



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 :

---

**L'effet hépatoprotecteur d'*Elettaria Cardamomum* vis-à-vis  
L'hépatotoxicité induite par la gentamicine**

---

Présenté et soutenu par :

Le : 27 /06/2018

**BADLIS LYNDA**

**HADERBACHE LOUBNA**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** MENAD A (Pr - UFM Constantine).

**Rapporteur :** BOULKANDOUL R (MC - UFM Constantine).

**Examineurs :** AMRANI A (MC - UFM Constantine).

DEKDOUK N (UMB -Batna 2).

*Année universitaire  
2017-2018*

## Remerciements

*Avant toute chose, nous remercions **Dieu**, le tout puissant, qui nous a donné la force, la volonté, et la patience d'accomplir ce travail.*

*En premier lieu je tiens à remercier **BOULKANDOUL RAMZI**, Maître-assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et encouragements tout le long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions profondément **MENAD A** (Pr - UFM Constantine) pour avoir accepté de présider le jury.*

*Nous remercions profondément **AMRANI A** (MC - UFM Constantine), d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions profondément **DEKDOUK N** (UMB - Batna 2), d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Aussi, nous remercions l'ensemble des enseignants du département de biologie animal.*

*Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Merci*



## DEDICACE

*Avant toute chose, je remercie Allahle Miséricordieux,  
Le tout puissant,  
pour m'avoir donnée la force, la volonté, et la patience durant toutes mes  
années d'étude.*

*Je décide ce travail à :*

*À ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience,  
et ses valeureux conseils durant mes années d'études.*

*À mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et  
surtout pour sa noblesse infinie.*

*Que Dieu les gardes en bonne santé toujours.*

*À ma fleur de mon coeur : ma soeurGHANIA et ses enfants surtout  
WISSAL*

*À mon soleil de mon jour : mon frère AZEDDINE et sa femme SALIMA  
et ses enfants*

*À mon soleil de mon jour : mon frère ZOHIR et sa femme RAHIMA et  
ses enfants*

*À mon soleil de mon jour : mon frère RACHID et sa femme SOUAD et  
ses enfants*

*À toute ma famille BADLIS et BENABDALLAH*

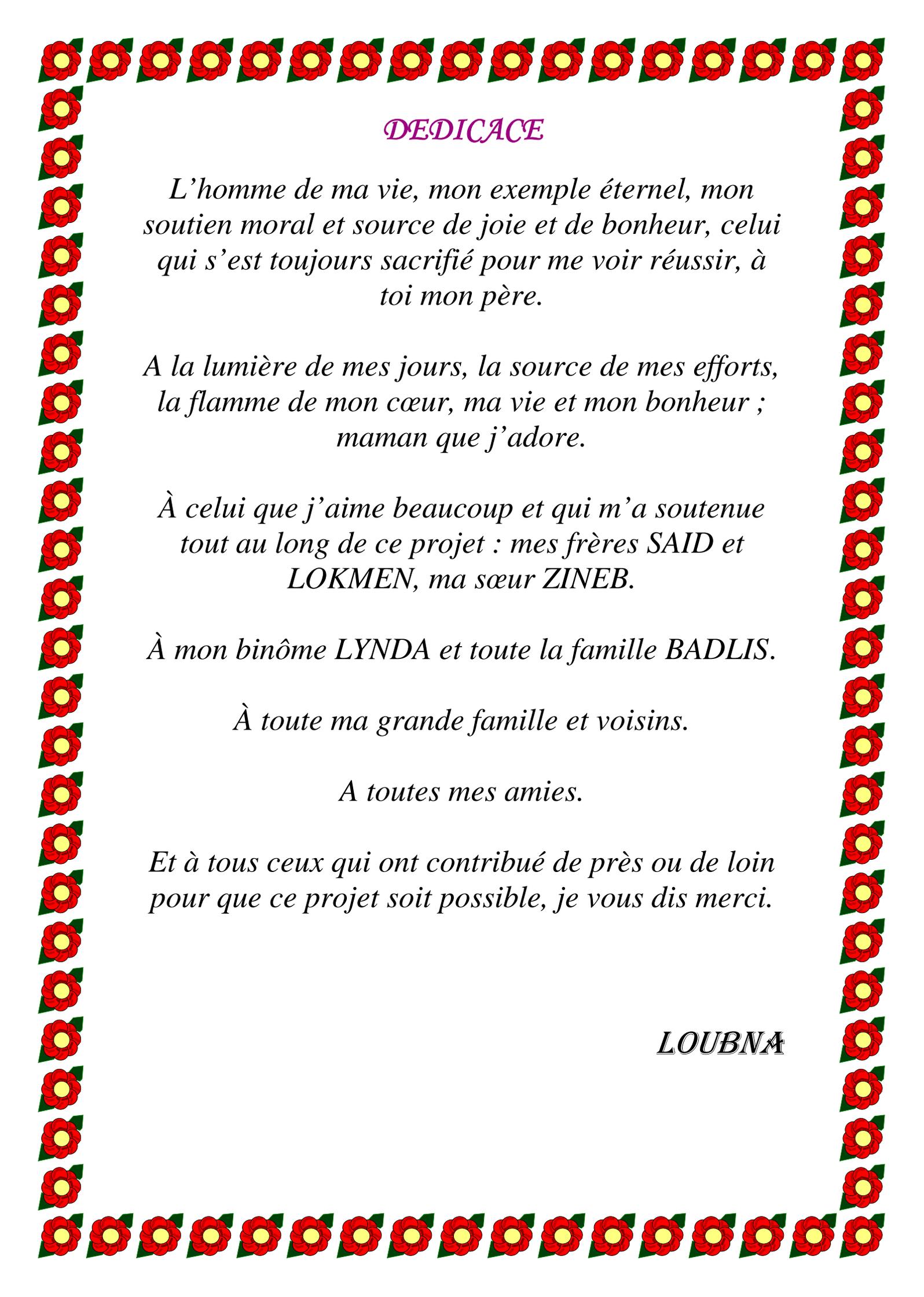
*À mon binôme LOUBNA et la famille HADERBACHE*

*À toutes mes amies surtout ZAHIA, HANA, NERIMEN,  
KAOUTHER, CHAIMA et CHADA .*

*À tous ceux qui ont contribué un jour à mon éducation.*

*À toi qui m'a toujours soutenu, supporté et était toujours présent, même  
dans les pires moments*

*Lynda*



## DEDICACE

*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, 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.*

*À celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mes frères SAID et LOKMEN, ma sœur ZINEB.*

*À mon binôme LYNDA et toute la famille BADLIS.*

*À toute ma grande famille et voisins.*

*A toutes mes amies.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

*LOUBNA*

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ABCB1**: ATP-binding cassette (ATP-binding cassette)
- **ADN** : Acide-désoxyribose-nucléique
- **AFP** : Alpha-Foeto-Protéine
- **AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien
- **ALT** : Alanine aminotransférase
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **As** : L'arsenic
- **AST** : Aspartate aminotransférase
- **Bcl-XL** :Bcl-2-associated X protein (Protéine X associée à Bcl-2)
- **Ca<sup>+</sup>**: Calcium
- **Caspase-3** :Cytteniyl-aspartat-cleaving protéase (la protéase de clivage de cytteniyl asparta)
- **CAT** : Catalase
- **CCl<sub>4</sub>** : Tétrachlorure de carbone
- **Cd** : Cadmium
- **CHOL.T**: Cholestérol
- **Cl<sub>2</sub>** : Dichlore
- **CLA** : L'acide linoléique conjugué
- **COX** : Cyclo oxygénases
- **Cu** : Cuivre
- **CYP 450**: Cytochrome P 450
- **CYP1A2** : Cytochrome P450 1A2
- **DILI** : Drug-induced-live-Injury (Hépatotoxicité médicamenteuse)
- **DO** : Densité optique
- **DTNB** : Dithiodis-2nitrobenzoïque
- **EC1** : L'extrait aqueux d'*Elettaria Cardamomum* a dose 100mg/kg
- **EC2** : L'extrait aqueux d'*Elettaria Cardamomum* a dose 150mg/kg
- **EDTA** : Éthylène diamine tétraacétique
- **Fe** : Ferre
- **GM** : Gentamicine
- **GPX** : Glutathion-peroxydase

- **GR** : Glutathation - réductase
- **GSH** : Glutathion
- **GSSG** : Glutathion oxydé
- **GST** : Glutathion S-transférase
- **GTO** : Transaminase Glutamo Oxaloacétique
- **H<sup>+</sup>** : Hydron (cation hydrogène)
- **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène
- **Hg** : Mercure
- **HO<sub>2</sub><sup>•</sup>**: Radicale-hydro-peroxyde
- **HOO<sup>•</sup>** : Hydro-peroxyde
- **IHA** : Insuffisance hépatique aigue
- **iNOS** : L'oxyde nitrique synthase
- **INR** : Rapport normale international
- **K<sup>+</sup>**: Potassium
- **K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** : Phosphate dipotassique
- **KCl** : Chlorure de potassium
- **KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>** : Monopotassium phosphate
- **LDH** : High- density-lipoprotéines (Lipoprotéines à haut densité)
- **LDL** : Löw-densitylipoprotéines (Lipoprotéines à basse densité)
- **LSN** : limite supérieure de la normale
- **MDA** : Malondialdéhyde
- **N<sub>2</sub>** : Azote
- **Na<sup>+</sup>**: Sodium
- **NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- **NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- **NASH** : Steatohépatite non alcoolique
- **NF-KB** : Nuclear factor-kappa B
- **Nk** : Naturel-killer
- **NO**: Monoxyde d'azote
- **NO<sub>2</sub>**: Dioxyde-d 'azote
- **NOX** : NADPH Oxydase
- **O<sub>2</sub><sup>-</sup>**: Anion superoxyde

- **O<sub>2</sub>** : Oxygène
- **oxPRX** : Prx oxydé
- **ox-TRX** : Trx oxydé
- **PAL** : Phosphatase-alkaline (PA)
- **Pb**: Plomb
- **PRX** : peroxiredoxine
- **ROS**: Espèces réactives de l'oxygène
- **SO**: Stress oxydant
- **SOD**: Super-oxyde-dismutase
- **T**: Témoin
- **TBA**: Thiobarbituric acid
- **TCA** : Acide-trichloroacétique
- **TG** : Triglycéride
- **TGP** : Transaminase-Glutamo-Pyruvate
- **TNF- $\alpha$ R1** : Facteur de nécrose tumorale R1
- **TP** : Taux de prothrombine
- **Trx** : Thiorédoxine
- **TrxR** : Thiorédoxine réductase
- **U/L** : Unité par litre
- **$\mu$ /l** : micro par litre
- **$\mu$ g/l** : microgramme par litre
- **UV** : Ultra- violette
- **Vit A** : Vitamine A
- **Vit B** : Vitamine B12
- **Vit C** : Vitamine C
- **Vit E** : Vitamine E
- **XO** : anthine oxydase
- **Zn** : Zinc
- **$\gamma$ GT**: Gamma-gutamyl-transférase

## LISTE DES FIGURES

<b>Liste des figures</b>		<b>Page</b>
<b>Figure 01 :</b>	Le foie ( <i>Abdel-Misih et Bloomston, 2014</i> ).	<b>03</b>
<b>Figure 02 :</b>	Position du foie ( <i>Harold, 2011</i> ).	<b>04</b>
<b>Figure 03:</b>	Les surfaces antérieures et postérieures du foie( <i> Abdel-Misih et Bloomston, 2014</i> ).	<b>04</b>
<b>Figure 04:</b>	Les principaux ligaments du foie ( <i>May, 2018</i> ).	<b>05</b>
<b>Figure05:</b>	Vascularisation ( <i>Naudot,2013</i> ).	<b>06</b>
<b>Figure 06:</b>	Structure histologique schématique du tissu hépatique ( <i>Kholodenko et Yarygin, 2017</i> ).	<b>07</b>
<b>Figure 07 :</b>	La vésicule biliaire ( <i>Menat ,2017</i> ).	<b>08</b>
<b>Figure 08:</b>	Les agents hépatotoxiques ( <i>Mégarbane et al, 2007, Thompson et al, 2017; Chakroun, 2016</i> ).	<b>14</b>
<b>Figure 09:</b>	Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse selon les cellules atteintes ( <i>Larrey ,2013</i> ).	<b>15</b>
<b>Figure 10:</b>	Métabolisme hépatique des médicaments ( <i>Buysea et al, 2007</i> ).	<b>17</b>
<b>Figure 11:</b>	Structure moléculaire de gentamicine ( <i>PubChem Compound, 2011</i> ).	<b>23</b>
<b>Figure 12:</b>	Pharmacocinétique et dynamique des aminosides ( <i>Craig, 1998</i> ).	<b>23</b>
<b>Figure 13:</b>	Mécanisme d'action des aminosides ( <i>Yannick, 2016</i> ).	<b>25</b>
<b>Figure 14:</b>	Induction de l'hépatotoxicité par la gentamicine ( <i>Ademiluyi et al, 2013 ;Chao-Ling &amp;Yong-Xin, 2009 ; Weinberg et al, 1980 ; Mehan et al, 2017 ; Almohawes,2017</i> ).	<b>28</b>
<b>Figure 15 :</b>	Les principales espèces oxydantes ( <i>Mattila et al, 2015</i> ).	<b>30</b>
<b>Figure 16 :</b>	ROS et RNS et leurs sources de facteurs endogènes et environnementaux ( <i>Thanan et al ,2015</i> ).	<b>31</b>
<b>Figure 17:</b>	Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production ( <i>Haleng et al, 2007</i> )	<b>32</b>

