peuvent être libres ou étherifiés, l'un d'entre eux peut être engagé dans une liaison hétérosidique. D'autres substitutions peuvent intervenir avec des fréquences variables : hydroxyles libres ou étherifiés en C-6 et/ou en C-8, isoprénylation ou méthylation en C-6 ou en C-8, implication du C-6 et/ou C-8 dans une liaison carbone-carbone avec un sucre.

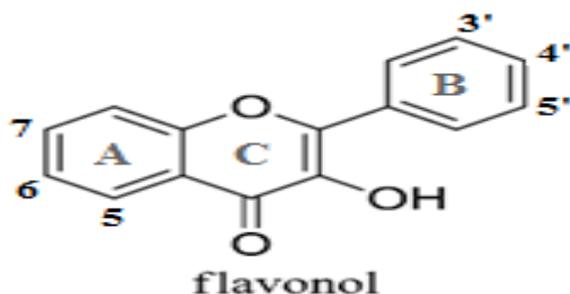
Le cycle B est substitué dans 80% des cas en C-4', peut être disubstitué en C-3' et C-4', ou moins fréquemment 3',4',5'-trisubstitué ; ces substituants peuvent être des groupes hydroxyles (OH) comme ils peuvent être des méthoxyles (OCH<sub>3</sub>). Les autres positions (C-2' et C-6') ne sont qu'exceptionnellement substituées.



Composés	5	6	7	3'	4'	5'
Apigenin	OH	H	OH	H	OH	H
Luteolin	OH	H	OH	OH	OH	H
Chrysin	OH	H	OH	OH	H	H

Figure 9 : Structure de flavones (Bruneton, 2009).

Les principales flavones sont l'apéginine et la lutéoline, alors que les principaux flavonols sont la quercétine, kaempférol, et la myricétine (Morreel et al., 2006).



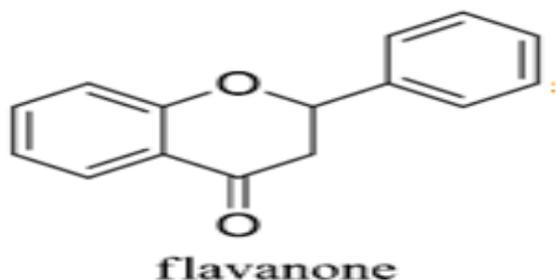
Composés	5	6	7	3'	4'	5'
Kaempférol	OH	H	OH	H	OH	H
Quercétine	H	OH	H	OH	OH	H
Myricetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH

Figure 10 : Structure de flavonols (Bruneton, 2009).

### VI.5.2. Les flavanones et les dihydroflavonols :

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de la double liaison C2-C3 et par la présence de centres d'asymétrie. Les variations structurales sont de même nature que celles décrites pour les flavones et les flavonols. Les dihydroflavonols se distinguent des flavanones par l'hydroxylation de la position C-3. Ces flavonoïdes semblent un peu moins fréquents que leurs homologues insaturés rassemblant les flavones et flavonols.

La principale flavanone est la naringénine, alors que la dihydroflavonols la plus rencontré est la catéchine (Ono et al., 2006).

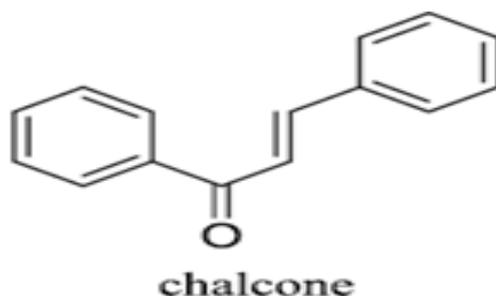


Composés	5	6	7	3'	4'	5'
Hesperetin	OH	H	OH	OH	OMe	H
Naringenin	OH	H	OH	H	OH	H

Figure 11 : Structure de flavanones (Bruneton, 1999).

### VI.5.3. Les chalcones :

Les chalcones, dépourvues de l'hétérocycle central, sont caractérisées par la présence d'un chaînon tricarboné, cétonique, A, B-insaturé. Si les substitutions sur le noyau A sont le plus souvent identiques à celle des autres flavonoïdes, le noyau B est assez fréquemment non substitué. Pour ce type de molécules, la numérotation des positions est différente des autres flavonoïdes. Les chalcones les plus importants sont : la butéine et la phlorétine (Bruneton, 1999).

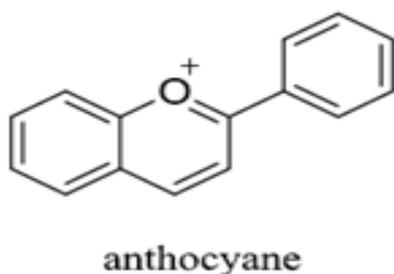


**Figure 12 :** Structure des chalcones (Bruneton, 1999).

### VI.5.4. Les anthocyanidines :

Les anthocyanidines sont toujours hydroxylés en position 3, elles se caractérisent par l'absence du groupe hydroxyle à la position 4.

Les anthocyanidines les plus abondants sont : la pélargonidine, la cyanidine et la péonidine (Castaneda et *al.*, 2009).

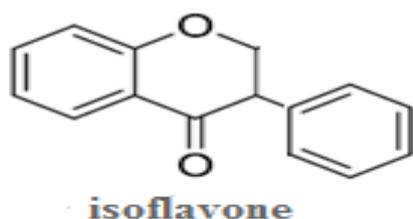


Pigment	5	6	7	3'	4'	5'
Pélargonidine	OH	H	OH	H	OH	H
Cyanidine	OH	H	OH	OH	OH	H
Delphinidine	OH	H	OH	OH	OH	OH

**Figure 13 :** Structure de base des anthocyanes ((Bruneton, 1999).

### VI.5.5. Les isoflavones :

Les isoflavonoïdes sont moins répandus taxonomiquement. Ces composés très actifs se trouvent essentiellement chez les légumineuses. La structure des isoflavones ne diffère des autres flavonoïdes que par la présence du cycle B en position 3 (Harborne,1994; Stafford, 1997).



composés	5	6	7	3'	4'	5'
Daidézéine	OH	H	OH	OH	OH	H
Génistéine	OH	H	OH	OH	OH	OH

**Figure 14** : Structure des isoflavones (Bruneton, 1999).

### VI.5.6. Les Flavan-3-ols, flavan-3,4-diols et anthocyanidols :

Ces molécules sont toujours hydroxylées en C3 et se caractérisent par l'absence du groupe carboxyle en C4. Cette position peut être libre (flavan-3-ols et anthocyanidols) ou hydroxylée (flavan-3,4-diols). Les anthocyanosides sont caractérisées par l'engagement de l'OH en C3 dans une liaison hétérosidique. On trouve parmi ces composés, le palargonidol-3,4-O-glucoside et le cyanidol-3-O-rutinoside ou keracyanine. Les flavan-3-ols et les flavan-3,4-diols sont souvent à l'origine des polymères flavoniques appelés proanthocyanidols ou tannins condensés (Bruneton, 1999).

### VI.6. Activités biologiques des flavonoïdes :

#### VI.6.1. Activité antioxydant :

Les flavonoïdes possèdent de nombreuses activités biologiques, ces activités sont attribuées en partie aux propriétés antioxydantes de ces composés naturels. (Fuhrman et al., 1995). L'action antioxydante de ces composés ne s'exerce pas seulement par l'inhibition des radicaux libres, mais elle se manifeste aussi par la neutralisation d'enzymes oxydantes et par la chélation d'ions métalliques responsables de la production des espèces réactives de l'oxygène (Halliwell, 1994 ; Cotelle, 2001).

A cause de leurs faibles potentiels redox, les flavonoïdes (Fl-OH) sont thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres oxydants ( $R\cdot$ ), comme le superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde et l'hydroxyde, par transfert d'hydrogène et le radical Flavonoxy (Fl-O) qui en résulte peut réagir avec un autre radical pour former une structure stable (Jovanovic et al., 1994).

Les flavonoïdes sont aussi considérés comme de bons chélateurs d'ions métalliques (Brown, 1998 ; Dacosta, 2003), comme les ions du fer ( $Fe^{2+}$ ) et du cuivre ( $Cu^+$ ) qui sont essentiels pour certaines fonctions physiologiques, mais ils sont aussi responsables de la production du radical hydroxyle par la réduction du peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



### VI.6.2. Activité antimicrobienne :

Il a été rapporté que les extraits de plantes et beaucoup d'autres préparations phytochimiques riches en flavonoïdes ont possédé une activité antimicrobienne (Tim et *al.*, 2005). Grâce à leur structure caractérisée par la présence de groupe phénolique, et d'autres fonctions chimiques, les flavonoïdes sont considérés de très bons agents antimicrobiens (Harborne et Williams, 2000).

De nombreuses études ont rapporté les activités antimicrobiennes des flavonoïdes. (Inuma et *al.*, 1994 ; Haraguchi et *al.*, 1998). De même ces propriétés détectées chez la propolis, sont attribuées à leur teneur élevée en flavonoïdes, en particulier le galangin et le pinocembrin (Tim et *al.*, 2005).

L'activité antifongique des flavonoïdes est aussi établie, une étude faite sur *Dianthus caryophyllus* a montré l'efficacité de flavonoïde glycoside, sur des souches fongiques (Galeotti et *al.*, 2008).

Un nouveau flavanone prénylé isolé à partir de l'arbuste *Eysenhardtia texana*, et un flavane 7-hydroxy-3,4- méthylendioxy flavane isolé à partir des fruits de *Terminalia bellerica*, ces deux flavonoïdes montrent une activité contre le microbe pathogène opportuniste : *Candida albicans* (Valsaraj et *al.*, 1997 ; Wachter et *al.* ; 1999).

Récemment des chercheurs ont montré que les flavonoïdes pouvaient avoir une action plus sélective en interagissant avec une glycoprotéine de surface du virus HIV, empêchant ainsi la liaison du virus à la cellule hôte (Mahmoud et *al.*, 1993).

Le mécanisme d'action de polyphénols est sans doute très complexe, parmi les hypothèses avancées :

- L'inhibition des enzymes extracellulaires microbiennes,
- La séquestration du substrat nécessaire à la croissance microbienne ou la chélation de métaux tels que le fer.
- L'inhibition du métabolisme microbien (Mila et Scalbert, 1994).

### VI.6.3. Effets antiallergiques :

Les effets antiallergiques sont attribués à l'influence des flavonoïdes sur la production de l'histamine. En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes AMP cyclique phosphodiesterase et ATPase Ca<sup>2+</sup>-dépendante, ces deux dernières sont responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles.

Di Carlo, (1999) a étudié les effets antiallergiques de la quercitrine, il a trouvé que ce flavonoïde exerce ses effets, en inactivant l'enzyme ATPase Ca<sup>2+</sup> dépendante, de même l'action

de la quercitrine est supérieure à celui du cromoglycate de sodium utilisé comme médicament antihistaminique.

#### **VI.6.4. Autres activités des flavonoïdes :**

À côté des activités citées précédemment, les flavonoïdes possèdent d'autres activités : Les flavonoïdes sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire (Middleton et Elliott, 1996), ils sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T (Mookerjee et *al.*, 1986 ; Namgoong et *al.*, 1994).

Les flavonoïdes peuvent aussi prévenir contre le diabète en inhibant l'enzyme aldose réductase (Chaudhry, 1983). Ong et Khoo n'ont reporté que la myricétine possède un effet hypoglycémiant chez des animaux diabétiques (Ong et Khoo, 2000).

# **Matériels et méthodes**

## MATERIEL ET METHODES

### MATERIELS :

#### I.1. Matériel animal (Entretien des animaux) :

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche *Wistar albinos*, pesant entre 200 et 250 g (au début de l'expérimentation), produits au niveau de l'animalerie du département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, Université des Frères Mentouri Constantine.

Les 24 rats sont logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable de dimensions (36cm ×25cm) où chaque cage regroupe 2 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture « type d'aliment standard, fournies par l'Office National des Animaux du Bétail d'Alger (ONAB) ».

Avant leur utilisation les rats subissent une période d'adaptation de 3 semaines au niveau de l'animalerie à une température constante ( $22 \pm 2$ ) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.

L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

#### I.2. Matériel végétal (Récolte de la plante) :

La plante est récoltée dans wilaya de Boussaâda à la fin du mois de Mai 2014. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre pendant 21 jours. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante est moulue, 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.3. Matériel chimique et appareils :

##### I.3.1. Réactifs :

- L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le 1,1,3,3-Tetraetoxypropane (TEP), l'Acide Thionitrobenzoïque (DTNB), le Glutathion réduit (GSH) sont achetés du *SIGMA ALDERICH CO., ST Louis, Mo.*
- Le Tris, le KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, le K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, le NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et le Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> et l'EDTA sont achetés de *SIGMA ALDERICH CO., ST Louis, Mo.*
- Le Trichloroacide Acétique (TCA) est acheté de *FLUKA CHEMIKa ; Switzerland.*

- Le peroxyde d'hydrogène, et le KCl sont achetés de *PANREAC QUIMICA, SA ;Espana* Le *n*-butanol et acheté de *PROLAB, MERK EUROLAB*.
- Les solvants organiques : Le méthanol, l'éther, Le Formaldéhyde (CH<sub>2</sub>O) ont été fournis par *Sigma- Aldrich CO., ST Lowis, Mo*.

### **I.3.2. Appareils :**

- Centrifugeuse *Sigma*.
- pH-mètre *Hanna*.
- Spectrophotomètre
- Autoanalyseur *BIOLAB*.
- Balance
- Agitateur avec plaque chauffante
- Glucomètre *Acut Chek*.
- Etuve

## **II. METHODES :**

### **II.1. Méthodes d'extraction (Préparation de l'extrait *n*-butanolique) :**

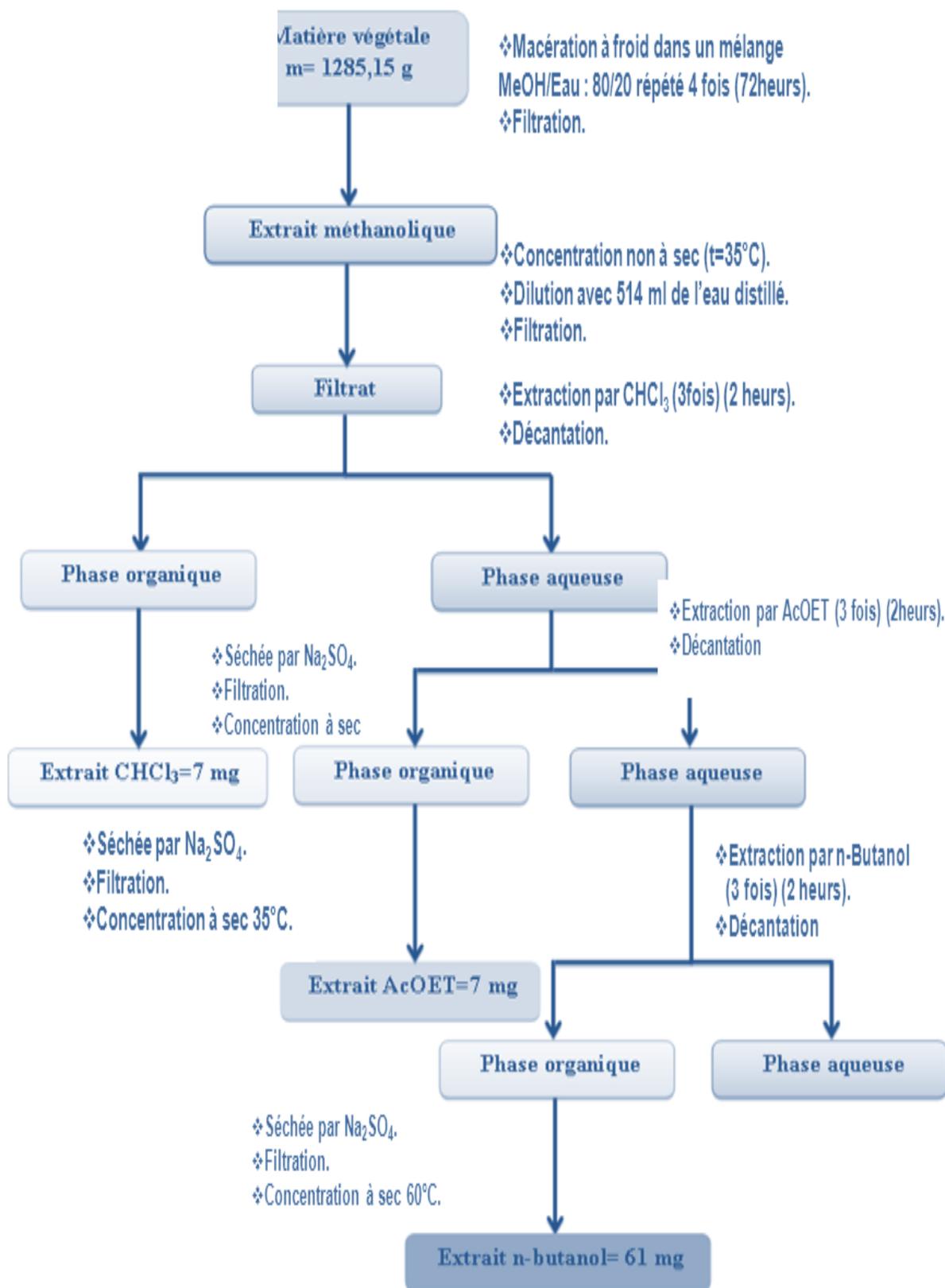
Les différentes étapes de la préparation de la phase *n*-butanolique de la partie aérienne plante sont réalisées au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université Mentouri et selon la méthode suivante :

La quantité de matériel végétal obtenue (1285 ,15g) a subit une macération dans un mélange hydroalcoolique (Ethanol/Eau ; 70 : 30 ; v/v) pendant 72 heures. Le premier extrait récupéré est concentré sous pression réduite et une température modérée (environ 35 °C). La macération est répétée 3 fois avec renouvellement du solvant et dure dans chaque cas de 24 à 48 heures.

Les trois extraits hydroalcooliques récupérés sont réunis et concentrés. A la solution concentrée obtenue, on ajoute sous agitation magnétique 260 ml d'eau distillée et du tétraacétate de plomb Pb(OAc)<sub>4</sub> jusqu'à disparition de la coloration verte au profit d'une coloration marron. La solution ainsi obtenue est laissée au repos à froid pendant une nuit pour décantation. Cette décantation permet le dépôt de la chlorophylle, des cires, du sable, .... etc.

Après filtration on obtient une solution aqueuse claire. Cette phase aqueuse subit une extraction de type liquide-liquide en utilisant des solvants de polarité croissante en commençant par le chloroforme, puis l'acétate d'éthyle et en dernier le *n*-butanol.

La phase *n*-butanolique récupérée est séchée avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées, concentrées sous pression réduite à sec et pesées.



**Figure 15:** les étapes de préparation de la phase *n*-butanolique de la plante (Harborne, 1967).

## II.2. Méthodes de l'étude de l'effet néphroprotectif de l'extrait *n*-Butanolique de la plante :

### II.2.1. 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 intrapéritonéale avec une dose 80 mg / kg (un volume de 2 ml / kg), une fois par jour pendant 10 jours.

Pour les témoins (lot 1 et 2), un volume équivalent de chlorure de sodium à 0.9 % a été administré par voie intrapéritonéale.

### II.2.2. Traitement des animaux :

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

- **Groupe I (6 rats) : *Sain témoin ou contrôle positif*** : Reçoit chaque jour par voie intrapéritonéale 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) : *Sain + Extrait *n*-Butanolique de la Plante*** : Reçoit chaque jour par voie intrapéritonéale 2 ml/kg d'eau physiologique et 1 heure après, par voie orale, 200 mg / kg l'extrait de la plante pendant une période de 10 jours.
- **Groupe III (6 rats) : *Gentamicine témoin ou contrôle négatif*** : Reçoit quotidiennement, par voie intrapéritonéale, 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 VI (6 rats) : *Gentamicine + Extrait *n*-Butanolique de la Plante*** : Reçoit chaque jour par voie intrapéritonéale 80 mg / kg de la gentamicine et 1 heure après par voie orale 200 mg / kg l'extrait de la plante.

### II.2.3. Prélèvement sanguin :

Le sang est prélevé au niveau de l'oeil par ponction dans le sinus retro-orbital et mis dans des tubes secs. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats non 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.

## II.2.4. 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 et le foie.

Les reins et le foie 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 5ml de solution tampon Tris-HCl-EDTA 0.1 M pH 7.4, 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 10000 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), l'activité de la catalase (CAT) de la superoxyde dismutase SOD, de la Glutathion peroxydase GPx et de la Glutathion-S-Transférase.

## II.5. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang :

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

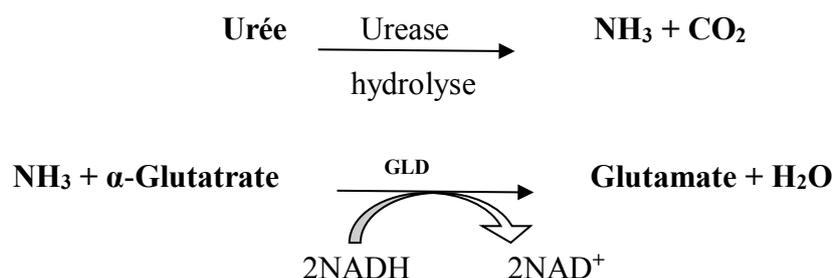
### II.5.1. Dosage de l'urée :

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

#### II.5.1. 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<sub>3</sub>) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 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.5. 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.6. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant :**

### **II.6.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique du foie et des reins :**

La peroxydation lipidique hépatique et rénale a été évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Ohkawa et *al.* 1979.

#### **II.6.1.1.Principe :**

Le MDA est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose (lecture à 532 nm), extractible par les solvants organiques comme le butanol.

#### **II.6.1.2.Méthode de dosage :**

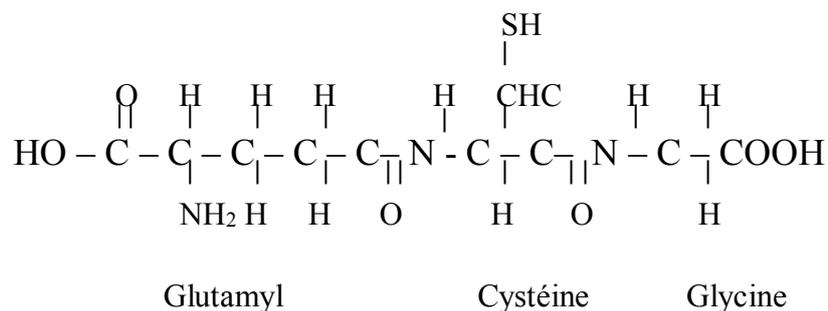
A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% des reins nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 25% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol.

Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530 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-tetraoxypropane dans les mêmes conditions.

### **II.6.2. Dosage du glutathion réduit rénal et hépatique :**

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 mM et de l'ordre du  $\mu$ M dans le plasma. Le glutathion se compose de trois aminoacides (schéma 16) : 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*).

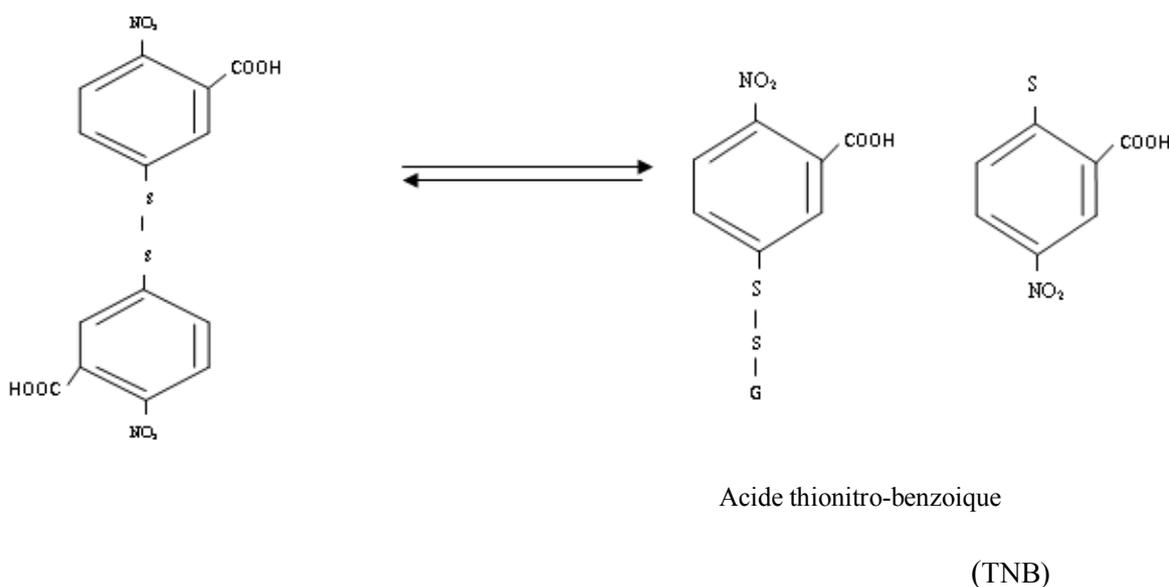
Le glutathion se trouve dans la cellule sous deux formes : une forme oxydée « GSSG » et une forme réduite « GSH » représentant plus de 99% de la quantité total.