<b>Figure 18:</b>	Mécanismes de génération et d'élimination des ROS ( <i>Hechtet al, 2016</i> ).	<b>34</b>
<b>Figure 19 :</b>	La plante <i>E.cardamomum</i> , tiges, fleurs et fruits ( <i>Jamal et al, 2005; Escartin et al, 2010, Siyanna, 2017</i> ).	<b>36</b>
<b>Figure 20:</b>	Les graines de cardamome ( <i>Elettaria cardamomum</i> ).	<b>40</b>
<b>Figure 21:</b>	Les étapes de préparation de l'extrait aqueux de la plante <i>Elettaria cardamomum</i> ( <i>Mohamed Aboubakr et al 2016</i> ).	<b>40</b>
<b>Figure22 :</b>	Des rats de souche Albinos Wistar	<b>41</b>
<b>Figure23 :</b>	Prélèvement sanguin (oculaire) .	<b>42</b>
<b>Figure 24 :</b>	La concentration sérique de l'ALT dans le plasma des rats.	<b>46</b>
<b>Figure25:</b>	La concentration sérique de l'AST dans le plasma des rats.	<b>46</b>
<b>Figure26 :</b>	La concentration sérique de l'PAL dans le plasma des rats.	<b>47</b>
<b>Figure27 :</b>	La concentration sérique de CHO T dans le plasma des rats.	<b>47</b>
<b>Figure28 :</b>	La concentration sérique deHDL dans le plasma des rats.	<b>48</b>
<b>Figure29:</b>	La concentration sérique deLDL dans le plasma des rats.	<b>48</b>
<b>Figure30:</b>	La concentration sérique de triglycérides dans le plasma des rats.	<b>49</b>
<b>Figure 31:</b>	L'activité de CAT dans la fraction cytosolique des rats.	<b>49</b>
<b>Figure32:</b>	L'activité de SOD dans la fraction cytosolique des rats.	<b>50</b>
<b>Figure 33:</b>	Teneur plasmatique du MDA dans la fraction cytosolique des rats.	<b>50</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux		Page
<b>Tableau 01 :</b>	Les fonctions du foie ( <i>Hernandez, 2008</i> ).	<b>09</b>
<b>Tableau 02 :</b>	Facteurs de risque génétiques et non génétiques de l'hépatotoxicité ( <i>Chalasai et al., 2014</i> ).	<b>12</b>
<b>Tableau 03 :</b>	Sévérité de l'atteinte hépatique adaptée ( <i>Larrey, 2013</i> ).	<b>21</b>
<b>Tableau 04 :</b>	Médicaments hépatotoxiques ( <i>Victor et al., 2006</i> )	<b>22</b>
<b>Tableau 05 :</b>	Pharmacocinétique de gentamicine ( <i>Biomnis, 2015</i> ).	<b>24</b>
<b>Tableau 06 :</b>	Classification classique d' <i>Elettaria cardamomum</i> de Cronquist(1981) ( <i>Cronquiste, 1981; Parthasarathy, Prasath, 2012</i> ).	<b>38</b>
<b>Tableau 07 :</b>	Traitement des animaux	<b>41</b>

# ***\*SOMMAIRE\****

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1

## ***PARTIE THÉORIQUE***

### ***CHAPITRE 1 : LE FOIE***

#### ***I. ANATOMIE***

✓ Anatomie morphologique.....	3
1.Position .....	4
2. Segmentation et lobe.....	4
3.Ligament.....	5
✓ Anatomie fonctionnelle	
4. vascularisation.....	5
4.1. L'artère hépatique.....	5
4.2. La vaine porte hépatique.....	5
5. Les cellules du foie.....	6
6. La vésicule biliaire.....	8
7. Les fonctions du foie.....	8
8. Pathologies du foie .....	9
A. Hépatite toxique .....	10
a) L'hépatite alcoolique .....	10
b) Hépatites médicamenteuses .....	10
B. Lésion hépatique .....	10

a) Stéatose hépatique non alcoolique .....	10
b) Cholestase hépatique .....	10
c) La fibrose .....	10
d) La cirrhose .....	10
e) Nécrose.....	10
f) Le cancer du foie .....	10
g) L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) .....	11
h) Maladie de Wilson .....	11
II. L'HÉPATOTOXICITÉ .....	12
1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité .....	12
2. Agents hépatotoxiques .....	13
2.1. Les Métaux lourds .....	13
2.2. Les produits chimiques .....	13
2.3. Les produits industriels .....	13
2.4. Les médicaments .....	13
3. L'hépatotoxicité médicamenteuse .....	14
3.1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité médicamenteuse.....	15
3.2. Métabolisme des xénobiotiques (la pharmacocinétique) .....	16
3.3. Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse.....	17
4. Les enzymes hépatiques.....	18
4.1. Les transaminases.....	19
4.1. 1.ALAT : Alanine aminotransférase.....	19
4.1. 2.ASAT : aspartate aminotransférase.....	19
4.2. Gamma Glutamyl Transférase ( $\gamma$ GT) .....	19
4.3. L'alpha-foeto-protéine (AFP) .....	20
4.4. Bilirubine Totale.....	20
4.5. La phosphatase alcaline (PAL) .....	20
4.6. Albumine et TP/INR .....	20

<b>5. Les médicaments hépatotoxiques .....</b>	<b>21</b>
<b>III. GENTAMICINE.....</b>	<b>23</b>
<b>1. Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1. Absorption .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2. Distribution .....</b>	<b>24</b>
<b>1.3. Excrétion .....</b>	<b>24</b>
<b>2. Mécanismes d'action.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Contre-indications .....</b>	<b>25</b>
<b>4. Effets indésirables .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Hépatotoxicité par la gentamicine .....</b>	<b>26</b>
<b>5. 1.La gentamicine conduit à une inflammation et apoptose .....</b>	<b>26</b>
<b>5. 2.La gentamicine induit des lésions hépatiques.....</b>	<b>26</b>
<b>5. 3.Gentamicine induit une réduction du poids corporel et taille de foie .....</b>	<b>27</b>
<b>5. 4.La gentamicine induit des altérations histo-pathologiques.....</b>	<b>27</b>
<b>5. 5.La gentamicine provoque un stress oxydatif.....</b>	<b>27</b>
<b>5.5.1. L'accumulation sélective.....</b>	<b>27</b>
<b>5.5.2 .Mitochondries et la gentamicine.....</b>	<b>27</b>

## **CHAPITRE 2: STRESSOXYDATIF**

<b>I. STRESS OXYDATIF .....</b>	<b>29</b>
<b>1. Les radicaux libres .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Les espaces réactives de l'oxygène .....</b>	<b>29</b>
<b>3. Origine des radicaux libres .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Sources endogènes.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Sources exogènes .....</b>	<b>30</b>
<b>4. Conséquences de stress oxydants .....</b>	<b>31</b>
<b>5. Système de défense antioxydants.....</b>	<b>32</b>

5.1. Le système de défense enzymatique .....	32
5.1.1. Le superoxydedismutase (SOD) .....	32
5.1.2. Le système glutathion .....	33
5.1.3. Catalases (CAT).....	33
5.1.4. Les systèmes thiorédoxine.....	33
5.2. Le système de défense non enzymatique .....	34
5.2.1. La vitamine C ou l'acide ascorbique .....	34
5.2.2. La vitamine E.....	34
5.2.3. La lactoferrine .....	35
5.2.4. CLA (L'acide linoléiquconjugué).....	35
5.2.5. Les polyphénols flavonoïdes.....	35
<b><i>II.Elettaria cardamomum</i></b> .....	<b>36</b>
1.Scénario international.....	36
2. Les genres de cardamome.....	36
3. <i>Elettaria cardamomum</i> .....	36
3.1. Description botanique .....	37
3.2. Classification .....	38
3.3. Noms communs .....	38
3.4. Composition chimique .....	38
3.5. Utilisation .....	38

## PARTIE EXPERIMENTALE

### I. MATÉRIELS

1. Matériel végétal « <i>Elettaria cardamomum</i> ».....	40
• Préparation de l'extrait aqueuse d' <i>Elettaria cardamomum</i> .....	40
2. Matériel animal.....	41
2.1. Entretien des animaux.....	41
2.2. Traitement des animaux.....	41
2.3. Prélèvement sanguin.....	42
2.4. Sacrifice des animaux.....	42

<b>3. Réactifs .....</b>	<b>42</b>
<b>4. Appareils.....</b>	<b>42</b>

## **II. MÉTHODES**

<b>1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang.....</b>	<b>43</b>
<b>A. Les transaminases.....</b>	<b>43</b>
<b>B. Phosphatas Alcaline (ALP) .....</b>	<b>43</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>43</b>
<b>C. Triglycérides (TG) .....</b>	<b>43</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>43</b>
<b>D. Löw-Density-Lipoprotéines (LDL) .....</b>	<b>44</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>44</b>
<b>E. High- Density-Lipoprotéines (HDL) .....</b>	<b>44</b>
✓ <b>Principe .....</b>	<b>44</b>
<b>F. Cholestérol .....</b>	<b>44</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>44</b>
<b>2. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant.....</b>	<b>45</b>
<b>2.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT) .....</b>	<b>45</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>45</b>
✓ <b>Méthode de dosage.....</b>	<b>45</b>
<b>2.2. Dosage de l'activité enzymatique de Peroxyde Dusmitase (SOD) .....</b>	<b>45</b>
✓ <b>Principe.....</b>	<b>45</b>
✓ <b>Méthode de dosage.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3. Détermination de la peroxydation lipidique du malondialdéhyde (MDA)... ..</b>	<b>45</b>
✓ <b>-Principe.....</b>	<b>45</b>
✓ <b>-Méthode de dosage.....</b>	<b>45</b>
<b>3. Analyse statistique.....</b>	<b>45</b>

### **III. RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION**

<b>I- Les paramètres hématologiques.....</b>	<b>46</b>
<b>II-Les paramètres de stress oxydant.....</b>	<b>49</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>56</b>

**Résumé**

**Références bibliographiques**

### INTRODUCTION :

Le foie est une glande molle, friable et plus grande dans le corps (*Rajguru et Mitesh, 2017*) représentant environ 2% à 3% du poids corporel moyen (*Abdel-Misih et Bloomston, 2014*). Ses divisions anatomiques brutes comprennent les lobes droit, gauche, caudé et quadratique, qui ne correspondent pas à sa division fonctionnelle en huit segments hépatiques, chacun ayant son propre apport sanguin et son propre drainage biliaire (*Harold, 2011*). Dans le foie normal, des contacts spécifiques entre les hépatocytes et d'autres cellules non parenchymateuses semblent essentiels à l'expression des fonctions différenciées spécifiques (*Rosenbaum et al., 1991*).

L'hépatotoxicité est une altération hépatique médicamenteuse, chimique, diététique ou provoquée par les plantes par l'intermédiaire d'hépatotoxines. Le fardeau global de l'hépatotoxicité affecte plus de cinquante millions de personnes dans le monde (*Thompson et al., 2017*).

Le foie joue souvent un rôle crucial dans le métabolisme des médicaments, entraînant un risque particulier d'effets toxiques (*Marrone et al., 2017*). Les médicaments représentent une cause importante de lésion hépatique. À l'heure actuelle, près de 1 000 médicaments ont provoqué des lésions hépatiques et près de 75% des réactions idiosyncrasiques entraînent une transplantation hépatique ou la mort (*Aashish et al., 2012; Busardò et Grieco, 2017*).

Les aminoglycosides, y compris la gentamicine, sont hautement indiqués pour les infections potentiellement mortelles causées par des bactéries aérobies à Gram négatif. La gentamicine est connue pour ses effets néphrotoxiques et hépatotoxiques (*Al Suleimania et al., 2018; Almohawes, 2017*), l'un des mécanismes possibles suggéré est un dommage dû à la génération de radicaux libres (*Singh et Sahu, 2017*).

La génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) provoqué des lésions hépatique, le corps utilise le système antioxydants enzymatiques et non enzymatiques pour la défense (*Haleng et al., 2007*).

Depuis les temps anciens, les humains ont utilisé des plantes médicinales pour soulager les maladies (*Thompson et al., 2017*).

## ***Introduction***

---

La cardamome (*Elettaria cardamomum*), originaire d'Asie du Sud-Est, est traditionnellement utilisée comme épice de cuisine (Han et Parker, 2017). En médecine, il est utilisé pour traiter les troubles gastro-intestinaux. Malgré ses larges utilisations, peu d'informations ont été rapportées sur leurs propriétés pharmacologiques, qui ont montré une activité antioxydant et anti-inflammatoire. L'activité antimicrobienne de cardamome a été attribuée à son huile essentielle. Récemment, la cardamome a montré des effets gastroprotecteurs contre l'aspirine et l'éthanol chez le rat (Aboubakr et Abdelazem, 2016).

Par conséquent, le but du présent travail de recherche était de savoir l'effet hépatoprotecteur d'*Elettaria Cardamomum* vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par la gentamicine.

*Partie Théorique*

*Chapitre I :*

*Le foie*

# Chapitre 1 : Le foie

## I. ANATOMIE

### ✓ Anatomie morphologique :

Le foie est l'organe le plus grand dans l'organisme, il pèse environ 1.5 à 2 kg chez l'adulte moyen (*Tortora et Derrickson, 2007*), de couleur rouge-brun. Il recouvert par le péritoine viscéral, et outre complètement enveloppé d'une couche de tissu conjonctif dense irrégulier se trouve sous le péritoine (*Harold, 2011; Naudot, 2013*). Sa face diaphragmatique est convexe, et la face viscérale ou inférieur concave (*Schaffler et Menche, 2004*). [Figure 01].