**Figure 16 :** Formule chimique du Glutathion réduit

### II.6.2.1. 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 17 :** Reaction d'Ellman

### II.6.2.2. Méthode de dosage :

A 0.5ml de la fraction cytosolique du foie ou 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  $\mu\text{m}$ /gramme de tissu (foie ou reins). Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du GSH dans les mêmes conditions.

### **II.6.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique :**

L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode de Clairborne, 1985.

#### **II.6.3.1. Principe :**

Le principe repose sur la disparition de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  à 25°C par la présence de la source enzymatique dans la fraction cytosolique.

#### **II.6.3.2. Méthode de dosage :**

Un mélange est constitué de 780  $\mu\text{l}$  de tampon phosphate 0.1 M, pH 7.4, 200  $\mu\text{l}$  d' $\text{H}_2\text{O}_2$  (500mM) fraîchement préparé et de 20  $\mu\text{l}$  de la fraction cytosolique.

L'absorbance est lue 240nm chaque 15 seconde pendant 1 minutes et l'activité enzymatique est calculée en terme d'unité internationale par minute et par gramme de protéine tissulaire (foie ou reins).

### **II.6.4. Dosage de l'activité de la SOD cytosolique :**

L'activité de la SOD cytosolique est déterminée selon la méthode de Marklund, 1985.

#### **II.6.4.1. Principe :**

Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'autoxydation du pyrogallol par la SOD.

#### **II.6.4.2. Méthode de dosage :**

Le dosage est réalisé dans un volume final de 3 ml. A 2 ml de tampon Tris HCL (50M, pH : 8,2) nous avons additionné 0.1 ml de la fraction cytosolique de l'échantillon (foie ou reins), et 20  $\mu\text{l}$  pyrogallol (20 mM préparé dans mM de HCl),

Le changement de l'absorbance est mesuré à 420 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de trois minutes.

L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/mg de protéine tissulaire (foie ou reins). Une unité de l'activité de la SOD est définie comme l'enzyme qui causerait l'inhibition de 50 % de l'autoxydation de pyrogallol.

### II.6.5. Dosage de glutathion peroxydase (GPx) :

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984), en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme substrat.

#### II.6.5.1. Principe :

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984), en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme substrat. La formation de GSH peut être détectée indirectement grâce à l'ajoute de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB). Le groupe sulfhydryl (-SH) du glutathion réagit spontanément avec le DTNB et forme un composé jaune, l'acide 5-thio-2nitrobenzoïque (TNB).

La glutathion réductase catalyse la réaction suivante :



La formation de GSH peut être détectée indirectement grâce à l'ajout de 5,5' dithiobis (2-acide nitrobenzoïque) (DTNB).



Le TNB absorbe à 412 nm et permet de quantifier l'activité de la glutathion réductase. Ainsi, pour chaque molécule de GSH formée, il y aura formation d'une molécule de TNB.

#### II.6.5.2. Méthode de dosage :

Un volume de 0.2ml de cytosol/matrice est récupéré dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8. Le mélange est incubé au bain marie à 25°C pendant 05min. 0.2ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1.3mM est ajouté pour initier la réaction. Après 10min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min à 3000t/mn. Un volume de 0.48 ml de surnageant est placé dans un tube auquel on ajoute 2.2ml de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM. Ce mélange forme un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm après 05min.

### **II.6.6. Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) :**

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de Habig *et al.* (1974).

#### **II.6.6.1. Principe :**

Le principe est basé sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro2, 4-dinitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GST), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST.

La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST.

#### **II.6.6.2. Méthode de dosage :**

Le dosage consiste à faire réagir 25 µl du surnageant avec 100 µl du mélange CDNB (30 mM) ,100 %l GSH (30 mM) et 2,5 ml de BPS. La lecture des absorbances est effectuée chaque min pendant 3 minute à une longueur d'onde de 340 nm pendant 3 min contre un blanc contenant 25 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

### **III. EVALUATION STATISTIQUE :**

Les courbes et les histogrammes sont tracés par le Microsoft Excel 2007. Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne ± écart-type.

# **Résultats**

## RESULTATS

### I. L'effet de l'extrait *n*-butanolique de la plante sur l'urée et la créatinine :

Le tableau 3 représente l'influence d'un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de la plante sur les taux sériques de l'urée et la créatinine chez des rats atteints de la néphronoxité par la gentamicine.

**Tableau 3 : L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de la plante sur la fonction rénale altérée par la gentamicine**

	Urée	Créatinine
Sain témoin	0.37 ± 0.02	5.89 ± 0.19
Sain + Extrait <i>n</i> -Butanolique 200mg/kg	0.41 ± 0.04	6.09 ± 0.36
Gentamicine	0.60 ± 0.04	17.00 ± 2.57
Gentamicine + Extrait <i>n</i> -Butanolique 200mg/kg	0.45 ± 0.08	8.99 ± 2.47

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'administration journalière de la gentamicine (80 mg / Kg) a provoqué une augmentation de 62,16% de la concentration de l'urée sérique par rapport au témoin (0.60 ± 0.04 contre 0.37± 0.02).

Cependant un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique a diminué l'urémie de 25% (0.45 ± 0.08 contre 0.60± 0.04). En effet, ce taux reste quand même supérieur à celui du groupe sain témoins.

D'autre part, la gentamicine provoque également une néphrotoxicité caractérisée par une nette augmentation de la créatinine dont le taux a diminué de 47,11 % en traitant les rats par l'extrait *n*-butanolique de la plante (200 mg / Kg).

Concernent le groupe des rats sains, l'administration journalière de la même dose de l'extrait pendant 10 jours n'a pas altéré la concentration sérique d l'urée et de la créatinine.

## II. L'effet de la *plante* sur les paramètres du stress oxydant :

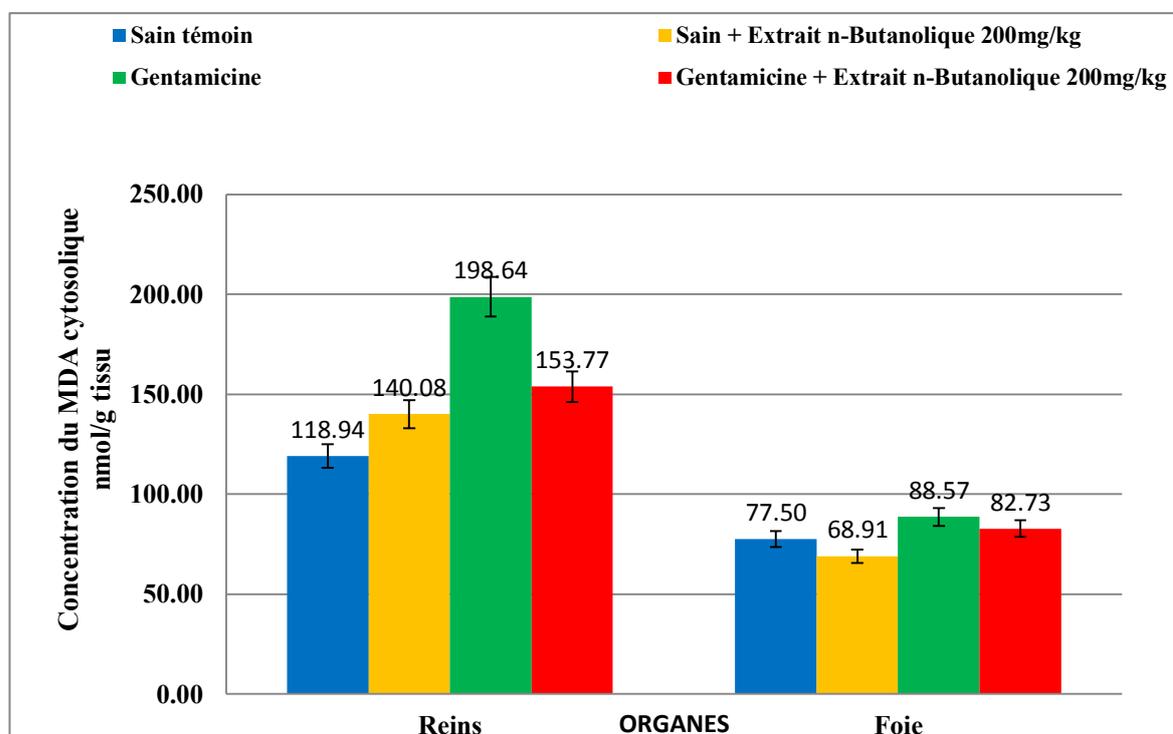
### II.1. Variation de la concentration rénale et hépatique en molonydialdéhyde (MDA) :

La figure 18 représente la variation du taux rénale et hépatique en MDA chez des rats traités quotidiennement avec la gentamicine et des rats traités avec la gentamicine plus l'extrait *n*-butanolique de la plante par rapport aux témoins.

Pour cette étude, La concentration en MDA a été déterminée sur la fraction cytosolique des reins et du foie. Nous avons constaté que chez les rats traités par la gentamicine, la néphrotoxicité provoquée est associée à une peroxydation lipidique exprimée par une augmentation du taux du MDA au niveau rénale et hépatique. Cette augmentation est à l'ordre de 67,00 % dans les reins ( $198,64 \pm 46,82$  contre  $118,94 \pm 23,64$ ) et de 14.51 % dans le foie ( $88,57 \pm 6,07$  contre  $77,50 \pm 2,05$ ).

Par contre un traitement de 10 jours par l'extrait de la plante a baissé le taux du MDA rénal de 22, 65 % et hépatique de 6,59% par rapport aux témoins traités par la gentamicine.

Chez les rats sains, un traitement de 10 jours par l'extrait de la plante provoquait une augmentation de 17.87 % la concentration rénale en MDA.



**Figure 18 :** Effet de l'extrait *n*-butanolique de *la plante* (200 mg / kg) sur le taux rénale et hépatique en MDA

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6

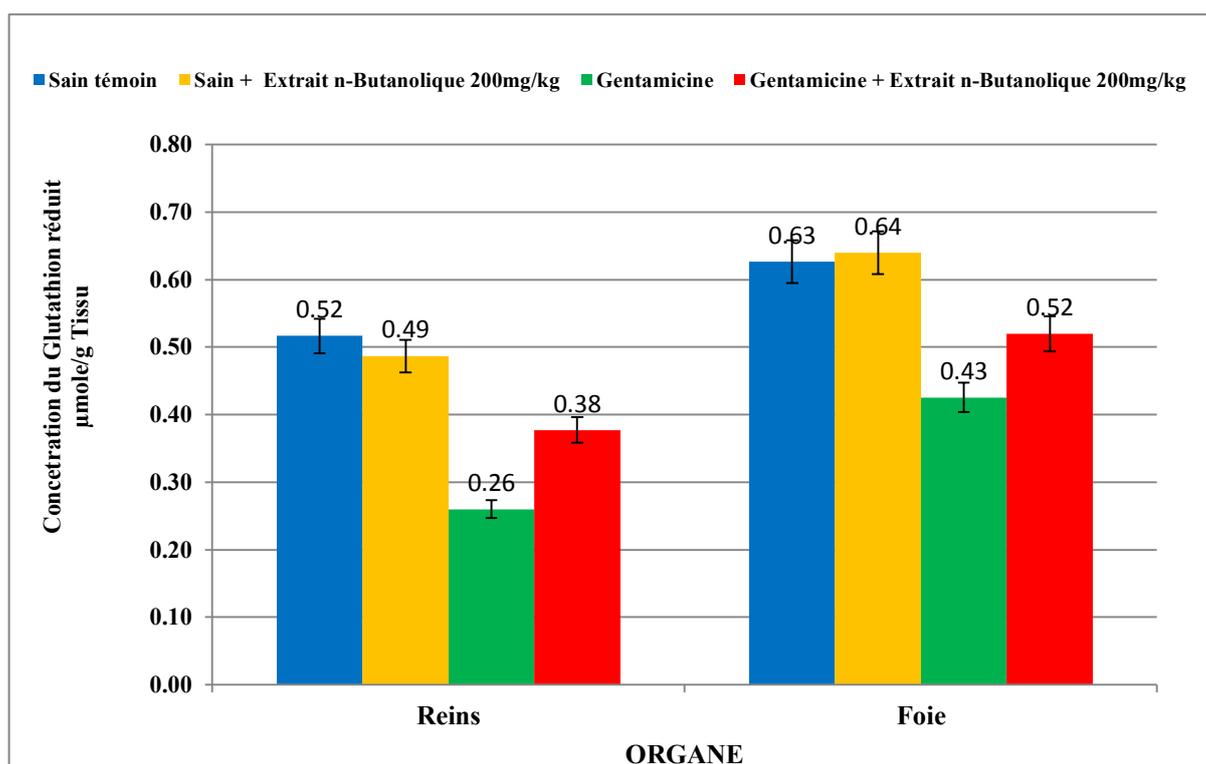
## II.2. Variation du taux rénal et hépatique en glutathion réduit GSH :

Les résultats obtenus dans notre étude sur l'influence d'un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de plante sur le taux tissulaire du GSH sont représenté dans la figure (19).

Nous avons constaté une diminution du taux du GSH rénal et hépatique par rapport à celui enregistré chez les témoins sains. Cette diminution est à l'ordre de 50,00% dans les reins ( $0,26 \pm 0,02$  contre  $0,52 \pm 0,04$ ) et de 31,74% dans le foie ( $0,43 \pm 0,05$  contre  $0,63 \pm 0,09$ ).

Par contre chez les rats traités par l'extrait *n*-butanolique de plante pendant 10 jours à la dose quotidienne de 200 mg/kg, nous avons constaté une augmentation de 46,15% ( $0,38 \pm 0,04$  contre  $0,26 \pm 0,02$ ) et de 20,93% ( $0,52 \pm 0,05$  contre  $0,34 \pm 0,05$ ) du taux tissulaire de glutathion réduit (GSH) rénale et hépatique.

D'autre part, chez les rats sains nous avons constaté également qu'un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de la plante n'a pas influencé la concentration hépatique et rénale en GSH ( $0,49 \pm 0,09$  contre  $0,52 \pm 0,04$ ) dans les reins et ( $0,64 \pm 0,09$  contre  $0,63 \pm 0,09$ ) dans le foie.



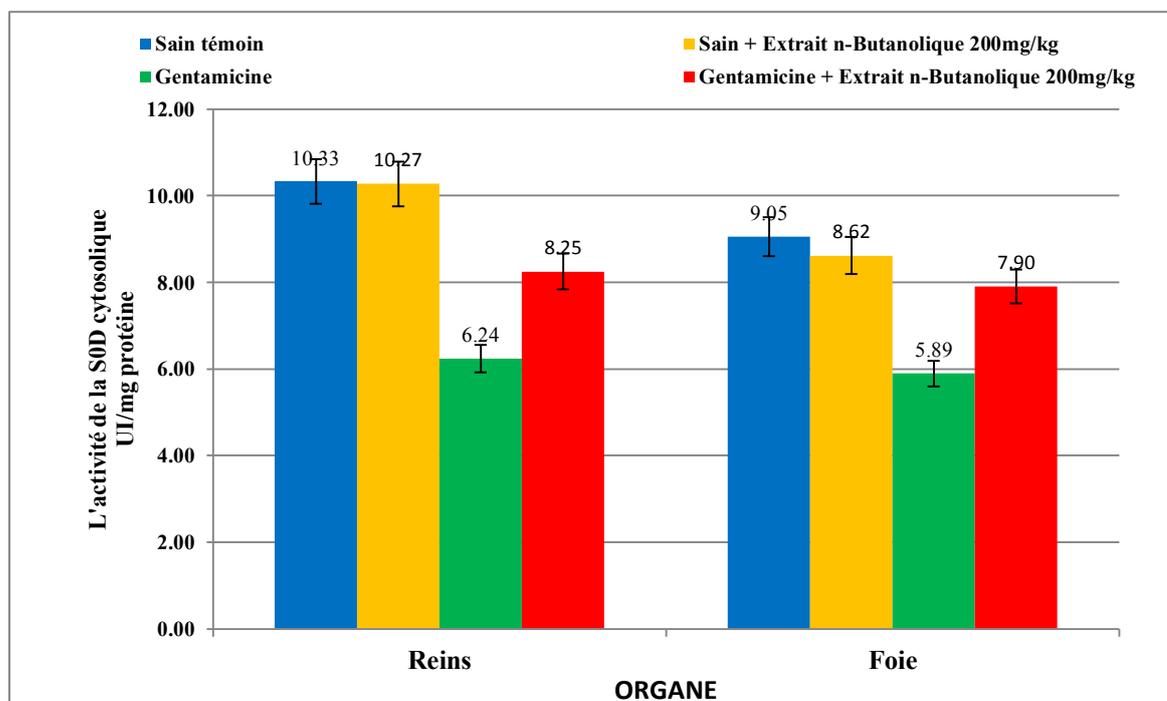
**Figure 19 :** Effet de l'extrait *n*-butanolique de *la plante* (200 mg / kg) sur le taux rénale et hépatique en GSH

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6

### II.3. Activité de la Superoxyde dismutase (SOD) rénale et hépatique :

L'activité de la SOD a été déterminée sur une fraction cytosolique des reins et du foie.

La figure 20 présente les résultats l'influence d'un traitement de 10 jour par l'extrait *n*-butanolique de plante sur l'activité de la SOD dans les reins et le foie des rats sains et des rats traité par la gentamicine.



**Figure 20:** Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD). (200 mg)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type,  $n = 6$ .

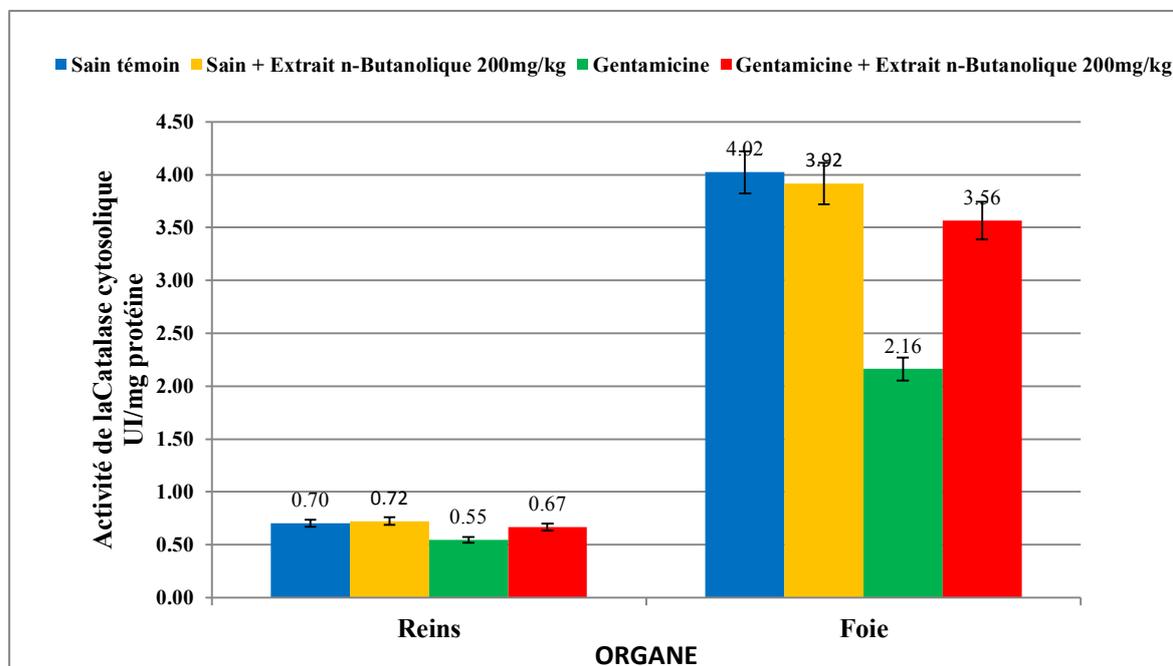
Nous avons observé une réduction de l'activité de SOD au niveau rénal et hépatique chez les rats traité par la gentamicine par rapport aux sains témoins. Cette diminution est à l'ordre de 39,59% dans le rein ( $6,24 \pm 0,47$  contre  $10,33 \pm 0,46$ ) et de 34,91% dans le foie ( $5,89 \pm 0,30$  contre  $9,05 \pm 1,48$ ).

Par ailleurs, le traitement par l'extrait *n*-butanolique de plante a provoqué une augmentation de l'activité de la SOD au niveau des reins (32,21%) et du foie (34,12%) chez par rapport à celle enregistré chez les rats traités par la gentamicine. Cependant, cette activité reste inférieure à celles observé chez les rats sains témoins.

Nous avons également constaté que chez les rats sains traités par l'extrait *n*-butanolique de la plante l'activité de la SOD dans les reins et le foie n'a pas été influencée par rapport à celles enregistré chez les rats sains témoins.

#### II.4. Activité de la catalase (CAT) rénale et hépatique :

La figure 21 représente les résultats de l'influence d'un traitement de 10 par l'extrait *n*-butanolique de la plante sur l'activité de la CAT dans le rein et le foie des rats.



**Figure 21** : Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Catalase (CAT). (200 mg)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type,  $n = 6$ .

Nous avons constaté une réduction de l'activité de la CAT au niveau rénal et hépatique chez les rats traités par la gentamicine par rapport à celles des rats sains témoins. Cette réduction est à l'ordre de 21,42% au niveau de rein ( $0,55 \pm 0,06$  contre  $0,7 \pm 0,09$ ) et de 46,26% au niveau de foie ( $2,16 \pm 0,26$  contre  $4,02 \pm 0,37$ ).

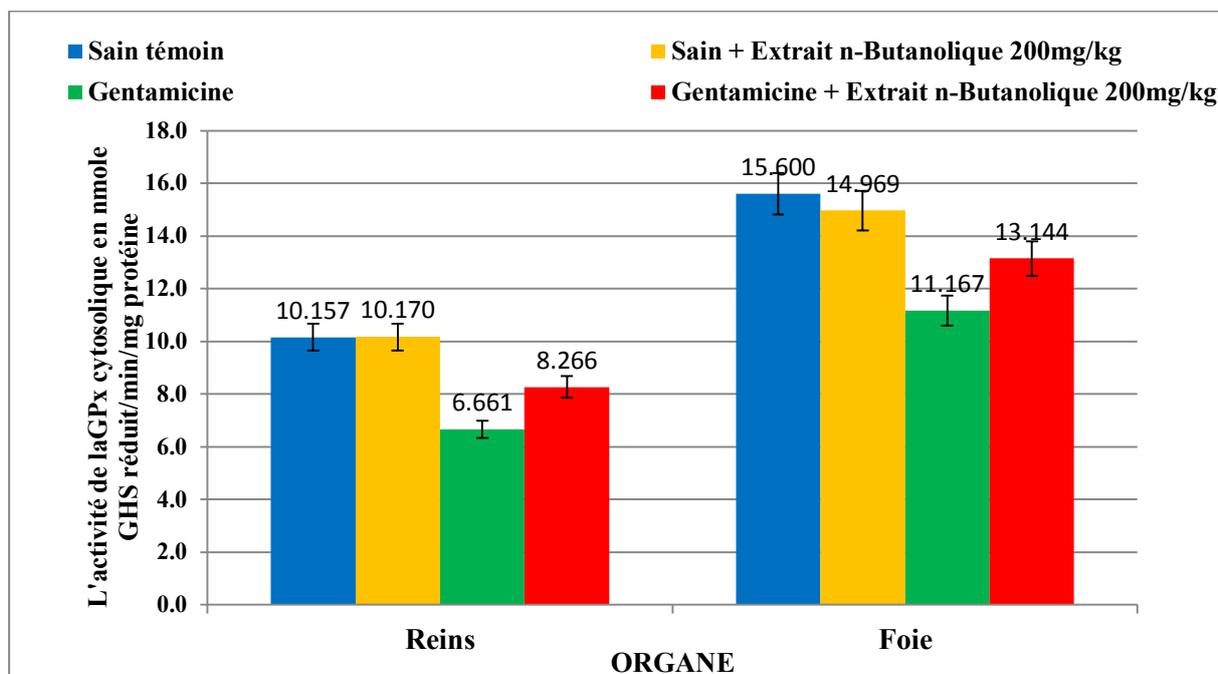
Par contre, la diminution de l'activité de catalase rénal et hépatique causée par la gentamicine a été restaurée par l'administration de l'extrait *n*-butanolique de la plante pendant 10 jours à la dose quotidienne de 200 mg/kg où nous avons constaté une augmentation de 21,81% dans les reins et de 64,81% au niveau hépatique. Cependant, l'activité de la catalase au niveau rénal et hépatique reste inférieure à celles observées chez les rats sains témoins.

Nous avons également constaté que chez les rats sains traités par l'extrait aqueux de la plante l'activité de la CAT rénal et hépatique n'a pas été influencée par rapport à celles enregistrées chez les rats sains témoins.

## II.5. Activité de la Glutathion peroxydase (GPx) rénale et hépatique :

L'activité de la GPx a été déterminée sur une fraction cytosolique des reins et du foie.

La figure 22 présente les résultats l'influence d'un traitement de 10 jour par l'extrait *n*-butanolique de plante sur l'activité de la GPx dans les reins et le foie des rats sains et des rats traité par la gentamicine.



**Figure 22:** Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Glutathion peroxydase (GPx). (200 mg)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type,  $n = 6$ .

Dans notre étude, nous avons constaté que l'activité de la GPx dans le rein et le foie a diminué chez les rats traités par la gentamicine par rapport à celle mesurée chez les rats témoins. Cette diminution est à l'ordre de 34,44% au niveau des reins ( $6.66 \pm 0,49$  contre  $10.16 \pm 0,23$ ) et de 28,39% dans le foie ( $11,17 \pm 1,09$  contre  $13,14 \pm 0,58$ ).