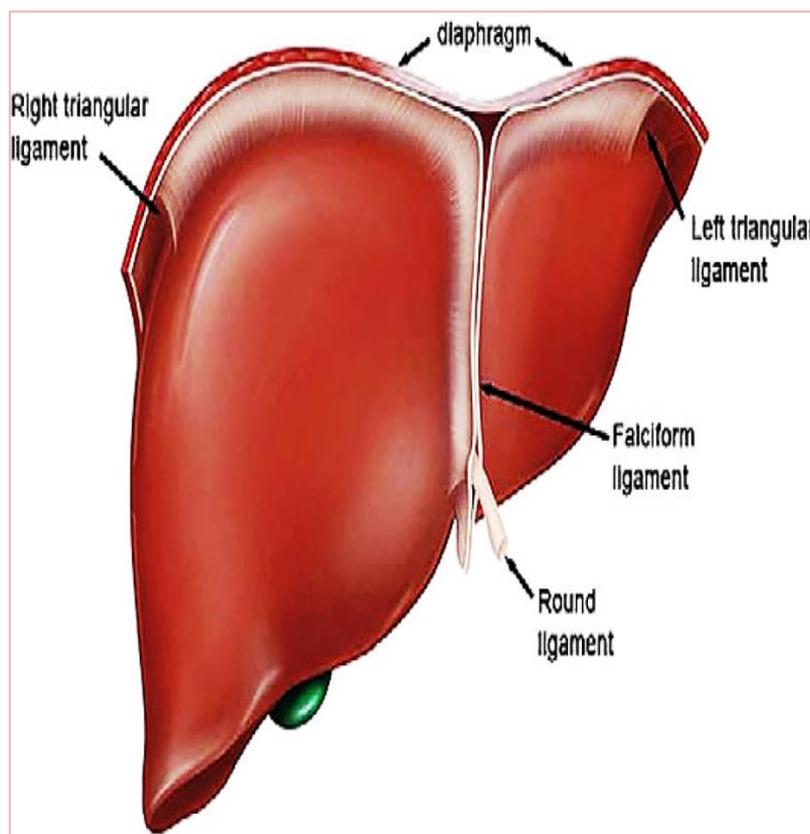


Figure 01 : Le foie (*Abdel-Misih et Bloomston, 2014*).

### 1. Position :

Le foie occupant presque la partie supérieure de la cavité abdominale juste sous l'hémi-diaphragme droit, mais se poursuit également à gauche jusque dans la loge sphérique (*Rajguru et Dave, 2017 ; Schwegler et Runhild, 2013*). Il passe alors nettement en avant de l'estomac, le lobe droite du foie est en contact étroite avec le rein droite et avec l'angle colique droite (*Schunke et al., 2007*). [Figure 02].

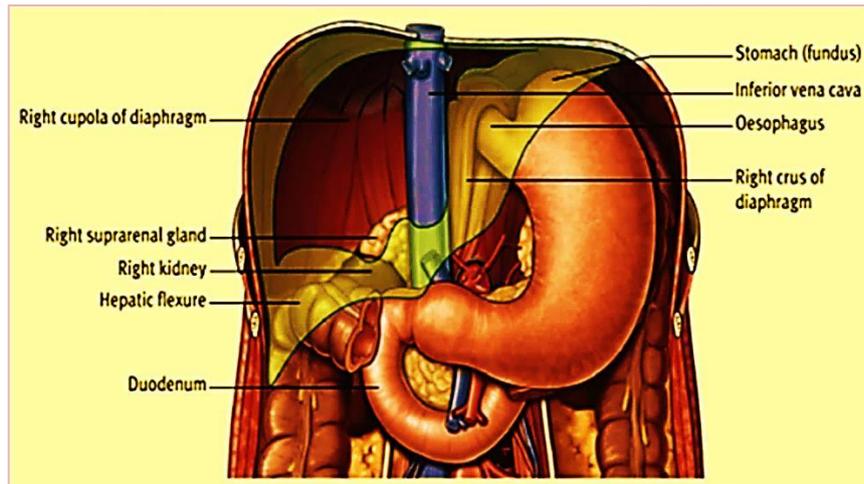


Figure 02 : Position du foie (Harold, 2011).

## 2. Segmentation et lobes :

Le foie a trois faces : la face diaphragmatique, qui se divise en lobe droit et gauche et la face viscérale divise en en deux lobes : Lobe carrée et caudée, et la face postérieure. Cette division est basés sur la bifurcation de la veine porte (Hikspoors et al., 2017).

Chaque lobe du foie est divisée en segment, en compte 8 segments numérotés de I à VIII dans le sens des aiguilles d'une montre à partir de la veine cave inférieure (Schunke et al., 2007). [Figure 03].

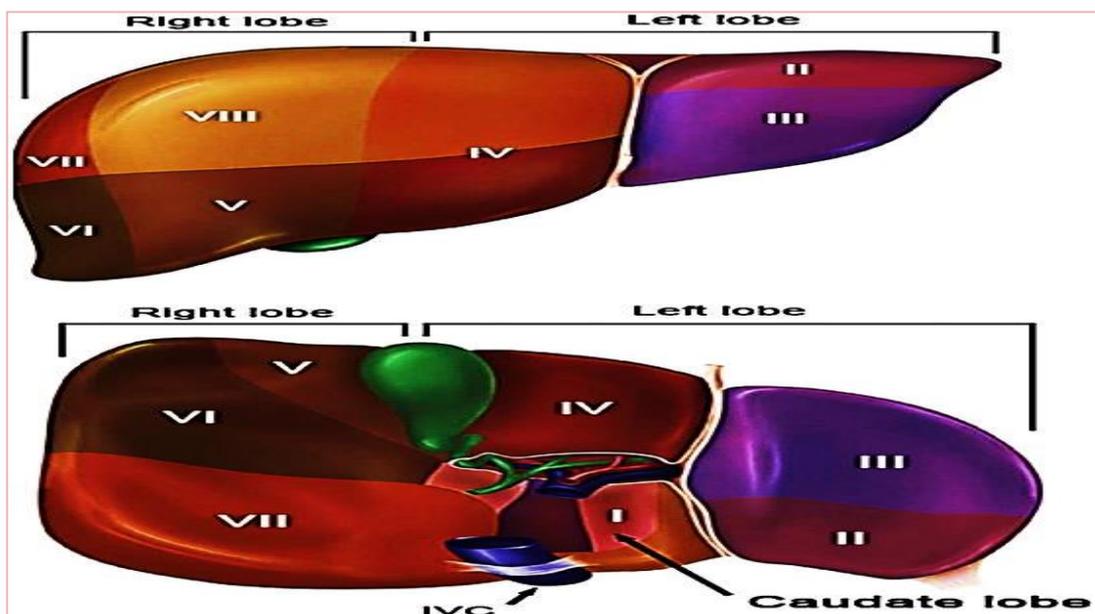


Figure 03 : Les surfaces antérieures et postérieures du foie (Abdel-Misih et Bloomston, 2014).

### 3. Ligament :

Le foie est lié à la surface inférieure du diaphragme et à la partie antérieure de la paroi de l'abdomen par ligaments: le falciforme et le coronaire, et aussi le ligament rond (un cordon fibreux). Le foie est également attaché à la moindre courbure de l'estomac par : ligament hépato-gastrique, et au duodénum par ligament hépato-duodénal (*Neuhaus et Martins, 2007*). [Figure 04].

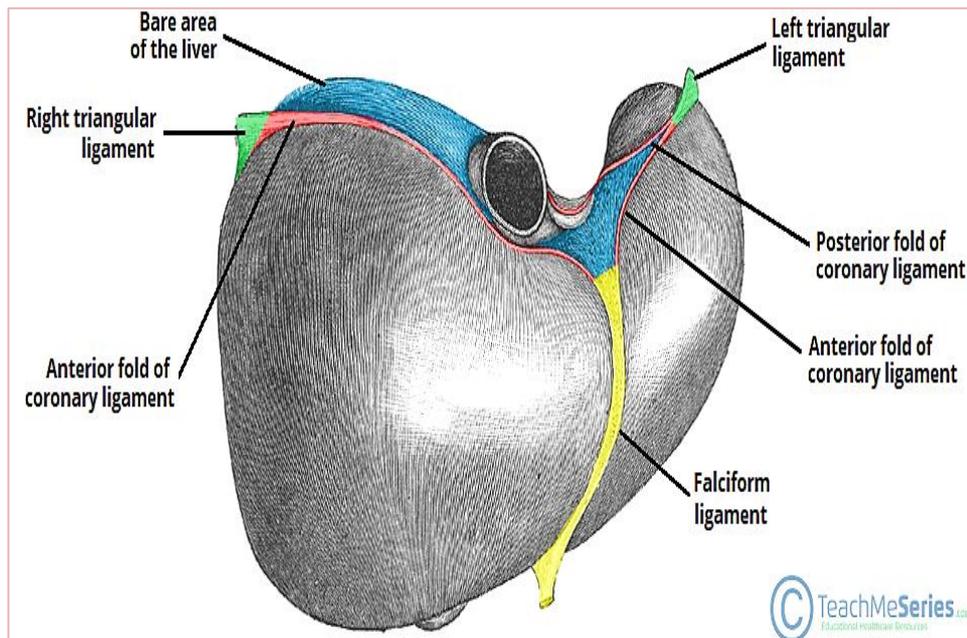


Figure 04 : Les principaux ligaments du foie (*May, 2018*).

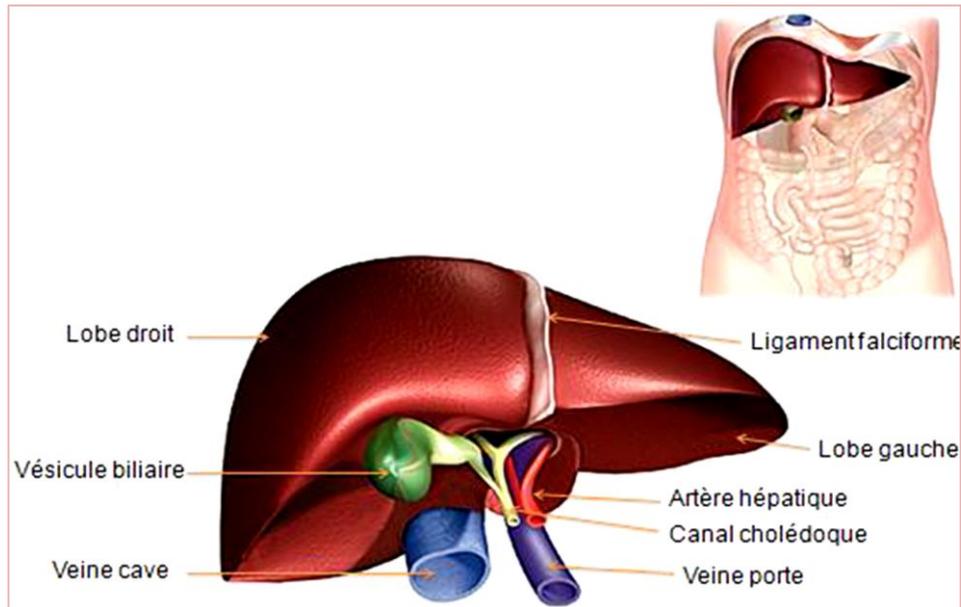
### ✓ Anatomie fonctionnelle

#### 4. vascularisation :

Le foie est un organe très richement vascularisée (>2 L/min de sang), il irrigué par deux vaisseaux, l'artère hépatique et la vaine porte (*Schwegler et Runhild, 2013*).

**4.1. L'artère hépatique :** Le foie est alimenté en sang oxygénée par artère provenant des branches du tronc cœliaque issue de l'aorte (*Stevens et lave, 2006; Schwegler et Runhild, 2013*).

**4.2. La vaine porte hépatique :** Transporte le sang du tube digestif et de la rate au foie. Le sang issu de tube digestif est riche en nutriment absorbée par l'intestin (lipides, acides aminées et glucides), et celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine (*Botta et Viala, 2007; Schwegler et Runhild, 2013 ; Sharma et al., 2016*). [Figure 05].



**Figure 05:** Vascularisation (Naudot,2013).

### 5. Les cellules du foie :

L'organisation structurale du tissu hépatique schématisée sur la [Figure 06] est plutôt uniforme dans l'ensemble de l'organe et reflète ses fonctions métaboliques et sécrétoires (Kholodenko et Yarygin, 2017). Les composants structuraux du foie sont représentés par des travées de cellules hépatiques parenchymateuse, appelées hépatocytes, séparées par de larges canaux vasculaires appelés sinusoides qui comprend autres types cellulaires non parenchymateuse (Tortora et Derrickson, 2007).

Les hépatocytes (cellules principales) sont des cellules polyédriques polarisées de grande taille qui forme les travées Remak, avec 3 types de surfaces identifiables. Il représente environ 70% de cellule hépatiques, ils sont à l'origine des principaux métabolismes intra-hépatiques (Stevens et lave, 2006; Rosenbaum et al., 1991 ; Grignon, 1996).

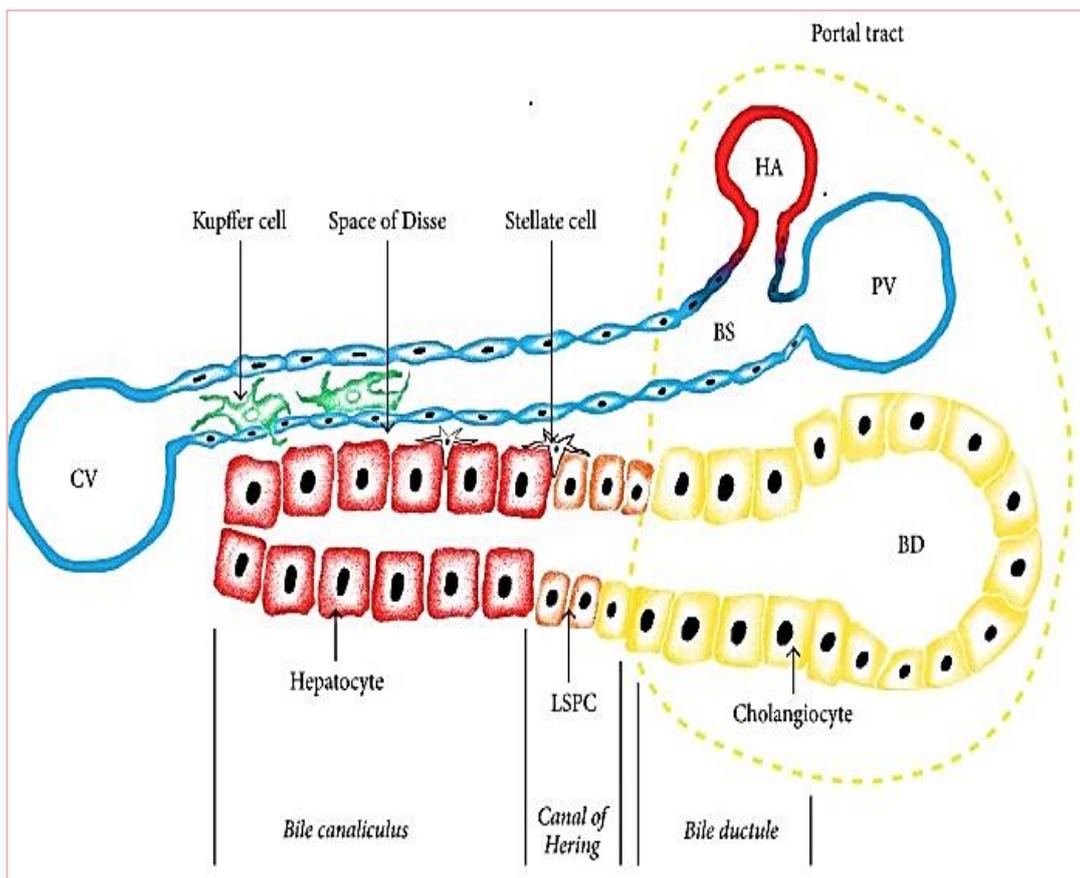
Les espaces entre les rangées d'hépatocytes forment des canalicules biliaires remplis de bile évacués vers les canaux biliaires à travers les canaux de Hering bordés d'hépatocytes et de cellules épithéliales du canal cholédoque (Kholodenko et Yarygin, 2017).

Les capillaires sinusoides sont formes d'un endothélium fenêtré, avec des pores d'environ 100 nm de large, et une membrane basale discontinue ou absent.

## Chapitre 1 : Le foie

La surface luminal des cellules endothéliales est tapissée de macrophages hépatiques appelés cellules de Kupffer qui ont pour fonction de détruire l'érythrocyte âgé et autre débris (*Kelley et al., 2001 ; Young et al., 2008*). Le plasma sanguin avec ses macromolécules (protéine) et les petites molécules ainsi que les électrolytes peuvent sortir facilement des capillaires entrer en contact direct avec les hépatocytes, en passant par l'espace de Disse (*Horn et al., 2005*).

Les cellules Ito (cellules stellaires du foie) contenant des lipides et de la vitamine A sont éparpillées parmi les hépatocytes et en contact avec les espaces de Disse. Outre les cellules de Kupffer, le foie héberge d'autres cellules immunitaires comprenant des cellules NK (naturel killer) conventionnelles et des cellules dendritiques (*Kholodenko et Yarygin, 2017*).



**Figure 06 :** Structure histologique schématique du tissu hépatique : artères hépatiques (HA), veine porte (PV), sinusoides sanguins (BS), veines centrales (CV), canaux biliaires (BD) (*Kholodenko et Yarygin, 2017*).

### 6. La vésicule biliaire :

Est un sac en forme de poire, Soudé au foie au niveau de sa face supérieure, mesurant de 7 à 10 cm de long. [Figure 07].

Le col de la vésicule biliaire est situé à proximité du hile hépatique, le corps et le fond vont vers l'avant et le bas jusqu'au bord antérieur du foie (Schwegler et Runhild, 2013; Tortora et Derrickson, 2007), ce qui permet de stocker la bile.

La bile est un liquide jaunâtre fabriqué par les cellules du foie (entre ½ et 1 litre par jour). Elle est éliminée par le canal cholédoque qui aboutit dans la toute première partie de l'intestin qu'on appelle le duodénum, situé juste après l'estomac (Ménat, 2017).

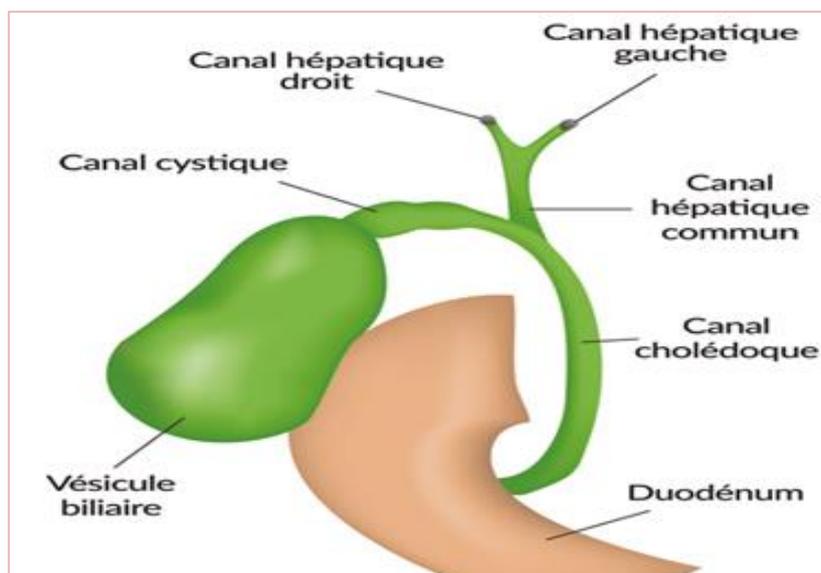


Figure 07 : La vésicule biliaire (Ménat, 2017).

### 7. Les fonctions du foie :

Le foie joue un éventail étonnant de fonctions vitales dans la maintenance, la performance et réguler l'homéostasie du corps. Il est impliqué avec presque toutes les voies biochimiques, la croissance, la lutte contre les maladies, l'apport de nutriments, la fourniture d'énergie et la reproduction (Aashish et al., 2012).

Le foie possède en effet une fonction exocrine, c'est la sécrétion de la bile et une fonction endocrine en déversant dans le sang un nombre considérable de substances issues de l'activité de ses cellules (Grignon, 1996). [Tableau 01].

## Chapitre 1 : Le foie

**Tableau 01** : Les fonctions du foie (*Hernandez, 2008*).

<b>Grandes Fonctions</b>	<b>Fonctions spécifiques</b>
<b>Synthèse</b> Les hépatocyte est le lieu de synthèse de nombreuse substance :	Albumine, glucide (néoglucogénèse) et Cholestérol ( <i>Grignon, 1996</i> ). Activation de la vitamine D ( <i>Mcgeown, 2003</i> ). divers facteur interviennent dans la coagulation du sang comme le fibrogène ( <i>Sharma Nidhi et al., 2012</i> ).
<b>Stockage</b>	Le stockage de glucose existant en excès dans le sang sous forme de glycogène ( <i>Schaffler et Menche, 2004; Bommas et Teubneretvoss, 2008; Botta et Viala, 2007</i> ). Le foie est un site majeur de stockage de vitamines (A et B12) et des sels minéraux ( <i>Mcgeown, 2003</i> ).
<b>Catabolisme</b>	Les protéines deviennent des acides aminés, et à partir de l'ammoniac existant, il synthétise de l'urée ( <i>Schaffler et Menche, 2004; Bommas et Teubneretvoss, 2008; Botta et Viala, 2007</i> ).
<b>Détoxification Et élimination</b>	Des déchets endogènes (bilirubine produite par le catabolisme de l'hème) Substances toxiques comme les médicaments ( <i>Grignon, 1996 ; Botta et Viala, 2007</i> ). Par des cascades de réactions enzymatiques, les composés liposolubles sont absorbés en métabolites hydrosolubles éliminés ensuite dans l'urine, la bile et les fèces
<b>Excrétion</b>	La sécrétion de la bile qui est acheminée dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater ( <i>Grignon, 1996</i> ).
<b>Digestion</b>	Les sels biliaires contenus dans la bile (et fabriqués à partir du cholestérol) vont permettre la digestion et surtout l'absorption des graisses par le sang ( <i>Ménat, 2017</i> ). La bile a un pH basique, ce qui signifie qu'elle va tamponner un peu le pH du bol alimentaire très acide qui provient de l'estomac ( <i>Ménat, 2017</i> ).

### 8. Pathologies du foie :

Plusieurs maladies détruisant les hépatocytes et entraînent une désorganisation structurel du foie, en particulier des relations entre les capillaires sinusoides, le système port veineux et les canaux biliaires (*Stevens et lave, 2006*)

### A. Hépatite toxique :

a) **L'hépatite alcoolique** : Correspond à la forme histologique d'inflammation causée par la consommation chronique et excessive d'alcool (*Louvet, 2017*).

b) **Hépatites médicamenteuses** : Une lésion hépatique induite par un médicament idiosyncrasique ou une réaction hépatique adverse inattendue sur la base de l'action pharmacologique du médicament administré (*Oestreicher, 2017*).

### B. Lésion hépatique:

a) **Stéatose hépatique non alcoolique** : L'accumulation excessive de lipides dans le foie en l'absence de consommation importante d'alcool (NASH) et on la retrouve essentiellement chez les personnes en surpoids ou obèse, souffrant de diabète (*Baillargeon, 2015*).

b) **Cholestase hépatique** : Diminution d'une fonction hépatique, ou une diminution et disparition de l'écoulement de la bile générant une augmentation du volume de la bile dans les voies biliaires (*Valla, 2013*).

c) **La fibrose** : Régénération des cellules du foie en formant un tissu cicatriciel fibreux pendant les premiers temps de l'inflammation hépatique (*Faivre, 2015*).

d) **La cirrhose** : Maladie rend le foie incapable de remplir ses fonctions habituelles et constitue le terrain favorable au développement d'un cancer. La cirrhose apparaît après de nombreuses années pendant lesquelles l'organe a connu une inflammation chronique. Un foie cirrhotique est dur et nodulaire (*Bommas et Teubneretvoss, 2008 ; Faivre, 2015*).

e) **Nécrose** : La nécrose a été définie comme un type de mort cellulaire qui ne présente pas les caractéristiques de l'apoptose et de l'autophagie, et elle est généralement non contrôlée. De plus, l'inhibition de protéines spécifiques impliquées dans la régulation de l'apoptose ou de l'autophagie peut changer le type de mort cellulaire en nécrose (*Golstein et Kroemer, 2007*).

## **Chapitre 1 : Le foie**

---

**f) Le cancer du foie :** Des cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition. Certains se développent d'emblée dans le foie, on parle de tumeurs dites primaires. Certaines cellules cancéreuses ont alors migré dans le sang jusque dans le foie, on parle de métastases ou de tumeurs secondaires (*Faivre, 2015*).

**g) L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) :** Est une pathologie rare : elle correspond à la perte de la fonctionnalité du foie survenant chez un patient. Cette perte de fonctionnalité se traduit par la perte des fonctions hépatiques métaboliques, de synthèse et d'élimination (*Belafia et al., 2012*).

**h) Maladie de Wilson :** Maladie métabolique rare Caractérisée par l'accumulation toxique de Cuivre essentiellement dans le foie à cause d'une mutation du gène ATP7B du chromosome 13 (*Duclos Vallée et al., 2006*).

### II. L'HÉPATOTOXICITÉ

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie (Therrien, 2009). Les composés exogènes qui causent des dommages au foie sont appelés hépatotoxines ou hépatotoxiques (Singh et al., 2011). Alors l'hépatotoxicité se réfère à un dysfonctionnement hépatique ou à une lésion du foie associée à une altération de la fonction hépatique causée par l'exposition à des xénobiotiques (Navarro et al., 2006).

L'hépatotoxicité peut résulter non seulement de la toxicité directe du composé primaire, mais aussi à partir d'un métabolite réactif ou d'une réponse affectant les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires et la vascularisation (Singh et al., 2011). La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie) dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie (Therrien, 2009).

#### 1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité :

L'hépatotoxicité peut être favorisée par différents facteurs. [Tableau 02].

**Tableau 02:** Facteurs de risque génétiques et non génétiques de l'hépatotoxicité (Chalasanani et al., 2014).

<i>Facteurs liés à l'hôte</i>	<i>Facteurs liés à la substance toxique</i>	<i>Facteurs environnementaux</i>
Âge et Sexe	Dose quotidienne	Fumeur
Le genre	métabolisme	Consommation d'alcool
Malnutrition ou jeûne prolongé	Effet de classe et sensibilisation croisée	Infection et épisodes inflammatoires
Diabète sucré	Voie d'administration	
Obésité	Fixation sur des protéines	
Grossesse	Interactions médicamenteuses et polypharmacie	
Indications de thérapie		
DILI, lésion hépatique médicamenteuse.		
Comorbidités incluant une maladie hépatique sous-jacente		

### 2. Agents hépatotoxiques :

«Tout est toxique, rien n'est toxique : c'est une question de dose.» *Claude Bernard*.  
Parmi les agents hépatotoxiques : [Figure 08].