Par contre un traitement de concomitance par l'extrait *n*-butanolique de la plante a provoqué une augmentation de 24,02 % et de 17,63 % de l'activité de la GPx au niveau rénale et hépatique chez les rats néphrotoxiques ( $8,26 \pm 0,53$  contre  $6,66 \pm 0,49$  et  $13,14 \pm 0,58$  contre  $11,17 \pm 1,09$ ).

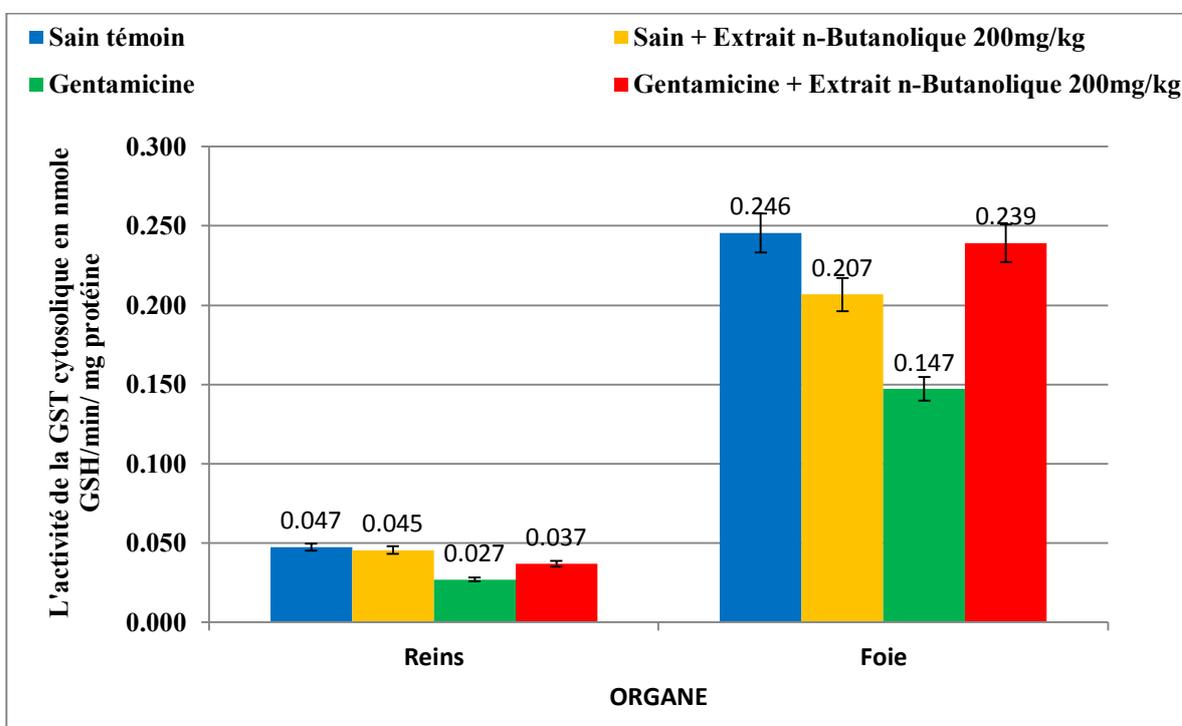
Nous avons également constaté que chez les rats sains traités par l'extrait aqueux de la plante l'activité de la GPx dans le foie et les reins n'a pas changé de façon significative par rapport à celles enregistré chez les rats sains témoins.

## II.6. Activité de la Glutathion-S-Transferase (GST) rénale et hépatique :

Dans notre étude (Figure 23), nous avons constaté une chute de l'activité de la GST chez les rats recevant la gentamicine. Cette diminution est à l'ordre de 42,55 % dans le rein ( $0,027 \pm 0,002$  contre  $0,047 \pm 0,004$ ) et de 40,24 dans le foie ( $0,147 \pm 0,132$  contre  $0,2 \pm 0,077$ ) par rapport au groupe témoin.

Par contre, nous avons remarqué une augmentation de l'activité de la GST de 37,03% dans le rein et de 62,58% dans le foie chez le groupe traité en concomitance par l'extrait de la plante par rapport au groupe traité uniquement par la gentamicine.

Chez les rats sains, un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de la plante provoquait une diminution de 15.85 % de l'activité hépatique de la GPx.



**Figure 23:** Effet de l'extrait aqueux de la plante sur l'activité de la Glutathion-S-Transferase (GST). (200 mg) :

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type,  $n = 6$ .

# **Discussion**

## DISCUSSION

La gentamicine, un antibiotique de la famille des aminosides est très efficace dans le traitement des infections à Gram négatif. Son large spectre d'action, son efficacité et son coût relativement faible font de cet antibiotique un des agents de premier choix dans le traitement d'une variété de situations cliniques.

La gentamicine provoque une néphrotoxicité directe par concentration dans le cortex rénal. La physiopathologie de la toxicité rénale de la gentamicine est complexe et imparfaitement connue (Schortgen, 2005). Schématiquement, les aminosides sont filtrés sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases, libération de radicaux libres, anomalie de fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire (Balakumar, 2008).

En outre, les lésions rénales induites par les aminosides sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation, (Ali, 2003), la formation de nitrotyrosine (Cuzzocrea et al., 2002), et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal (Sener et al., 2002).

La prévention des effets cytotoxiques des aminosides par des antioxydants et l'implication du glutathion sont autant d'éléments qui permettent d'envisager le rôle de ces radicaux libres dans l'expression de la toxicité des aminoglycosides. 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).

C'est dans cet ordre d'idée que nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Etudier l'effet néphroprotecteur de l'extrait de l'extrait n-butanolique d'une plante médicinale sur 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 de l'extrait n-butanolique de la plante 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 mlonyldialdéhyde (MDA) du Glutathion réduit (GSH) de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) de la catalase (CAT) de la glutathion peroxydase (GPx) et de la Glutathion-S-transferase (GST) au niveau hépatique et rénal

La gentamicine induit une détérioration de la fonction rénale qui se traduit par une augmentation des taux sériques de créatinine et d'urée au-delà des limites normales, ainsi que par une perte d'albumine dans l'urine et une baisse du taux de filtration glomérulaire (Janjua et *al.*, 2014 ; Snehal et *al.*, 2017).

Les taux élevés de créatinine plasmatique et de l'urée sont des indicateurs de lésions rénales et de dysfonctionnement. La capacité du rein à filtrer la créatinine, un déchet non protéique du métabolisme du phosphate de créatinine, est réduite au cours du dysfonctionnement rénal en raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire. De plus, le niveau élevé d'urée survient au cours d'un dysfonctionnement rénal (Ahmed et *al.*, 2015).

Dans notre étude on a constaté que le traitement par la GM à une dose de (80 mg/kg) pendant 10 jours a provoqué une augmentation de 188,62 % du taux de la créatinine de (17,00 ± 2,57 contre 5,89±0,19) et de 62,16% de l'urée de (0.60±0.04 contre 0,37±0.02), comparativement au groupe témoin.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs autres études comme celle apportée par El-Kashef et *al.*, (2015) et Nahla et *al.*, (2018) qui, en effet, ont constaté que l'administration quotidienne de la GM a provoqué une augmentation significative de la concentration sérique et urinaire de l'urée et de la créatinine par rapport au groupe témoin et ils ont indiqué que la GM affecte les glomérules provoquant une augmentation de leur taille, une altération de leur forme ronde et de leur densité, et un gonflement diffus de la barrière de filtration. En raison de la nature cationique de la GM, elle neutralise les charges négatives de la barrière de filtration glomérulaire provoquant la perte de sa sélectivité.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'administration de l'extrait *n*- butanolique d'une plante médicinale à une dose journalière de 200mg/kg a permis de protéger les rats contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine par une diminution du taux sérique de urée de 25% (0,45 ± 0.08 contre 0,60± 0,04) et de la créatinine de 47,11% (8,99 ± 2.57 contre 17,00± 2.47).

Nos résultats sont similaires à ceux apportés par Nahla *et al.*, (2018) qui ont constaté qu'un traitement par l'acide férulique et l'huile de poisson diminue significativement la concentration de l'urée et de créatinine plasmatique chez le groupe néphrotoxique.

La réduction de la concentration sérique de l'urée et créatinine chez les rats néphrotoxiques traités par la plante peut être due à l'augmentation du statut antioxydant, car l'extrait *n*-butanolique de la plante a présenté une haute activité antioxydante (diminution du taux du MDA, augmentation de l'activité de la SOD, CAT, GPx, GST et de la concentration du GSH par rapport aux groupes témoins) (Figures 18, 19, 20, 21, 22 et 23) (Raju *et al.*, 2011).

Le stress oxydatif a été impliqué dans la néphrotoxicité de la gentamicine. Ce dernier augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives de l'azote dans le cortex rénal, entraînant une détérioration structurelle et fonctionnelle rénale (Walker *et al.*, 1999 ; Balakumar *et al.*, 2008).

La gentamicine induit un stress oxydatif d'origine mitochondriale dans des cellules de tubules en culture et des modèles animaux (Morales *et al.*, 2010) et qui sont impliquée dans son effet cytotoxique. D'autre part, la mort des cellules tubulaires, en particulier la nécrose, active une réponse inflammatoire qui augmente la migration des monocytes et des macrophages vers le site (Wahl *et al.*, 1987 ; Geleilete *et al.*, 2002), ce qui contribue l'amplification des lésions tissulaires et la diminution de la filtration glomérulaire (Novoa *et al.*, 2011 ; Quirós *et al.*, 2011).

Le malondialdéhyde (MDA), produit de la peroxydation des lipides, a été largement utilisé comme marqueur du stress oxydatif (Maalej *et al.*, 2017).

Dans notre étude, on a enregistré une augmentation de (59,87%) du taux rénal et (12,49%) du taux hépatique en MDA chez les rats traités par la gentamicine comparativement au groupe des rats sains témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Mestryqui *et al.*, (2017) qui ont suggéré que le taux du MDA rénal a été élevé d'une manière significative après un traitement de 8 jours avec la gentamicine à une dose de 80mg/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 (Galaly, 2014 ; Phatchawan *et al.*, 2017) qui peut détériorer quelques mécanismes physiologiques à cause de sa capacité de réagir avec des molécules comme l'acide désoxyribonucléique et des protéines. (Jahromi *et al.*, 2017).

De nombreuses études expérimentales ont montré les effets bénéfiques de l'administration des extraits de plantes, utilisés en médecine traditionnelle, dans la prévention de la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité médicamenteuse et sur la balance oxydant/antioxydant.

Dans notre étude on a constaté qu'un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de la plante (200 mg/kg) a permis de réduire le taux du MDA dans les reins (22,58%) et le foie (6,59%) par rapport aux rats témoins traités par la gentamicine.

Ces résultats sont similaires à ceux apportés par Jeyanthi et *al.*, (2010), Elkhamisy, (2015) et Ansah et *al.*, (2016) qui ont remarqué que leurs plantes ont pu empêcher l'augmentation du taux du MDA sérique. Ces résultats sont probablement liés à la propriété antioxydant de plante en empêchant et/ou en piégeant les ROS induits par la toxicité de la gentamicine.

A partir de ces observations, on peut conclure que l'administration de l'extrait de la plante empêche la peroxydation des lipides, qui peut, au moins en partie, jouer un rôle important dans la cascade de néphrotoxicité induite par la gentamicine. La présence des flavonoïdes pourrait être directement liée à l'effet néphroprotecteur et hépatoprotecteur et antioxydant de la plante.

Le GSH joue un rôle très important dans la protection contre les effets néfastes des radicaux libres. C'est un piègeur direct des radicaux libres, un cosubstrat nécessaire pour l'activité GPx et la GST (Ravi et *al.*, 2004) et participe dans la régénération de la vitamine E oxydée (Dominguez et *al.*, 1998). Par conséquent, les changements dans l'état redox du GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant (Senouci et al., 2009).

Dans notre étude nous avons remarqué une diminution de 50,00% du taux de GSH rénal chez les rats recevant la gentamicine par rapport au groupe témoin normal. Egalement nous avons constaté une diminution de 31,75% du taux hépatique chez les rats traité par la gentamicine par rapport au groupe témoin.

Les résultats obtenue dans notre étude sont en accord avec ceux de Sardana et *al.*, (2014) qui ont constaté que la gentamicine provoque une diminution hautement significatif de la concentration rénale de GSH par rapport aux rats normaux. Ils suggéraient que la gentamicine provoque une des anomalies fonctionnelles au niveau rénale qui s'accompagnaient d'un stress oxydatif menant à une diminution marquée du GSH rénal.

Les résultats obtenus dans la présente étude ont révélé que l'administration quotidienne de l'extrait *n*-butanolique de la plante (200 mg/kg) pendant 10 jours a permis d'augmenter le taux rénale (46,15%) et hépatique en GSH (20,93%) par rapport aux rats témoins traités par la gentamicine. Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Ankush et *al.*, (2014).