#### 2.1. Les Métaux lourds :

Les métaux sont présents à l'état naturel dans les roches, l'eau, l'air et le sol, ils sont également produits par les activités humaines, notamment les activités industrielles et minières (*Bouland, 2002*).

En effet, certains éléments comme le (Pb, Hg, As, Cd) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, hépatiques et rénales, voire de cancers (*Chakroun, 2016*).

#### 2.2. Les produits chimiques :

Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants à base de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides ou certains matériaux plastiques utilisant l'éthylène dichlorée (*Mégarbane et al., 2007*).

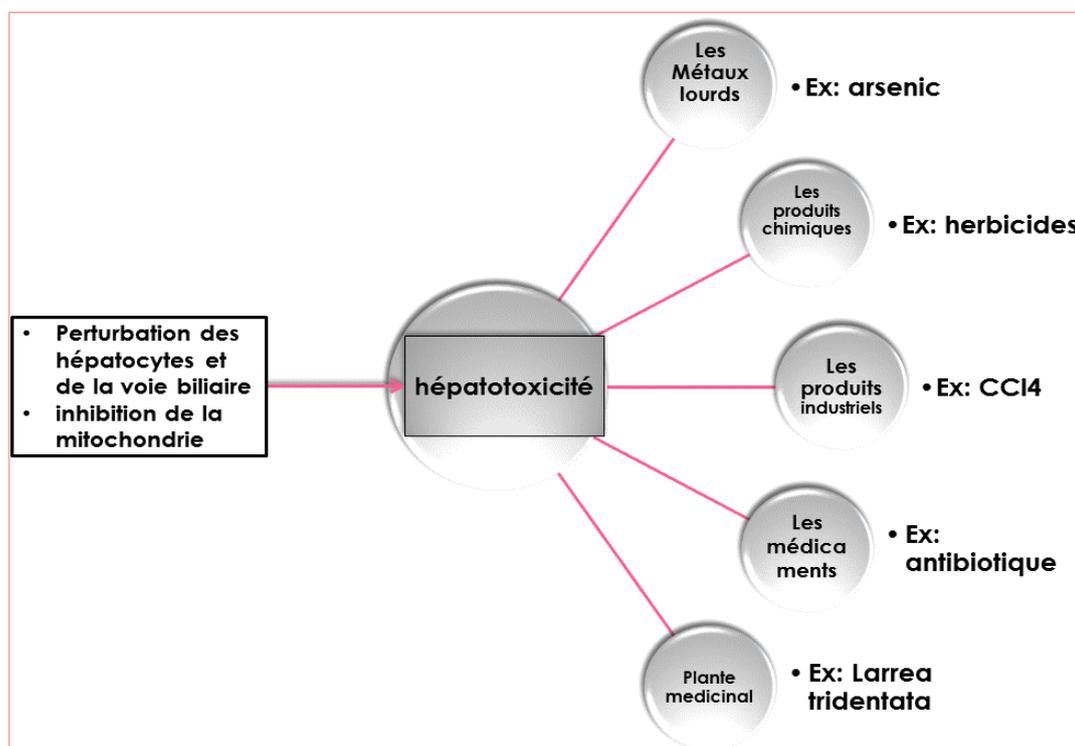
#### 2.3. Les produits industriels :

Les principaux toxiques qui cause une atteinte hépatique sont soit médicamenteux ou non médicamenteux : champignons, et plus rarement les produits de phytothérapie, et des produits industriels (*Amathieu et al., 2011*) : CCl<sub>4</sub>, Hg (*Thompson et al., 2017*).

#### 2.4. Les médicaments :

Les réactions médicamenteuses sont l'origine des effets secondaires de la plupart des médicaments (*Einar S. Björnsson, 2016*). De nombreux médicaments peuvent induire des atteintes hépatiques de présentations cliniques très variables (*Fromenty, 2010*).

Les médicaments sont une cause importante de lésion hépatique. Plus de 900 médicaments ont été signalés causer des dommages au foie. Environ 75% des réactions médicamenteuses idiosyncrasiques entraînent la mort (*Aashish et al., 2012*).



**Figure 08** : Les agents hépatotoxiques (Mégarbane et al., 2007 ; Thompson et al., 2017; Chakroun, 2016).

### 3. L'hépatotoxicité médicamenteuse (Drug-induced liver injury) (DILI) :

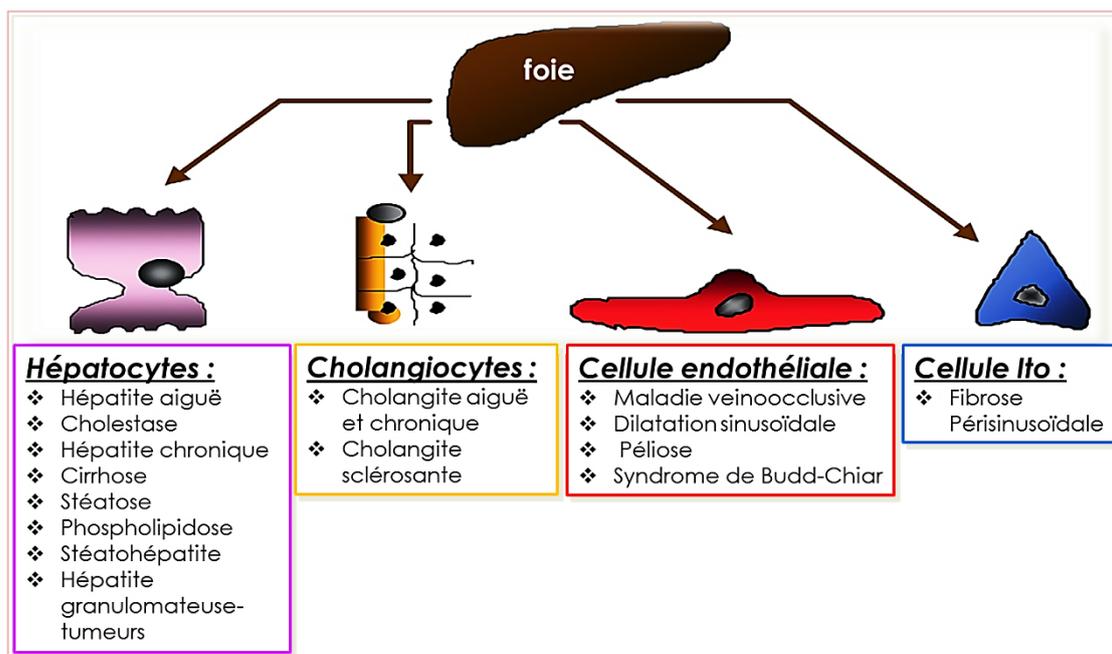
Le foie joue un rôle critique dans le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques, conduisant à risque particulier d'effets toxiques (Marrone et al., 2017). Une DILI est définie comme une lésion hépatique causée par l'exposition à un médicament ou à un agent toxique non infectieux (Navarro et al., 2006) avec un degré variable de dysfonctionnement d'organe (Marrone et al., 2017).

Il est possible d'identifier deux types de DILI dose-dépendante et dose-indépendante ou idiosyncratique. DILI dépendant de la dose, également connu sous le nom de toxicité directe, est prévisible, reproductible et se développe avec une courte latence après la consommation d'une dose dépassant un seuil toxique connu. L'entité de dommages est proportionnelle à la dose administrée, et DILI Idiosyncratique, à la place, est imprévisible et se développe habituellement à des doses thérapeutiques (Marrone et al., 2017).

Les médicaments peuvent causer des lésions hépatiques chez quelques individus sensibles, mais les événements moléculaires qui conduisent à cette atteinte largement non prévisible (DILI) sont pour la plupart inconnus (Rolf Teschke et al., 2018).

## Chapitre 1 : Le foie

La quantité de dommages n'est pas toujours proportionnelle à la dose administrée et le délai d'apparition des dommages peut largement varier (Marrone *et al.*, 2017). Différents types de maladies hépatiques induites par des médicaments tels comme atteinte hépatique, ictère cholestatique, granulome du foie, hépatite chronique active, cirrhose du foie, tumeurs du foie, etc... (Busardò *et al.*, 2017). [Figure 09].



**Figure 09 :** Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse selon les cellules atteintes (Larrey, 2013).

### 3.1-Facteurs favorisée l'hépatotoxicité médicamenteuse :

- ✓ La dénutrition (baisse du glutathion).
- ✓ L'induction enzymatique augmentant la transformation d'un médicament en métabolite toxique (Larrey, 2013).
- ✓ L'inhibition enzymatique intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Il y a une augmentation de la concentration plasmatique et demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité.
- ✓ Des facteurs génétiques métaboliques et les systèmes de contrôle immunitaires comme les allèles HLA a une influence sur les réactions de l'organisme au médicament comme l'acétylation (Dellale, 2006).
- ✓ La déficience en P450, de la capacité d'oxydation, et dans les mécanismes de détoxication des métabolites réactifs (Larrey, 2009).

### 3.2. Métabolisme des xénobiotiques (la pharmacocinétique):

Le foie joue un rôle central dans la biotransformation des xénobiotique (*Stephens et al., 2014*). Généralement un xénobiotique pénétré dans le corps par voie orale, inhalation, injection ou à travers les revêtements cutanés (*Siest, Visvikis-Siest, 2016*), il à travers les différentes membranes biologiques, du site d'absorption vers la circulation systémique.

La distribution est assurée par la liaison aux protéines plasmatiques. La substance active se lie plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques (*Zimmer-Rapuch et al., 2015*).

#### ➤ Phases du métabolisme des xénobiotiques : [Figure 10].

La biotransformation hépatique comprend 3 phases : phases I, phases II et phase III.

- **La phase I : fonctionnalisation** : Implique l'oxydation, la réduction, l'hydroxylation et la déméthylation (*Kedderis, 1996*). L'oxydation et la réduction sont catalysées par les mono-oxygénase. Elles utilisent l'oxygène moléculaire, avec l'aide d'un coenzyme (cytochrome P450 et NADPH /H+) ainsi un atome d'O<sub>2</sub> sera incorporée a la molécule, constituant un zone polaire (*Horn et al., 2005*).

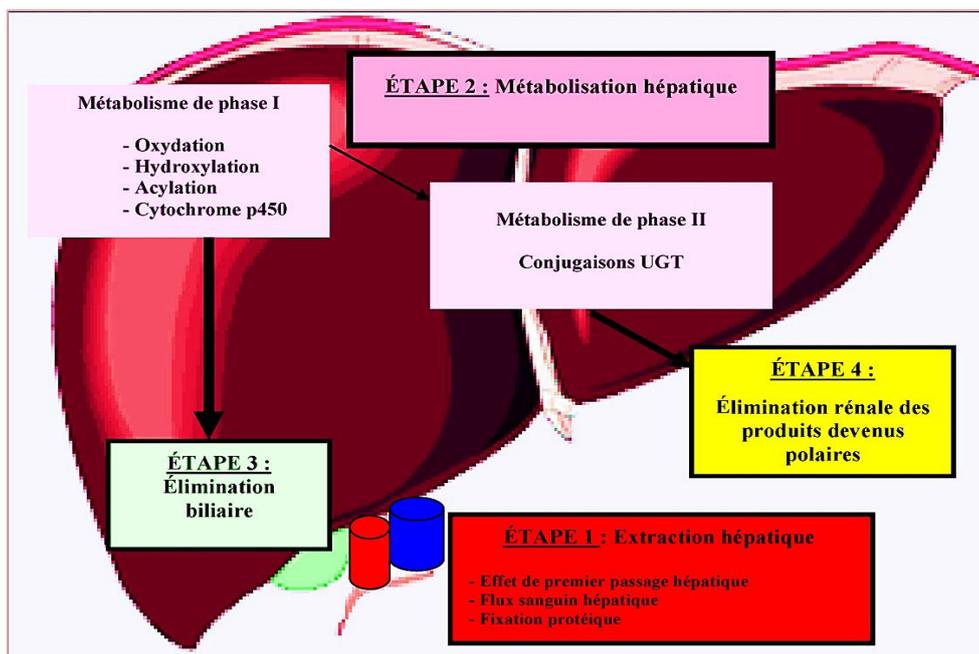
Les réactions de phase I peu donnée la formation de métabolites réactifs intermédiaires qui sont rendus non toxiques par réactions de phase II (*Stephens et al., 2014*).

- **La phase II : conjugaison** : Des groupes très polaires, chargée négativement sont fixer sur les métabolites qui ont été modifié par les réactions de la phase I (*Horn et al., 2005*). La conjugaison de c'est produits chimiques est pour rendre les métabolites réactifs plus hydrophile et facilitée leur excrétiens par les cellules dans la bile ou l'urine (*Stephens et al., 2014*). Les réactions impliquer dans la biotransformation des xénobiotiques dans la phase II sont la sulfatation, la glucuronidation, l'acétylation et la conjugaison aux glutathion, c'est réaction sont catalysées par les enzymes de conjugaison (*Kedderis et al., 1996*). En conséquence, ces réactions sont généralement considérées voies de détoxification.

Cependant, cette phase peut également conduire à la formation de précurseurs instables (*Singh et al., 2011*).

- **La phase III** : Dans une troisième phase, différents transporteurs comme ABCB1 et P-glycoprotéine (*Siest, Visvikis-Siest, 2016*) permettant d'éliminent les composé

non métabolisés ou leurs métabolites conjugués dans l'urine ou la bile (Bodin *et al.*, 2003).