L'augmentation de la concentration du GSH dans les reins et le foie chez les rats traités par la plante pourrait être un facteur responsable de la réduction de la concentration du MDA dans ces tissus.

La gentamicine entraîne une surproduction des ROS mais également une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes qui est considérée comme l'une des causes associées à la toxicité rénale et hépatique de cet antibiotique (Umbreen et Khan., 2017).

La SOD est l'une des plus importantes enzymes antioxydantes du système de défense de l'organisme. La fonction majeure de la SOD est de catalyser la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Buldak et *al.*, 2014). La catalase (CAT) est une hémoprotéine qui catalyse la réduction des peroxydes d'hydrogène en H<sub>2</sub>O et en oxygène et protège les tissus des radicaux hydroxyles qui sont très réactifs (Sathishsekar et Subramanian, 2005). La GPx est une enzyme qui joue un rôle central dans le catabolisme de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et la détoxification des peroxydes métaboliques endogènes et les hydroperoxydes en utilisant la GSH comme co-substrat (Murugan et Pari, 2006 ; Saravanan et *al.*, 2013 ) alors que la GST catalyse la conjugaison du glutathion à des substrats électrophiles (Sherien et *al.*, 2015).

Dans notre étude on a enregistré une diminution de l'activité de la SOD (39,59%) de la CAT (21,42%) de la GPx et de la GST au niveau rénale chez les rats traités par la gentamicine par rapport au groupe des rats sains témoins. La diminution de l'activité de ces enzymes a été également observée au niveau hépatique chez ce même groupe de rats par rapport au témoin. Ces résultats sont, en partie, en accord avec ceux publiés par Umbreen et Khan, (2017) et qui ont constaté que l'activité de la SOD et CAT ont baissée d'une manière significative chez des rats traités par la gentamicine pendant 8 jours à une dose de 80mg/kg.

Bien que le mécanisme précis de la néphrotoxicité induite par la gentamicine ne soit pas connu, les faits proposent néanmoins l'implication des espèces réactives de l'oxygène dans cette lésion ; La gentamicine augmente la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et le <sup>•</sup>OH ce qui provoque l'inactivation des enzymes antioxydantes et donc la diminution de leur activité au niveau rénal et hépatique (Khan et al., 2011 ; Salem et *al.*, 2011 ; Umbreen, 2017).

Karadenizl et *al.*, (2015) ont indiqué que la diminution de l'activité GPx pourrait être associée à la nécrose des tubules proximaux, le site primaire de l'accumulation de médicaments, car cette enzyme est synthétisée presque exclusivement dans les cellules tubulaires proximales.

Dans notre étude on a constaté qu'un traitement de 10 jours par l'extrait *n*-butanolique de la plante (200 mg/kg) a provoqué une nette augmentation de l'activité de la SOD de CAT de la GPx et de la GST dans les reins et le foie chez les rats néphrotoxiques traités par rapport aux témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Umbreen et Khan, (2017) qui ont constaté que chez les rats, un traitement en concomitance par la gentamicine et l'extrait de *Fagonia olivieri* réduit la néphrotoxicité induite par la gentamicine en augmentant significativement l'activité de la CAT de la SOD de la GPx et de la GST chez ces rats par rapport aux animaux traités uniquement par la GM.

Nos résultats sont similaires à plusieurs t'autres rapports où on a constaté qu'un traitement avec certains extraits de plantes en concomitance avec la gentamicine dans le modèle animal augmente d'une manière significative l'activité des enzymes antioxydantes dans les échantillons rénaux et hépatiques (Jeyanthi et *al.*, 2010 ; Salem et al., 2011 ; Elkhamisy et *al.*, 2015)

En conclusion, la toxicité rénale et hépatique induite par la GM peut être liée à des dommages oxydatifs. La co-administration d'extrait *n*-butanolique d'une plante médicinale a diminué les effets toxiques de la GM à la fois en inhibant la formation de radicaux libres et en restaurant des systèmes de défense antioxydants. Cependant, d'autres enquêtes sur le mécanisme d'action de cette plante 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

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques, ce qui nous amène à la conservation de la biodiversité végétale locale. La majorité des médicaments actuels sont des copies concentrées de remèdes végétaux, notamment les polyphénols qu'ils sont les composés les plus intéressants et les plus étudiés de nos jours. Et comme la phytothérapie suscite un renouveau d'intérêt, nous sommes intéressées dans ce travail à l'effet de l'extrait *n*-butanolique de la plante médicinale et son activité antioxydante et la protection rénale et hépatique contre la toxicité de la gentamicine.

Nous sommes intéressées dans ce travail à un extrait *n*-butanolique d'une plante médicinale endémique à l'Algérie et son effet néphroprotecteur et antioxydant contre une toxicité induite par la gentamicine chez les rats mal de souche Wistar Albinos.

L'administration intra-péritonéale de la gentamicine (80 mg/kg) pendant 10 jours a provoqué une perturbation des paramètres 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 et hépatique ce qui génère un état de stress oxydant.

L'administration de l'extrait *n*-butanolique 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), et l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD) et aussi une diminution, du taux de la Glutathion peroxydase (GPx) et de la Glutathion-S-Transférase (GST) dans les reins et le foie ). Cette combinaison a aussi révélé une amélioration du taux de la créatinine et de l'urée sérique.

Le Co-traitement des rats par l'extrait *n*-butanolique de la plante a protégé contre la toxicité provoquée par la gentamicine. Les résultats indiquent clairement que l'extrait *n*-butanolique de la plante joue un rôle protecteur important vis-à-vis la toxicité rénale et hépatique provoquée par la gentamicine et qu'il a un effet antioxydant très puissant.

En effet, il ressort du présent travail que l'extrait butanolique de la plante est un produit fort intéressant et riche en possibilités thérapeutiques. Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le future des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement les molécules impliquées dans l'effet néphrotoxique et antioxydant de l'extrait *n*-butanolique de la plante et d'avancer vers une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires intervenant dans les effets pharmacologiques observé.

# **Références bibliographiques**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Abdel-Daim M M, El-Ghoneimy A. (2015).** Synergistic protective effects of ceftriaxone and ascorbic acid against subacute deltamethrin-induced nephrotoxicity in rats. Page:297-304.
- **Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J. et al.(2003).** Physiologie rénale. In : Physiologie- 2ème édition.
- **Ajith T A, Usha S, Nivitha V. (2006).** Ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study.
- **Alhassan A J, Sule M S, Aliyu S A, Aliyu M D. (2009).** Ideal hepatotoxicity model in rats using carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)/ Bajopas .Page:185 – 187.
- **Ali B H. (1995).** Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals. Page:1477–1487.
- **Ali B H. (2003).** Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: Page:1447–1452.
- **Ali B.H, Abdel Gayoum A A, and Bashir A A. (1992),** Gentamicin nephrotoxicity in rat: some biochemical correlates. Page: 419-23.
- **Appel GB, Garvey G, Silva F, et al. (1981).** Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy. Nephron. Page 313-5.
- **Aronoff, G R , Pottratz S T , Brier M E , Walker N E , Fineberg N S , Glant M D, Luft F C.(1 983).** Aminoglycoside accumulation kinetics in rat renal parenchyma. Antimicrob Agents Chemother 23-744.
- **Balakumar P, Chakkarwar VA, Kumar V, Jain A, Reddy J, Singh M. (2008).** Experimental models for nephropathy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. Page :189-195.

- **Balakumara P, Rohillab A, Thangathirupathia A. (2010).** Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it. Page:179–186.
- **Baliga P, Ueda N, Walker P D, Shah S V. (1999).** Oxidant mechanism in toxic acute renal failure. Page:971–997.
- **Basnakian A G , Kaushal G P, Shah S V.(2002),** Apoptotic pathways of oxidative damage to renal tubular epithelial cells. page: 915-24.
- **Battacharya SK, Satyan KS, Ghosal S (1997).** Antioxidant activity of glycowithanolides from *Withania somnifera*. Indian Journal of Experimental Biology, Page :236 - 239.
- **Beauchamp D, Labrecque G, Bergeron M G. (1995).** Est-il encore possible de réduire l'incidence de la néphrotoxicité des aminosides ? Page : 779-87.
- **Becker BN, Fall P, Hall C, et al. (1993).** Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. Am J Kidney Dis .Page:611-5.
- **Begg E J, M L Barclay. (1995).** Aminoglycosides 50 years .Page :597–603.
- **BEN KHALIL F. (2013).** Méthodes d'exploration biologique de la fonction glomérulaire rénale
- **Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. (2010)** .Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. Page: 169-74.
- **Berger DG, Henoch S. (1985).** Pediatric syndrome without the rash disease .Page:106:27.
- **Bergeron M G, Bastille A, Lessard C, Gagnon P M.(1982).** Significance of intrarenal concentrations of gentamicin for the outcome of experimental pyelonephritis in rats. Page: 91-6.
- **Bergeron, M. G. (1987).** Aminoglycosides: Their Present Status and Their Future. Medecine North America.

- **Berns J Set, Cohen RM, Stumacher RJ, et al.(1991).** Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. J Am Soc Nephrol. Page :1061-80.
- **Boccara E. (2015)** La diététique de l'insuffisance rénale chronique, diplôme d'état de doctorat en pharmacie.
- **Bochaton C, RocheGude S, Roubille R. (1997).** Les aminoglycosides. Page : 226-239.
- **Bommas-EU, Teubner Ph, Voss R. (2008).** Cours d'anatomie. Edition De boeck. Bruxelles. Page : 150
- **BOUROUINA R, (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie. 4eme édition. Edition Lammare. Page : 283-285.
- **Brown J E, Khodr H, Hider R C, Rice-Evans C. (1998).** Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>2+</sup> ions: implications for their antioxidant properties. Page:1173-1178.
- **Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales. 4ème édition. Edition Tec & Doc. Edition médicales internationales Page : 1292.
- **Bryan L E, (1 989).** Cytoplasmic membrane transport and antimicrobial resistance. Edition Berlin Springer-Verlag. page:35-57.
- **Busse H J, Wostrnann C, Bakker E P. (1992).** The bactericidal action of streptomycin: membrane perrneabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of Escherichia coli and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. Page:551-61.
- **Calase A et vanneste P. (1997).** précis de cellule. Edition Doin biosciences et technique. Page : 176.
- **CHaaya RY. (2010).** rôle de stress oxydant induit par les monoamines oxydase dans la fibrose rénale. Etude in vivo dans un modèle d'ischémie reperfusion chez les rats

- **CHALOPIN J-M, CHABANNES E.(2008)**. Urologie néphrologie clinique et soins infirmiers. Édition Lamarre.France.Page :152-198.
- **Chaudhry P S, Cabrera J, Juliani H R, Varma S D. (1983)**. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin.Page:1995.
- **Chen LF et Kaye D. (2009)**. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides.Page:1053–75.
- **Chertow G, Lazarus J, Christiansen C, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. (1997)**.Preoperative renal risk stratification. Circulation.Pge : 878–84.
- **Chung L, Kaloyanides G, McDaniel R, McLaughlin A, McLaughlin S. (1985)**. Interaction of gentamicin and spermine with bilayer membranes containing negatively charged phospholipids. Page: 442-52.
- **Clairborne A. (1985)**. Catalase activity. In : Handbook of Methods for Oxygen Radical Research.Page :283-284.
- **Clémentine H.(2015)**.Étude du comportement interne de l’abdomen lors d’un impact .observations par échographie ultrarapide.Édition De boek. Bruxelles. P : 345.
- **Cotelle N. (2001)**. Role of flavonoids in oxidative stress.Curr.Top.Page: 569-590. (Cited in Yakhlaf G, 2009).
- **Cunha B A. (1988)**. Am inoglycosides: current role in antimicrobial therapy. Pharmacotherapy.Page:334-50.
- **Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Paola Di R, Britti D, De Sarro A, et al. (2002)** .A role for superoxide in gentamicinmediated nephropathy in rats.Page: 67–76.
- **Dacosta Y. (2003)**.Les phytonutriments bioactifs. Edition Yves Dacosta. Page: 317.
- **Davies J E. (1986)**. Aminoglycoside - Aminocyclitol Antibiotics and their Modifying Enzymes. Dans: Antibiotics in laboratory Medecine, V. Lorian, edition Baltimore Wlliams & Wilkins.page:691.

- **Di Carlo G, Mascolo N, Izzo A A, Capasso F. (1999).** Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs .Page:337-53.
- **Duáawa-Buádak A, OkopieĚ B. (2014).** Metformin affects macrophages' phenotype, improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase, and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. Page: 418-429.
- **DUSSOL B. (2005).** Insuffisance rénale chronique, II-Q53. revue prat.
- **Effendi L, Yajun Y. et al. (2008).** Functional expression of a P450 flavonoid hydroxylase for the biosynthesis of plant-specific hydroxylated flavonols in Escherichia coli .Page:172-181.
- **El-Ashmawy N, Khedr N, El-Bahrawy H, Helal S. (2018).** Upregulation of PPAR- $\gamma$  mediates the renoprotective effect of omega-3 PUFA and ferulic acid in gentamicin-intoxicated rats.
- **Elgharras H. (2009).** Polyphenols: Food sources, properties and applications - A review. International Journal of Food Science and Technology. Page: 2512–2518.
- **Ellman G. (1959).** Tissue sulfhydryl groups. Page: 70 -7.
- **Fadillioglu E, Erdogan H, Sogut S, KukuI. (2003).** Protective effects of erdostein against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. JApplToxicol.
- **Faller A, Sprumont P, Schünke M. (2004).** Le corps humain. 5<sup>ème</sup> édition.
- **Faure S. (2009).** Les aminosides. Actualités pharmaceutiques. Page : 49-53.
- **Fernandez-Repollet E, Fantauzzi R. (1994).** Effects of gentamicin on glomerular renin release Renal Failure 71-89.
- **Feyissa T, Asres k, Engidawork E.(2013).** Renoprotective effects of the crude extract and solvent fractions of the leaves of Euclea divinorum Hierns against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Page :758-66.

- **Flohe L, Gunzler WA. (1984).** Assays of glutathione peroxidase. Page: 114-121.
- **Frank-HN. (1999).** Atlas d'anatomie humaine. 2ème édition. édition Novartis. Page : 138.
- **Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. (1995).** Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. Page: 549-554.
- **Geleilate T J, Melo G C, Costa R S, Volpini R A, Soares T J, Coimbra T M. (2002).** Role of myofibroblasts, macrophages, transforming growth factor-beta endothelin, angiotensin- II, and fibronectin in the progression of tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. Page : 633-642.
- **Ghuysen M S. (2005).** Les médicaments dangereux pour le rein. Archives de pédiatrie 728–730
- **Giustina A, Romanelli G Cimino A, et al. (1988)** Low-dose acyclovir and acute renal failure. Page : Page : 108-312.
- **Godin R.D. (2010).** La filtration glomérulaire et sa régulation. physiologie rénale.
- **Grandos-Silvestre M, Hernandez-Pando R, et al. (2000).** Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidants. Page: 602–11.
- **Griesbach R J. (1996).** The inheritance of flower color in *Petunia hybrida* vilm. J. Hered. Page: 241-45. Gueguen Yann, Caroline Rouas, François A. Leblond (2012). Les biomarqueurs d'atteintes rénale. Néphrologie & thérapeutique, 8 : 146–155.
- **Guénard H, Bioulac B, R.Boisseau M , Carré F, Demotes-Mainard J, Devillier P H , Hanoune J , Harf A , Jezn-René L, Lamour Y, Le Nour R , Lévy B, Marthan R, Mion F, Paillard M, Swynghedauw, Pierre Varéne B, Jean-Didier V. (2001).** Physiologie humaine. 3ème édition. Édition Pradel. Page : 267.
- **Habig W H, Pabst M J, Jacoby W B. (1974).** Glutathione-s-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. Page: 7130- 7139.

- **Hagiwara M , Inagaki M , Kanamura K, Ohta H, Hidaka H.(1988).** Inhibitory effects of aminoglycosides on renal protein phosphorylation by protein kinase C. Page :355-60.
- **Halliwell B. (1994).** Free radicals and antioxidants. Page: 253-265. (cited in Yakhlaf G, 2009).
- **Harborne J B, Williams C A. (2000).** Advances in flavonoid research since 1992 Phytochemistry. page: 481-504.
- **Hashimoto F, Shimizu K, Sakaba Y. (2004).** Multiple allelism in flavonoid hydroxylation in *Eustoma grandiflorum* (Raf.) Shinn. Flowers. J. Japan Soc. Hort. Sci. .Page :235-240.
- **Heller W, Forkmann G. (1993).** The flavonoids. Advances in research since 1986. In Harborne JB. Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology. Edition Chapman & Hall, London. Page: 399-425.
- **Henry N, Sèbe P. (2008)** .Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.
- **Hernández I, Alegre L, Van Breusegem F, Munné-Bosch S. (2009).** Trends in Plant Science. Page : 125–132.
- **Hishida A, Nakajima T, Yamada M, Kato A et Honda N. (1994).** Roles of
- **Houarou M, (2011).** traitement d'insuffisance rénal.
- **Humes H D. (1988).** Aminoglycoside nephrotoxicity. Page:900–911.
- **Iwashina T. (2000).** The structure and distribution of the flavonoids in plants. Journal of Plant Research. Page : 287–299.
- **Jahromi A J, Rasooli R, Kamali Y, Ahmadi N, Sattari E. (2017)** .Short-term Effects of Date Palm Extract (*Phoenix dactylifera*) on Ischemia/Reperfusion Injury Induced by Testicular Torsion/Detorsion in Rats. Page: 69–73.
- **Jovanovic S V, Steenken S, Tosic M, Marjanovic B, Simic M G. (1994).** Flavonoids as antioxidants. Page :4846-4851.

- **Juan S.H et al. (2007).**Tetramethylpyrazine protects rat renal tubular cell apoptosis induced by gentamicin. *Nephrol Dial Transplant*.Page:732-9.
- **Kapusnik JE, Hackbarth C J, Chambers HF, Carpenter T, Sande MA. (1 988).** Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental pseudomonas pneumonia. Page: 7-12.
- **Karadeniz A, Yildirim A, Simsek N, Turhan H, KalkanA Y, CELEBI F. (2015).** Effect of Panax ginseng on gentamicin sulphate-induced kidney toxicity in rats.
- **Karatas Y et al. (2004).**Effect of tempol (4-hydroxy tempo) on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.Page:79-83.
- **Karie Svetlana, Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis. (2010).** Toxicité rénal des médicaments. 58-74
- **Kellum JA, Levin NC, Lameire N. (2002).** Developping a consensus classification system for acute renal failure.Page: 509–14.
- **KESSLER M. (1998).** L'insuffisance rénale chronique : étiologie, physiopathologie, diagnostic, principe du traitement. *Néphrologie-urologie*, Page: 136. *Revu prat*.
- **Khan S, Priyamvada S, Farooq N, Khan S H, Khan M, Yusufi A N K. (2009)** .Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney.Page:254–262.
- **Kishore B K , Lambricht P , Laurent G , Maldague P , Wagner R ,Tulkens P M.(1990).** Mechanism of protection afforded by polyaspartic acid agains: gentamicininduced
- **Kitamura M, Ishikawa Y. (1999).** Oxidant-induced apoptosis of glomerular cells : intracellular signaling and its intervention by bioflavonoid.Page:1223–1229.
- **Klahr S. (2001).** Urinary tract obstruction. *Semin. Nephrol*.Page :133–145.
- **Klotman P E, et Yarger W E. (1983).**Reduction of renal blood flow and proximal bicarbonate reabsorption in rats by gentamicin.Page:63-843.

- **Kohn S, Fradis M, Robinson E, Iancu TC. (2005).**Hepatotoxicity of combined treatment with cisplatin and Gentamicin in the guinea pig.Page: 129–37.
- **Kucers A et Bennett N. (1 987).** Gentamicin. Tobramycin, Amikacin, Sisomicin and Netilmicin. Dans: The Use of Antibiotics. Edition London: William Heinemann Medical Books.page:619.
- **Lacarelle Baltasat A, Bouquet S. (2004).**Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine. In : Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.page :51-61.
- **Lacombe. (2015).**L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine 7eme édition .Edition Lamarre page 159.
- **Lacour B. (2013).**Physiologie du rein et bases physiopathologiques.
- **Laurent G, Carlier M B, Rollman B, Van Hoof F, Tulkens P. (1982).**Mechanism of aminoglycoside-induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin. Biochem Pharmacol.Page: 3861-70.
- **Leduc-Nadeau, A. (2010).**Analyse fonctionnelle de deux nouvelles mutations récessives de l'AQP2.impliquées dans le diabète insipide néphrogénique par expression dans les ovocytes de *Xenopus laevis*.
- **Lemer SA et Gaynes RP. (1992).** Aminoglycosides. Dans : Infectious Disease.Page 547-587.
- **Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. (1996).**The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA .Page: 1489–94.
- **Lietman PS. (1980).** Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin .Page: 06-9.
- **Lietman P S. (1990).** Aminoglycosides and Spectinomycin: Aminocyclitols. Dans: Principles and Practice of Infectious Diseases.edition: (New York: Churchill Livingstone).page: 269.
- **Lietman PS. (1990).** Aminoglycosides and Spectinomycin: Aminocyclitols. Dans: Principles and Practice of Infectious Diseases.edition. (New York.Churchill Livingstone.Page:269.

- **Lopez-Novoa J M, Quiros Y, Vicente L, Morales A I, Lopez-Hernandez FJ. (2011).** new insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Page:33-45.
- **Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. (1995).** Aminoglycosides. Page 761-87.
- **Lu H, et al. (2010)** Superoxide dismutase mimetic drug tempol aggravates anti-GBM antibody-induced glomerulonephritis in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* Page: 445-52.
- **Luzzatto L, Apirion D et Schlessinger D.(1969).** Polyribosome depletion and blockage of the ribosome cycle by streptomycin in *Escherichia coli*. Page:315-35.
- **Mahmood D H. (1994).** Waters, A comparative study of uranyl nitrate and cisplatin induced renal failure in rat. Page: 327–336.
- **Maldonado P, Barrera D, Medina-Campos O, Ndez-Pandob R, Ibarra-Rubio M, JPedraza-Chaverri M. (2003).** Aged garlic extract attenuates gentamicin induced renal damage and oxidative stress in rats.
- **Marfak A. (2003).** Thèse de doctorat Radiolyse Gamma des flavonoïdes ; Etude de leur réactivité avec des radicaux issus des alcools Page : 6-10.
- **Marieb Eliane N. (2008).** Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie .8eme édition .Edition Pearson éducation. Page : 547.
- **Marieb et Lachaine. (1999).** Anatomie et physiologie humaines. Edition De Boeck. Page : 455.
- **Marklund SL. (1985).** Pyrogallol autooxidation. In: Handbook of Methods for Oxygen Radical Greenwald. Page:243-247.
- **Martín-Mateo M C, Sanchez-Portugal M, Iglesias S, de Paula A, Bustamante J (1999).** Oxidative stress in chronic renal failure. Page :155–167.
- **Matar J. (2014).** Caractérisation biochimique et fonctionnelle du mutant T179N de l'aquaporine-2 humaine.

- **Mather M, Rottenberg H. (2001).** Polycations induce the release of soluble intermembrane mitochondrial proteins. Page: 357-68.
- **Mathew T.H (1992).** Drug-induced renal disease. Medical Journal of Australia, 156 : 724-728.
- **Matzke GR et Frye RF. (1997)** Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. Page: 205-31.
- **Medic–Saric M, Jasprica I, SmolcicbubaloA, and Momar A. (2003).** Optimization of chromatographic conditions in Thin Layer Chromatography of Flavonoids and Phenolic .Page:361-366, (cited in Mohammedi Z, 2005).
- **Middleton, Elliott J. (1996).** Biological properties of plant flavonoids and overview. Page: 344-348.
- **Mignaval F , Fontaine bp , Riché A, Nowak C, Cancel D ,Lemaitre F.(2010).** Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. Pathologie Biologie 79–82.
- **Mingeot-Leclerq M P, Tulkens P M. (1999).** Aminoglycosides: nephrotoxicity, Antimicrob. Page: 1003–1012.
- **Mookerjee B K, Lee T P, Logue G P, Lippes H A, Middleton E. (1986).** The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. Page: 511- 20.
- **Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. (1984).** Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. Page: 352-7.
- **Morales A I et al. (2010).** Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. Kidney. Page: 861-9.
- **Naga J i, Takano M. (2004)** .Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. Page:159–170.
- **Nakajima T, Hishida A, Kato A .(1994).** Mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin-mediated nephropathy in rats. Page: 425-31.