**Figure 10:** Métabolisme hépatique des médicaments (Buysea *et al.*, 2007).

### 3.3. Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse :

Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régio-sélective du lobule hépatique.

Différents mécanismes moléculaires peuvent conduire à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique) (Mégarbane *et al.*, 2007).

- **Mécanisme général de l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

C'est le plus simple mécanisme impliqué dans l'hépatotoxicité, s'effectuer soit par :

Un effet direct du toxique sur les cellules, par des effets tensioactifs directs sur la membrane plasmique de l'hépatocyte. Ces effets seront finalement perturber l'homéostasie du volume cellulaire et conduire à la cellule décès.

Ou par la liaison des toxines avec l'actine et perturbe le cytosquelette cellulaire, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire et donnée la morte cellulaires (Kedderis, 1996).

- **La formation de métabolites réactifs :**

De nombreux hépatotoxiques tels que le  $\text{CCl}_4$ , l'alcool, l'acétaminophène métaboliquement activé en espèces toxiques chimiquement réactives. Ces métabolites chimiquement réactifs peuvent se lier à des macromolécules cellulaires cruciales et inactiver les fonctions cellulaires critiques (*Kedderis, 1996*).

- **Peroxydation lipidique :**

La peroxydation lipidique des membranes va altérer leur fonctionnalité (modification de leur perméabilité, de leur fluidité, perte d'activité d'enzymes, de récepteurs). L'oxydation des cardiolipines de la mitochondrie est un facteur déterminant dans le déclenchement de l'apoptose des cellules (*Cillard et al., 2006*). La consommation excessive d'éthanol contribue à libérer la génération de radicaux, peroxydation lipidique et déplétion en glutathion (*Singh et al., 2011*).

- **Perturbation de l'homéostasie du calcium:**

Le calcium est impliqué dans une large variété de fonctions physiologiques critiques. Le gradient de concentration en calcium entre l'intérieur de la cellule et le liquide extracellulaire est maintenu par une pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase, c'est un système enzymatique qui est une cible potentielle importante pour les substances toxiques (*Kedderis, 1996*).

Beaucoup de substances toxiques, provoquer un afflux de calcium à travers la membrane plasmatique. D'autres substances toxiques augmentent la concentration de calcium cellulaire en inhibant l'efflux de calcium de la cellule. Ces deux mécanismes provoquer la perturbation de l'homéostasie du calcium dans les cellules hépatique. Cette dernière donnée la perturbation du métabolisme mitochondrial et de la synthèse de l'ATP entraîner l'activation de nombreuses enzymes endommageant la membrane (protéases et les endonucléases) qui va donner la mort cellulaires (*Singh et al., 2011*).

#### **4. Les enzymes hépatiques:**

Les principales enzymes analysées en routine pour évaluer la fonction hépatique sont l'ALT, l'AST, la  $\gamma$ GT et de la PAL. Ces enzymes se regroupent respectivement sous les termes transaminases (pour les deux premiers) et enzymes choléstatique (pour les deux derniers) (*Brakch, Kessler, 2011*).

**4.1. Les transaminases :** Les transaminases sont des enzymes tissulaires catalysant le transport de radicaux alpha-aminés {de l'alanine et l'acide aspartique à l'acide alpha-cétoglutarate} (*Amacher, 1998 ; Lacaille, 2000*). On en distingue deux types de transaminases:

**4.1.1 ALT : Alanine aminotransférase (Transaminase Glutamo pyruvate TGP ou SGP) :** une enzyme pyridoxal, prédominante au niveau du foie (*Lacaille, 2000*).

ALT est largement distribuée. Chez L'homme sont trouvées dans le cytosol et les mitochondries du foie, des reins (*Amacher, 1998*). Les valeurs normales de l'activité d'alanines aminotransférase élevée jusqu'à 20 $\mu$ /l (*Horn et al., 2005*).

**4.1.2. AST : Aspartate aminotransférase (Transaminase Glutamo Oxaloacétique GTO ou SGOT) :** prédominante dans le cœur (*Lacaille, 2000*). Est trouvée, en diminuant d'ordre de concentration, dans le foie, muscle, squelettique, reins, cerveau, pancréas, poumons, leucocytes et érythrocytes (*Ratt et al., 2000*).

Cet enzyme est trouvé à la fois dans le cytosol et mitochondries des hépatocytes (*Amacher, 1998*). Les valeurs normales de l'activité d'aspartate aminotransférase au-dessous de 20 u/l (*Horn et al., 2005*).

ALT est pensé être plus spécifique pour les lésions hépatiques, par contre ; L'AST est moins sensible et moins spécifique que l'ALT pour le foie (*Paul et Giboney, 2005*).  
[Tableau 03].

### **4.2. Gamma Glutamyl Transférase ( $\gamma$ GT) :**

La  $\gamma$ GT distribuée dans les tissue et les organes, et particulièrement Dans le tube proximal rénal, le corps ciliaire, les vésicules séminales, le foie, le pancréas, la glande mammaire et les villosités intestinales. Leur activité est maximale dans le rein et dans le pancréas (*Rico et al., 1997*).

Elle contribué au transport des acides aminée dans la cellule. La  $\gamma$ GT constituée l'enzyme marqueur de cholestase, les valeurs normale de l'activité de  $\gamma$ GT au-dessous de 25 u/l. lors d'un cholestase la valeur peut s'élever jusqu'à 300  $\mu$ /l (*Horn et al., 2005*).

### 4.3. L'alpha-Foeto-protéine (AFP) :

Est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de foie au cours de la vie embryonnaire et fœtale par le tractus gastro-intestinal fœtal, à partir de 18 mois. Sa concentration sérique est de quelques  $\mu\text{g/l}$ , et une augmentation de sa concentration en dehors de la grossesse est toujours pathologique (*Denis et al., 2000*).

Son dosage sérique est un test complémentaire dans le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires. Mais, l'AFP peut être augmentée dans d'autres cancers (*Geyl et al., 2014*).

### 4.4. Bilirubine Totale :

La bilirubine est un anion endogène dérivé de la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges ; de couler jaune responsable de la couleur de la bile ; qui peut être toxique. Il classée en bilirubine directe et indirecte.

- ✓ Bilirubine directe: C'est la fraction de la bilirubine conjuguée, il est hydrosoluble.
- ✓ Bilirubine indirecte : c'est la fraction non conjuguée de la bilirubine (*Thapa et Walia, 2007; Fevery, 2008*).

Lorsque les tests de la fonction hépatique sont anormaux et que les taux sériques de bilirubine sont supérieurs à  $17\mu\text{mol / L}$ , ils suggèrent une maladie hépatique sous-jacente (*Ku et Lazim, 2017*).

### 4.5. La phosphatase alcaline (PAL) :

Sont des glycoprotéines liées à la membrane qui se présentent sous diverses formes dans différents tissus. Il fait partie des estérases et catalyse le clivage d'un phosphate à partir d'une mono-estérase phosphate.

Cet enzyme fonctionne particulièrement dans les tissus osseux c'est pourquoi la PAL est élevée chez l'enfant en croissance (*Paiva et al., 1983*). Les valeurs normale de l'activité du PAL plasmatique sont inférieur de  $160 \mu\text{l}$  chez l'adulte et a  $700 \text{ u/l}$  chez l'enfant en croissance (*Horn et al., 2005*).

### 4.6. Albumine et TP/INR :

Ces tests peuvent être anormaux en absence de maladie hépatique, notamment la malnutrition peut amener à une hypo-albuminémie, un déficit de vitamine K nutritionnel à un TP diminué (*Werner et al., 2013*).

## Chapitre 1 : Le foie

**Tableau 03** : Sévérité de l'atteinte hépatique adaptée (Larrey, 2013).

Catégorie	Sévérité	Caractéristiques
1	Minime	Élévation ALAT et ou PA et bilirubine totale $< 2 \times$ LSN.
2	Modérée	Elevation ALAT et ou PA et bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN ou hépatite symptomatique.
3	Sévère	Elevation rapport ALAT/PA $> 5$ et bilirubine totale $\geq 2 \times$ un des critères suivants :  INR $\geq 1,5$ .  Ascite et/ou encéphalopathie, de l'atteinte hépatique $< 2$ semaines et absence de cirrhose.  Autre atteinte d'organe due à l'hépatite médicamenteuse.
4	Fatale	Décès ou transplantation hépatique due à l'hépatite médicamenteuse ou transplantation.

### 5. Les médicaments hépatotoxiques :

Il existe trois patrons de troubles hépatiques basés sur le rapport entre l'augmentation de l'ALT et des PAL : hépatocellulaire, cholestatique et mixte (Voican et al., 2014) [Tableau 04] :

- ✓ Atteinte hépatique cytolytique (rapport ALAT/PAL  $\geq 5$ )
- ✓ Choléstatique (rapport ALAT/PAL  $\leq 2$ )
- ✓ Mixte (rapport entre 2 et 5)

L'hépatite cytolytique est la plus dangereuse car elle peut évoluer vers une insuffisance hépatique ou, de façon insidieuse, vers une cirrhose, À l'inverse, l'hépatite cholestatique est plus spectaculaire, avec un prurit et un ictère, mais moins dangereuse (Larrey, 2013).

## Chapitre 1 : Le foie

**Tableau04** : Médicaments hépatotoxiques (Navarro *et al.*, 2006).

<i>Hépatocellulaire</i> (ALT élevé)	<i>Mixte</i> (ALP élevé + ALT élevé)	<i>Cholestatique</i> (ALP élevé)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acarbose</li> <li>- Acetaminophen</li> <li>- Allopurinol</li> <li>- Amiodarone</li> <li>- Baclofen</li> <li>- Bupropion</li> <li>- Fluoxetine</li> <li>- HAARTdrugs</li> <li>- Isoniazid</li> <li>- Ketoconazole</li> <li>- Lisinopril</li> <li>- Losartan</li> <li>- Methotrexate</li> <li>- NSAIDs</li> <li>- Omeprazole</li> <li>- Paroxetine</li> <li>- Pyrazinamide</li> <li>- Rifampin</li> <li>- Risperidone</li> <li>- Sertraline</li> <li>- Statins</li> <li>- Tetracyclines</li> <li>- Trazodone</li> <li>- Trovafloxacin</li> <li>- Valproicacid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amitriptyline</li> <li>- Azathioprine</li> <li>- Captopril</li> <li>- Carbamazepine</li> <li>- Clindamycin</li> <li>- Cyproheptadine</li> <li>- Enalapril</li> <li>- Flutamide</li> <li>- Nitrofurantoin</li> <li>- Phenobarbital</li> <li>- Phenytoin</li> <li>- Sulfonamides</li> <li>- Trazodone</li> <li>- Trimethoprim–sulfamethoxazole</li> <li>- Verapamil</li> <li>- Gentamicine (<i>PubChem Compound</i>, 2011)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin–clavulanicacid</li> <li>- Anabolicsteroids</li> <li>- Chlorpromazine</li> <li>- Clopidogrel</li> <li>- Oral contraceptives</li> <li>- Erythromycins</li> <li>- Estrogens</li> <li>- Irbesartan</li> <li>- Mirtazapine</li> <li>- Phenothiazines</li> <li>- Terbinafine</li> <li>- Tricyclics</li> <li>- Gentamicine (<i>PubChem Compound</i>, 2011)</li> </ul>

## III. GENTAMICINE :

Gentamicine est un antibiotique hydrosoluble du groupe aminoglycoside à spectre étroit largement utilisé pour traiter les infections bactériennes graves chez les nouveau-nés et les nourrissons plus âgés, et dérivé par la croissance de *Micromonospora Purpureochromogenes*, un actinomycète (Blaabjerg et al., 2017). Gentamicine agissent principalement sur les bactéries à Gram aérobies bacilles négatifs incluant de nombreux maculents multirésistants y compris *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (Pacifi et Marchini, 2017 ; Sanghavi et al., 2016). Plus de 90% des isolats Gram négatif aérobies demeurent sensibles à la gentamicine (Sanghavi et al., 2016).

La formule moléculaire de gentamicine est :  $C_{21}H_{43}N_5O_7$ , et la structure chimique de la gentamicine est composée d'un cycle à 6 chaînons, le 2-déoxystreptamine (un aminocyclitol) en position centrale, relié par des ponts glycosidiques à deux hexoses. C'est une molécule plutôt hydrophile (PubChem Compound, 2011). [Figure 11].

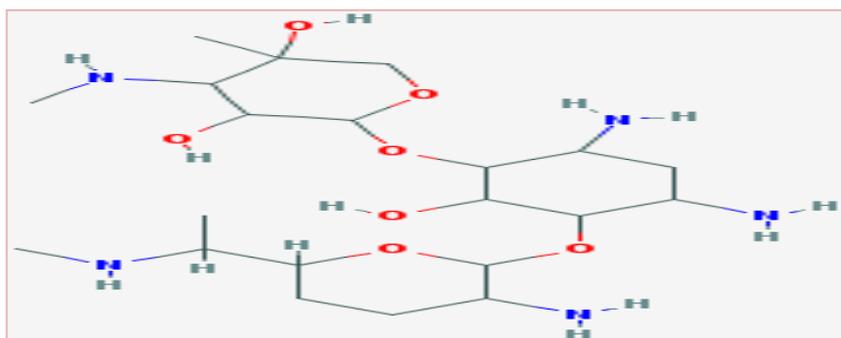


Figure 11: Structure moléculaire de gentamicine (PubChem Compound, 2011).