- **Namgoong S Y, Son K H, Chang H W, Kang S S, Kim H P. (1994).** Effects of naturally occurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture .Page:313-20.
- **Ngaha E O,Ogunleye I O.(1983).**Studies on gentamicin-induced labilization of rat kidney lysosomes in vitro.Possible protection by selenium. Page: 2659-64.
- **Nguyen TQH. (2009).**Insuffisance rénale chronique : épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'Hôpital National Pédiatrique de Hanoi et analyse histologique de l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénal. Doctorat de l'Université de Toulouse.
- **Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979).** Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical Biochemistry.Page :351–358.
- **Olivier P. (2012).**anatomie, physiologie édition céfale.Page :164.
- **Ong K C, Khoo H E. (2000).** Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. Page: 1695-1705.
- **Ono E, Hatayama M, Isono Y, Sato T, Watanabe R, Yonekura-Sakakibara K, FukuchiMizutani M, Tanaka Y, Kusumi T, Nishino T, Nakayama T. (2006).** Localization of a flavonoid biosynthetic polyphenol oxidase in vacuoles. Plant J.Page:133-43.
- **Paller, M S, Weber K, Patten M. (1998).** Nitric oxide-mediated renal epithelial cell injury during hypoxia and reoxygenation.Page:459–469.
- **Patel V , Luft F C , Yum M N, Patel B , Zeman W. Kleit S A (1975).** Enzyrnuria in gentamicin-induced kidney damage- Antimicrob Agents Chemother 364-9
- **Patel V , Luft FC , Yum MN , Patel B , Zeman W , Kleit S A .(1975).**Enzyrnuria in gentamicin-induced kidney damage- Antimicrob Agents Chemother .Page: 364-9.
- **Pedraza-Chaverri J, Maldonado P D, Medina-Campos ON.** Olivares-Corichi IM.

- **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.
- **Perrone RD, Madias NE, Levey AS.(1992).** Serum creatinine as an index of renal function:new insights into old concepts.*Page:1933-53.*
- **Perucca J. (2013).** Rein, vasopressine et pression artérielle : importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium.phospholipidosis.
- **Poisson J. (1992).** Glycoaminosides. In *Traite de chimie thérapeutique : Médicaments antibiotiques.* Edition Tec et Doc. Lavoisier. Page : 95
- **Prudhomme C, Jeanmougin C, Geldrich M-A. (2010).**Memento de stage de l'infirmière urologie Néphrologie. 2eme édition. Edition Maloine. Page : 19.
- **Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, Lopez-Novoa J M, Lopez-Hernandez F J. (2011).** An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin.*Page:245-256.*
- **Ragab D, Abdallah D M, El-Abhar H S. (2014).** Cilostazol renoprotective effect: modulation of PPAR-c, NGAL, KIM-1 and IL-18 underlies its novel effect in a model of ischemia-reperfusion. 95313
- **Ramé A et Théron S. (2007).** Anatomie et physiologie page : 251.
- **Ramsamy LS, Josepovitz C, Lane B. et Kaloyanides GJ. (1989).** Effect of gentarnicin on phospholipid metabolism in cultured rabbit proximal tubular cells.204-13.
- **Rao V. (2012).** Nephroprotective activity of Solanum xanthocarpum fruit extract against gentamicin-induced nephrotoxicity and renal dysfunction in experimental rodents.*Page: 686-691.*
- **Rashed A, Azadeh B, Abu Romeh SH. (1990).**Acyclovir-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Nephron.*436-8

- **Regec A L, Trump B F *et al.* (1989)**, Effect of gentamicin on the lysosomal system of cultured human proximal tubular cells. Endocytotic activity, lysosomal pH and membrane fragility. Page: 2527-34.
- **REICHL FX. (2004)**. Guide pratique de toxicologie. 2<sup>eme</sup> Edition. Edition DeBoeck et Larcier Bruxelles. Page : 16.
- **Rouas C. (2010)**. Etude des mecanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le systeme de detoxification in vivo et in vitro. Thèse pour l'obtention du grade de docteur de luniverscite de paris XI.
- **Ryter S W *et al.* (2007)**. Mechanisms of cell death in oxidative stress. Antioxid Redox Signal. Page: 49-89.
- **Safirstein R, Miller P. et Kahn T. (1983)**. Cortical and papillary absorptive defeds in gentamicin nephrotoxicity. Kidney. Page: 52-643.
- **Sanchez-Lopez E *et al.* (2009)**. CTGF promotes inflammatory cell infiltration of the renal interstitium by activating NF-kappaB. Page: 1513-26.
- **Sandhya P, Varalakshmi P, (1997)** .Effect of lipoic acid administration on gentamicin-induced lipid peroxidation in rats. Page: 405
- **Sardana A, Kalra S, Khanna D, Balakumar P. (2014)**. Nephroprotective effect of catechin on gentamicin-induced experimental nephrotoxicity.
- **Sastrasinh M, Weinberg JM, Humes H D. (1982)**. The effect of gentamicin on calcium uptake by renal mitochondria. 2309-15.
- **Sathishsekar D, Subramanian S (2005)**. Antioxidant properties of Momordica Charantia (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. Page: 153 - 158.
- **Schentag JJ, Gengo FM, Plaut ME, Danner D, Mangione A, Jusko WJ. (1979)**. Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. Page 468-74.

- **Schiffl H, Lang SM, Fischer R.(2002).**Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. Page: 305–10.
- **Schortgen F. (2005).** Néphrotoxicité et médicaments. Page:436–441
- **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.
- **Servais H et al. (2006).**Gentamicin causes apoptosis at low concentrations in renal LLC-PK1 cells subjected to electroporation. Antimicrob Agents Chemother. Page: 1213-21.
- **Servais H et al. (2008).**Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. Apoptosis. Page: 11-32.
- **Shah S V. (2001).** Role of iron in progressive renal disease. Am. J. Kidney Dis. Page:30–33.
- **Sherwood. (2012).**Physiologie humaine 2<sup>ém</sup> édition.édition de Boeck. Page :406.
- **Siegenthaler WE, Bonetti A, Luthy R. (1986).** Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. Page:2-14.
- **Silverthorn DU, William C .Ober, Claire W .Garrison , Adrew C, Silverthorn , Bruce R Johnson .(2007).**4<sup>eme</sup> edition. Edition Pearson. Page : 586.
- **Singleton Paul. (1999).** Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. Edition Dunod. 6<sup>ème</sup> édition. Page : 542.
- **Smith C R , Lipsky J J , Laskin O L, Hellrann D , Mellits E D , Longstreth J, Lietman P S. (1980).** Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. 1106-9.
- **Smith C R, Baughman K L, Edwards C Q, Rogers J F, Lietman P S. (1977).** Controlled comparison of amikacin and gentamicin. 349-53.

- **Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS. (1977).** Controlled comparison of amikacin and gentamicin. Page: 349-53.
- **Soberon L, Bowman RL, Pastoriza-Munoz E, Kaloyanides GJ.(1979).**Comparative nephrotoxicities of gentamicin, netilmicine and tobramycin in the rat.Page: 334–43.
- **Svetlana K, Vincent L, Gilbert D, Corinne I. (2010).** Nephrologie et Therapeutique .Page : 58-74.
- **Tai P C, Wallace B J, Davis B D. (1978).** Streptomycin causes misreading of natural messenger by interacting with ribosomes after initiation. Proc Natl Acad Su U S A.Page: 275-9,
- **TARLOFF JB et WALLACE AD. (2010).**Nephrotoxicity: A Textbook of Moder Toxicology.Hoboken, New Jersey.Page:291-302.
- **Tavafi M, Ahmadvand H. (2011).** Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats Page: 392– 397.
- **Tortora et Derrickson. (2007)** .principe d’anatomie et de phtisiologie.4eme Edition. Page : 56.
- **Tortora G.J et Angostakos N P. (1988).**principe d'anatomie et de physiologie. Edition Montréal quebec.Page : 706.
- **Touchard G. (1996).**Histologie fonctionnelle du rein. EMC Néphrologie.18-016-A-10.
- **Toumi A. (2008).** Service des Maladies Infectieuses CHU Fattouma Bourguiba –Monastir.
- **Van Bambeke F, Tulkens PM, Brasseur R, Mingeot-Leclercq M P. (1995).** Aminoglycoside antibiotics induce aggregation but not fusion of negatively charged liposomes.Page: 289-143.
- **Vogelman B et Craig WA. (1986).** Kinetics of antimicrobial activity.Page :835-40.
- **W, Blumberg, J B. (2001).** Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis.Page:1960–1966.

- **Wahl S M, McCartney-Francis N, Hunt D A, Smith P D, Wahl L M, Katona I M. (1987).** Monocyte interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 augmentation of microbicidal activity. Page: 1342-1347.
- **Walker P D, Barri Y, Shah S V. (1999).** Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. Page: 433–442.
- **Wheater Y. (2013)** "Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales." Revue Francophone des Laboratoires. Page : 25-37.
- **Wiedemann B, Atkinson BA, (1 991).** Susceptibility to Antibiotics: Spices Incidence and Trends. Dans: Antibiotics in Laboratory Medicine. Edition Baltimore Williams & Wilkins Page: 962-1208
- **Wyatt RJ et Julian BA, (2013).** IgA nephropathy. Page : 368:2402.
- **Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. (1994).** Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. Page: 4705-8.
- **Yala D, Merad A-S, Mohameddi D, Ooar Korich M-N. (2001).** Classification et mode d'action des antibiotiques. Edition Médecine du Maghreb. page 91
- **Yamada M A, Hishida A, Honda N. (1992).** Effects of desoxycorticosterone acetate plus saline drinking on gentamicin-mediated nephropathy in rats. Page: 499-505.
- **Yang C L, Du X.H, Han Y.X. (1995).** Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin. Ren Fail. Page: 2
- **Yang, B., et al. (2005).** Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice." American Journal Physiology-Cell Physiology 288.1161-1170.
- **Yilmaz HR, Yucel N, AltuntasI, Ozcelik N. (2004).** Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. Page: 234–8.

- **Zimmer-Rapuch S, Ameta S, Janusa N, Gilbert D, Launay-Vachera V. (2013).Néphrotoxicité des médicaments.**
- **<http://what-when-how.com/nursing/the-urinary-system-structure-and-function-nursing-part-1/>**
- **<https://www.vidal.fr>**



<b>NOM ET PRENOM :</b> - MAHSENE Hassiba - SEBTI Fatima	<b>DATE DE SOUTENANCE</b> 27 JUIN 2018
<b>TITRE :</b> Etude de la Néphrotoxicité induite par la gentamicine : Effet préventif D'un extrait <i>n</i> -butanolique d'une plante endémique à l'Algérie	
<b>NATURE DE MASTER :</b> Sciences Biologiques <b>OPTION :</b> Toxicologie	
<p style="text-align: center;"><b>RESUME</b></p> <p>L'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité antioxydante et l'effet néphroprotecteur de l'extrait <i>n</i>-butanolique d'une plante médicinale endémique à l'algérie contre la toxicité induite par gentamicine chez des rats males de souche Wistar Albinos. Pour cela, 24 rats males Albinos Wistar, ont été répartis en 4 groupes de 6. Le premier servant un témoin positif qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau physiologique (NaCl 0.9%), le deuxième, a reçu l'eau physiologique (NaCl 0.9%) et l'extrait de plante de 200 mg/Kg, le troisième et traité par la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritonéale pendant 10 jours, le quatrième, traité par la combinaison entre l'extrait <i>n</i>-butanolique de la plante par gavage à une dose de 200 mg/Kg plus la gentamycine par injection intrapéritonéale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période. A partir de l'analyse de nos résultats, on a constaté 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 et hépatique chez les rats traités avec la gentamicine par rapport aux animaux témoins et prétraités. Ainsi une diminution de l'activité enzymatique de (CAT, GST, GPX et de la SOD) chez les mêmes rats. Par ailleurs, la supplémentation de l'extrait <i>n</i>-butanolique de la plante pendant 10 jours à une dose journalière de 200 mg/kg a provoqué une diminution de la concentration sérique de l'urée (62,16%), et de la créatinine (47,11 %) chez les rats traités par la gentamicine. D'autre part, l'extrait <i>n</i>-butanolique de la plante a également entraîné une nette amélioration du statut antioxydant dans les reins et le foie. En effet, la diminution de la concentration du malonyldialdéhyde (MDA) de 22,65 % dans les reins et 6,59% dans le foie, l'accroissement du taux du glutathion réduit (GSH) de 46,15 % et 20,93% rénal et hépatique, et l'augmentation de l'activité de la catalase (CAT) de 21,81 % dans les reins et de 64,81% dans le foie, et aussi de Glutathion peroxydase (GPx) de 24,02% et 17,63% dans le rein et le foie, et la Glutathion-S-Transférase (GST) de 21,81% dans le rein et 64,81% dans le foie, et finalement une augmentation de l'activité de Superoxyde dismutase (SOD) rénale et hépatique de 32,21% et 34,12% chez les rats traités par la GM montrent que l'extrait <i>n</i>-butanolique de la plante possède une haute activité antioxydante. En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait des de plante endémique 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.</p>	
<b>Mots clés :</b> Gentamicine, Plante médicinale, Néphrotoxicité, Stress oxydatif, Antioxydant.	
<b>LABORATOIRE DE RECHERCHE :</b> - Génie Microbiologique et Applications. - Laboratoire de Biologie et d'Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Mentouri, Constantine	
<b>Président</b> : ZAMA Djamila <b>Encadreur</b> : BOULDJADJ Redouane <b>Examineurs</b> : MOURI Fouzia : IHOUEL Safia	Pr. Université Mentouri Constantine1 MAA. Université Mentouri Constantine1 MCB. Université Mentouri Constantine1 MAA. Université Mentouri Constantine1