### 1. Propriétés pharmacocinétiques : [Figure 12], [Tableau 05].

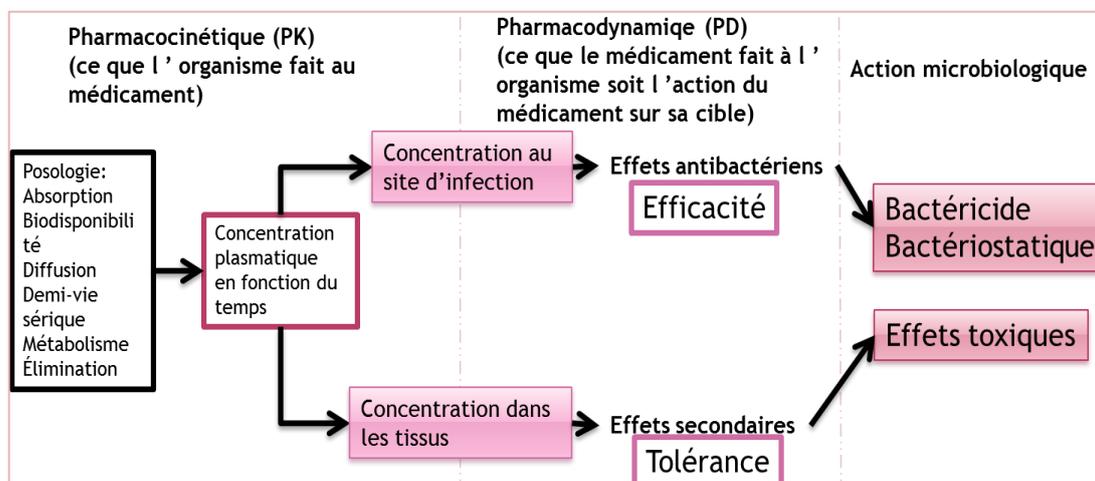


Figure 12: Pharmacocinétique et dynamique des aminosides (Craig, 1998).

## Chapitre 1 : Le foie

### 1.1. Absorption :

La gentamicine est rapidement absorbée après l'injection intramusculaire et les concentrations sériques maximales sont habituellement atteintes en 30 à 90 minutes et sont mesurables pendant 6 à 8 heures (Ravindra et Jayakody, 1994). La demi-vie sérique de la gentamicine est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes ayant une fonction rénale normale (Gervais et al., 2017).

### 1.2. Distribution :

Environ 25 à 30% de la dose administrée de gentamicine est liée aux protéines sériques (Sanghavi et al., 2016). Après absorption, la gentamicine est largement distribuée dans les fluides corporels y compris sérum, la lymphe, les tissus, les expectorations, péricardiques, pleuraux, synoviaux et abcès, et le volume de distribution est d'environ 25% du poids corporel maigre et égal au volume de liquide extracellulaire. Gentamicine traverse le péritoine ainsi que les membranes placentaires et la concentration dans la bile est faible (Ravindra et Jayakody, 1994).

### 1.3. Excrétion :

Généralement 70% ou plus de dose de gentamicine est récupérable dans l'urine dans 24 heures, concentrations dans l'urine supérieures à 100 mg/ml peut être atteint. Pas de transformation métabolique se produit, le médicament est excrété principalement par filtration glomérulaire. une petite quantité de la dose de gentamicine peut être conservée dans les tissus (Gervais et al., 2017; Sanghavi et al., 2016, Ravindra et Jayakody, 1994).

**Tableau 05:** Pharmacocinétique de gentamicine (Biomnis, 2015).

<b><i>Biodisponibilité (voie parentérale)</i></b>	100%
<b><i>Pic plasmatique</i></b>	30-60 min après perfusion intramusculaire
<b><i>Fixation protéique</i></b>	Faible
<b><i>Métabolisme</i></b>	Nul
<b><i>Élimination</i></b>	Par voie rénale sous forme inchangée
<b><i>Demi-vie d'élimination</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 2-3 h sujet ayant une fonction rénale normale</li><li>▪ 7-8 h chez les nouveau-nés</li><li>▪ Allonger chez les sujets âgés et insuffisants rénale</li><li>▪ Variable selon le poids corporel chez les sujets de réanimations ou les grands brûlés</li></ul>

### 2. Mécanismes d'action : [Figure 13].

#### 1) Transport à l'intérieur des bactéries :

- 1ère phase : traversée de la paroi bactérienne et fixation sur des structures externes de la membrane cytoplasmique.
- 2ème et 3ème phases : transport lent puis rapide à travers la membrane cytoplasmique, puis fixation sur le ribosome (Toumi, 2008 ; Hancock, 1981).

Le passage de la membrane cytoplasmique d'une bactérie par un aminoside est un phénomène actif dont l'énergie est fournie par la chaîne d'oxydoréduction, et qui dépend d'un gradient protonique électrochimique (Mimoz, Edouard, 1997).

#### 2) Action sur le ribosome :

La fixation sur sa sous-unité 30 S : altération de la synthèse des protéines, inhibition de la traduction, Induction d'erreurs de lecture du code génétique, synthèse des protéines anormales : mort cellulaire (Toumi, 2008 ; Pacifici et Marchini, 2017).

#### 3) Action sur d'autres cibles :

- désorganisation de la membrane bactérienne.
- modifications du transport des électrons.
- altération de la synthèse de l'ADN.
- dégradation non spécifique de certains ARN (Toumi, 2008 ; Hancock, 1981).

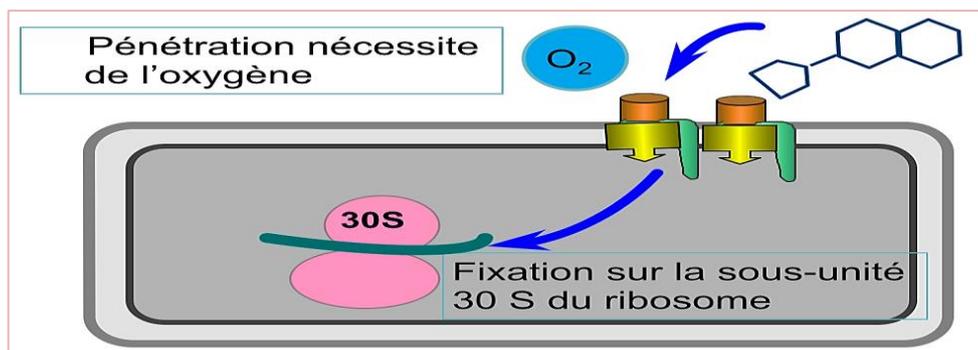


Figure 13: Mécanisme d'action des aminosides (Yannick, 2016).

### 3. Contre-indications :

- Antécédents d'hypersensibilité ou réactions toxiques graves à d'autres aminosides en raison d'une sensibilité croisée connue à des médicaments de cette classe.
- Hypersensibilité connue à la gentamicine, à l'un ou à l'autre de ses ingrédients ou à l'un des composants du récipient (Gervais et al., 2017).

- Utilisation concomitante de polymyxines par voie parentérale ou toxine botulique
- Femme enceinte et allaitement

Il faut éviter d'associer les aminosides avec des produits néphrotoxiques (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, AINS, amphotéricine B) et/ou ototoxiques (vancomycine, furosémide, cisplatine) (*Yannick, 2016*).

#### 4. Effets indésirables :

Toute antibiothérapie, appropriée ou inappropriée, est associée à un risque d'effets secondaires. Ces effets secondaires peuvent impliquer tous les systèmes d'organes de la personne traitée, affectant notamment la fonction rénale, la fonction hépatique, le tube digestif, l'hématopoïèse, le système immunitaire, le système nerveux et la peau (*Mutsch et Etgen, 2018*). Les deux effets indésirables majeurs sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité qui sont à l'origine d'un index thérapeutique étroit.

- Toxicité rénale de degré variable généralement réversible.
- Ototoxicité de type cochléotoxique et/ou vestibulotoxique (*Gervais et al., 2017*).
- Toxicité auditive : des lésions irréversibles des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne (*Bochaton et al., 1997*).
- Plus rarement, des toxicités neuromusculaires ont également été observées.
- Manifestations allergiques (*Coelho, 2011*).

#### 5. Hépatotoxicité par la gentamicine :

##### 5.1. La gentamicine conduit à une inflammation et apoptose :

Gentamicine provoquer l'inflammation et l'apoptose du foie, ils sont indiqués par l'augmentation de NF-KB, TNF- $\alpha$ R1, COX2 et iNOS, caspase-3, Bax et diminution des expressions Bcl-XL (*Phatchawan et al., 2017*).

##### 5.2. La gentamicine induit des lésions hépatiques :

Le traitement par la gentamicine causé des lésions hépatiques, indiqué par des augmentations des activités (ALT) et (AST) dans le sérum (*Almohawes, 2017*), et aussi une augmentation du taux sérique de marqueurs de la fonction hépatique tels que les lipides totaux, les phospholipides, les triglycérides et la bilirubine totale (*Aziz et al., 2017*).

### 5.3. Gentamicine induit une modification du poids corporel et taille de foie :

Une réduction du poids corporel a été observée chez des rats traités à la gentamicine (*Nale et al., 2012*), et aussi une augmentation de la taille du foie (*Ali Noorani et al., 2010*).

### 5.4. La gentamicine induit des altérations histo-pathologiques :

L'Administration de gentamicine entraîné l'endommagement de la structure du foie avec dés arrangement des brins hépatiques. Plusieurs cellules ont également montré des caractéristiques histologiques de la nécrose. De plus, un élargissement des sinusoides et des formations vacuolaires dans les hépatocytes, des infiltrations leucocytaires, une dilatation et une congestion des vaisseaux sanguins avec hémorragie ont été observés dans le foie des rats exposés à la gentamicine (*Ali Noorani et al., 2010*).

### 5.5. La gentamicine provoque la génération de radicaux libres : [Figure 14].

Certains médicaments peuvent induire un stress oxydatif en formant des radicaux libre. L'un de c'est médicaments est la gentamicine (*Ademiluyi et al., 2013*). La gentamicine améliore le stress oxydatif et la génération de radicaux libres et provoque l'inhibition du système de défense antioxydant dans le foie. Il supprime les antioxydants non-enzymatiques (*Almohawes,2017*) et enzymatiques, ce qui conduit a' la production élevée des ROS tell que le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène, anion superoxyde (*Ademiluyi et al., 2013*). Cela endommagera les lipides membranaires (peroxydation lipidique), les protéines et les acides nucléiques, ce qui entraîne une toxicité, un dysfonctionnement et des blessures hépatique (*Almohawes,2017*).

#### ➤ 5.5.1. L'accumulation sélective :

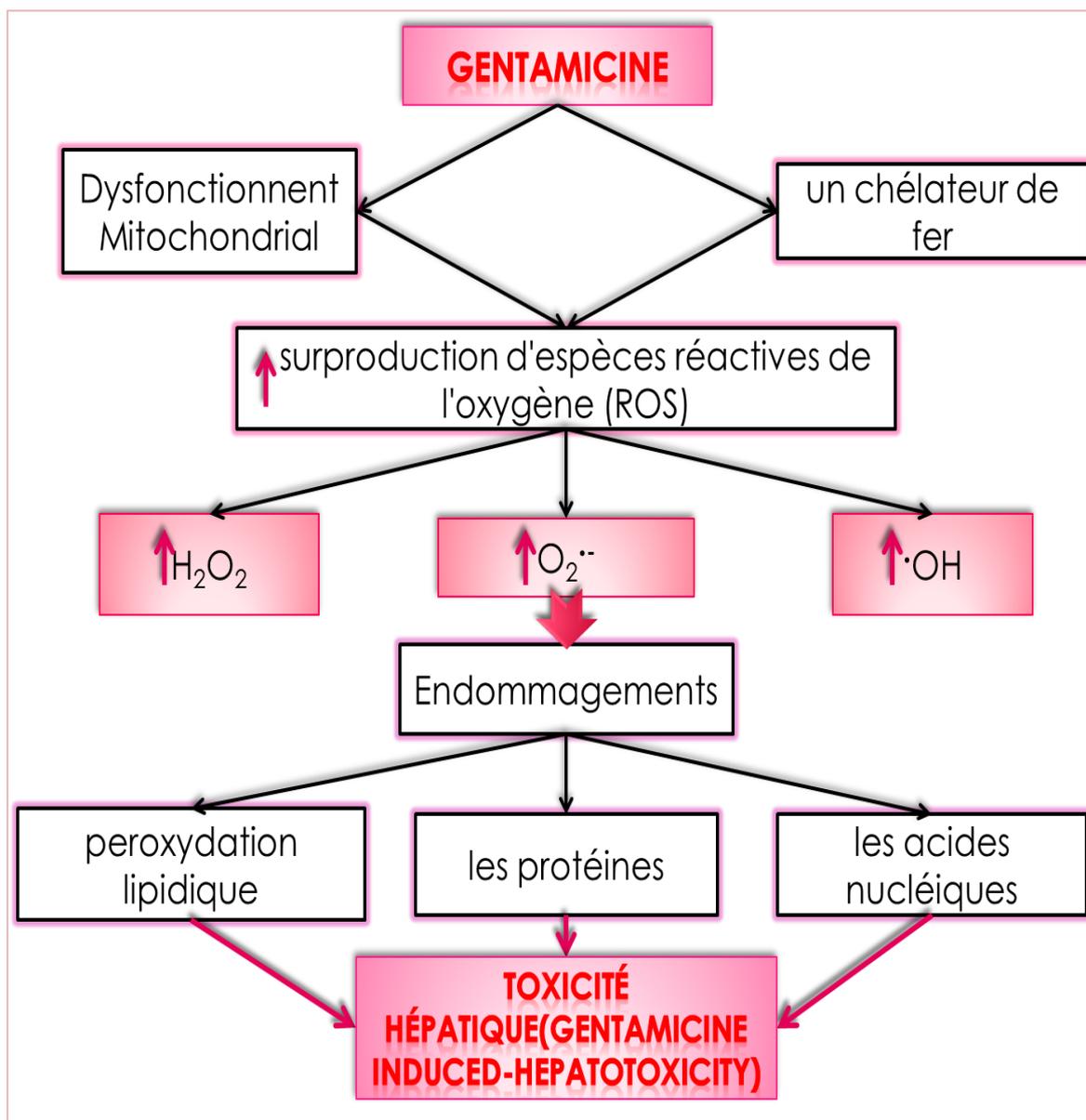
Gentamicine agit également comme un chélateur de fer et le complexe fer-gentamicine est un puissant catalyseur de génération de radicaux. ROS peut endommager certaines macromolécules pour induire une lésion cellulaire et une nécrose via plusieurs mécanismes incluant la peroxydation des lipides membranaires, la dénaturation des protéines et les dommages à l'ADN (*Mehan et al., 2017*).

#### ➤ 5.5.2 .la disfonctionnement mitochondrial :

une études réalisé sur les mitochondries des rats Wistar indiquent que les mitochondries corticales rénales sont la source de radicaux libres d'oxygène et que la

## Chapitre 1 : Le foie

production est renforcée par la gentamicine (Chao-Ling & Yong-Xin, 2009). D'autre part il ya une étude montrant que la gentamicine induit une disfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale médités par des altérations du transport  $K^+$  (Weinberg et al., 1980). Ce qui induit une améliore du stress oxydatif et la génération de radicaux libres et provoque l'inhibition du système de défense antioxydant dans le foie. Cela endommagera les lipides membranaires, les protéines et les acides nucléiques, ce qui entraîne une toxicité, un dysfonctionnement et des lésions hépatiques (Almohawes, 2017).



**Figure 14:** Induction de l'hépatotoxicité par la gentamicine (Ademiluyi et al., 2013 ;Chao-Ling & Yong-Xin, 2009 ; Weinberg et al., 1980 ; Mehan et al., 2017 ; Almohawes,2017).

*Chapitre 2:*  
*Stress oxydatif*

### I. STRESS OXYDATIF :

Le stress oxydatif (SO) est un phénomène complexe, chimique et physiologique, biotiques et abiotiques (*Demidchik, 2015*) défini comme le déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants, ou un déséquilibre entre production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le système antioxydant d'un organisme (*Fabrice et al., 2009*), qui par conséquent conduit à une rupture de la signalisation redox et l'apparition de dommages cellulaires (*Naspolini et al., 2015*).

Le SO résulte d'un déséquilibre entre la formation de ROS et l'altération de la capacité d'un organisme à détoxifier ces intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages qu'ils provoquent (*Poprac et al., 2017*). Un état de SO existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente:

- ✚ Excès des espèces réactives d'O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> ou Cl<sub>2</sub>
- ✚ Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes)
- ✚ Mécanismes de réparation insuffisants (*Chen et al., 2007*).

#### 1. Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des molécules / fragments moléculaires contenant un ou plusieurs électrons non appariés (*Hecht et al., 2016*).

#### 2. Les espaces réactives de l'oxygène :

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) comprennent un grand groupe de petites molécules qui contenant un ou plusieurs atomes d'oxygène activés, mais qui ne sont pas nécessairement des radicaux (par exemple H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'est pas radical) (*Demidchik, 2015*). Parmi les ROS en figurent des espèces radicalaire et des espèces non radicalaire (*Poprac et al., 2017; Hecht et al., 2016*). **[Figure 15]**.

L'oxydation représente un processus indispensable dans le métabolisme des cellules aérobies de l'organisme (*Sarr et al., 2015*). Parmi les espèces chimiques issues de l'oxydation des tissus par les radicaux libres, le malondialdéhyde, les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique et les métabolites des espèces réactives de l'oxygène (*Fabrice et al., 2009*).

Reactive oxidant species			
Radicals	Non-radicals		
Hydroxyl	$\bullet\text{OH}$	Peroxynitrite	$\text{ONOO}^-$
Alkoxyl	$\text{L(R)O}\bullet$	Hypochlorite	$^- \text{OCl}$
Hydroperoxyl <sup>a</sup>	$\text{HOO}\bullet$	Hydroperoxide <sup>b</sup>	$\text{L(R)OOH}$
Peroxyl	$\text{L(R)OO}\bullet$	Singlet oxygen	$^1\Delta\text{O}_2$
Nitric oxide <sup>c</sup>	$\text{NO}\bullet$	Hydrogen peroxide <sup>d</sup>	$\text{H}_2\text{O}_2$
Superoxide <sup>d</sup>	$\text{O}_2^{\bullet-}$		

**Figure 15** : Les principales espèces oxydantes (*Mattila et al., 2015*).

### 3. Origine des radicaux libres :

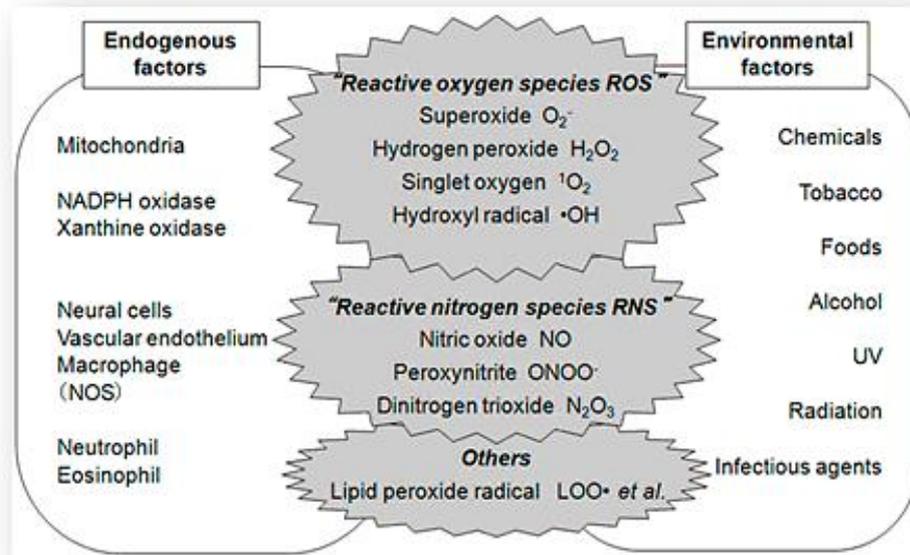
Les radicaux libres peuvent être produits à partir de sources endogènes et / ou exogènes (*Poprac et al., 2017*). [Figure 16].

**3.1. Sources endogènes** : les sources endogènes les plus importantes de radicaux libres sont :

- ✓ Réactions enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale, NADPH oxydase, XO et eNOS, l'acide arachidonique et d'autres enzymes, comme les enzymes CYP450, la lipoxygénase, et cyclo-oxygénase (*Hecht et al., 2016*).
- ✓ Peroxysomes ( $\beta$ -oxydation des acides gras).
- ✓ Réticulum endoplasmique (l'oxydation des protéines matures).
- ✓ Complexes (NOX) dans les granulocytes et les macrophages (pour tuer les pathogènes) (*Cobbaut et Van Lint, 2018*).
- ✓ Des métaux redox-actifs libres (non liés) tels que le fer et le cuivre (Fenton réaction) (*Poprac et al., 2017*).

### 3.2. Sources exogènes :

Après pénétration dans le corps par différentes voies, les composés exogènes sont décomposés ou métabolisés en radicaux libres (*Pham-Huy et al., 2008*). Les radicaux libres exogènes résultant de la pollution de l'air et de l'eau, fumée de cigarette, alcool, métaux lourds ou de transition (Cd, Hg, Pb, Fe, As) (*Abdollahi et al., 2004; Mazumder et al. 2012*), certains médicaments (cyclosporine, tacrolimus, gentamycine, bléomycine), solvants industriels, cuisson viande, huile usée, graisse), rayonnement (*Gardès-Albert et al. 2003*). Des toxiques comme le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) présents dans l'environnement (*Vemecq et al., 2004*).



**Figure 16:** ROS et RNS et leurs sources de facteurs endogènes et environnementaux  
(Thanan et al., 2015)

#### 4. Conséquences de stress oxydants :

Le SO peut engendrer l'endommagement de molécules comme les lipides, l'ADN, les glucides et les protéines (Sarr et al., 2015) et causer des dommages mitochondriaux, provoquant une fuite du cytochrome c entraînant l'apoptose (Cobbaut et Van Lint, 2018) :

- Modification de l'ADN induit des mutations (Favier, 2003)
- Oxydation des chaînes latérales des acides aminés et de la chaîne polypeptidique (Migdal et Serres, 2011).
- Peroxydation de lipides membranaires (Naspolini et al., 2015)

L'altération de manière réversible ou irréversible de la structure de ces constituants cellulaires, et en fonction de l'étendue de le phénomène peut entraîner la perte de fonctions cellulaires importantes (Hecht et al., 2016).

Les radicaux libres sont également impliqués dans le développement de nombreuses pathologies telles que l'obésité, le diabète, l'inflammation, l'athérosclérose, les maladies dégénératives (Sarr et al., 2015), maladies cardiovasculaires, fibrose, maladie neurologique, cancer (Cobbaut et Van Lint, 2018) et Hépatotoxicité (Luis et al., 2004).

Les antioxydants forment des réseaux étagés, protégeant contre l'oxydation et le stress (Demidchik, 2015).

### 5. Système de défense antioxydants:

Toutes les cellules aérobies ont un système de défense naturel et complexe qui bloque l'excès de ROS, et neutraliser les radicaux libres et prévenir ainsi la survenue des maladies associées au stress oxydant (Naspolini *et al.*, 2015). Les effets nocifs des radicaux libres peuvent être contrôlés par des substances connues sous le nom d'antioxydants.

Les cellules vivantes contiennent un grand nombre d'espèces antioxydants de petits poids moléculaire obtenus par l'ingestion, des vitamines et des minéraux (vitamine C, vitamine E, caroténoïdes, polyphénols, cuivre, zinc, magnésium) (Naspolini *et al.*, 2015), et des enzymes antioxydants de plus grande masse moléculaire qui fournir la première ligne de défense endogène et servent à prévenir ou à réparer les dommages causés par les radicaux libres (Poprac *et al.*, 2017). Le plus important est SOD, CAT, la GPX et le TRX (Cobbaut et Van Lint, 2018). [Figure 17].

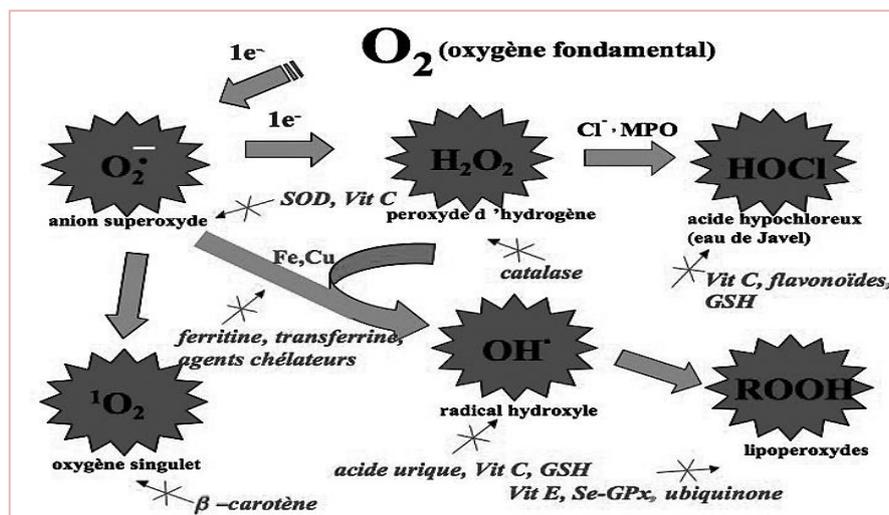


Figure 17 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng *et al.*, 2007).

### 5.1. Le système de défense enzymatique :

#### 5.1.1. Le superoxyde dismutase (SOD) :

Les SOD sont des enzymes intracellulaires, la première ligne de défense (Nicco et Batteux, 2017). Les SOD jouent leur rôle de protection biologique, ils catalysent la dismutation de superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène par des réactions d'oxydation et de réduction cycliques avec le métal du site actif (Azadmanesh et Borgstahl, 2018). [Figure 18].

Il ya trois types de SOD de localisation différente:

- ✚ Cuivre-Zinc-SOD (Cu-Zn-SOD)SOD1, cytoplasmique.
- ✚ Manganèse-SOD (Mn-SOD) SOD2, mitochondriale.
- ✚ Zinc-SOD (EC-SOD) SOD3, extracellulaire (*Nicco et Batteux, 2017*).

### 5.1.2. Le système glutathion (glutathion peroxydase/glutathion réductase):

GPx est une sélénoenzyme qui inhibe l'oxydation des lipides dans les tissus vivants (*Cichoski et al., 2012*), c'est la clé pour l'élimination de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, et par conséquent, il a un rôle important dans le maintien de l'équilibre métabolique des ROS in vivo (*Wang et al., 2017*).

Une telle réaction a lieu in vivo par une oxydation parallèle de la forme réduite du GSH, un tripeptide ( $\gamma$ glutamyl-cystéinyl-glycine), La molécule résultante, le GSSG, est réduite par une réaction parallèle avec la forme réduite du NADPH. Cette réaction est catalysée par l'enzyme GR (*Cichoski et al., 2012*). **[Figure 18]**.

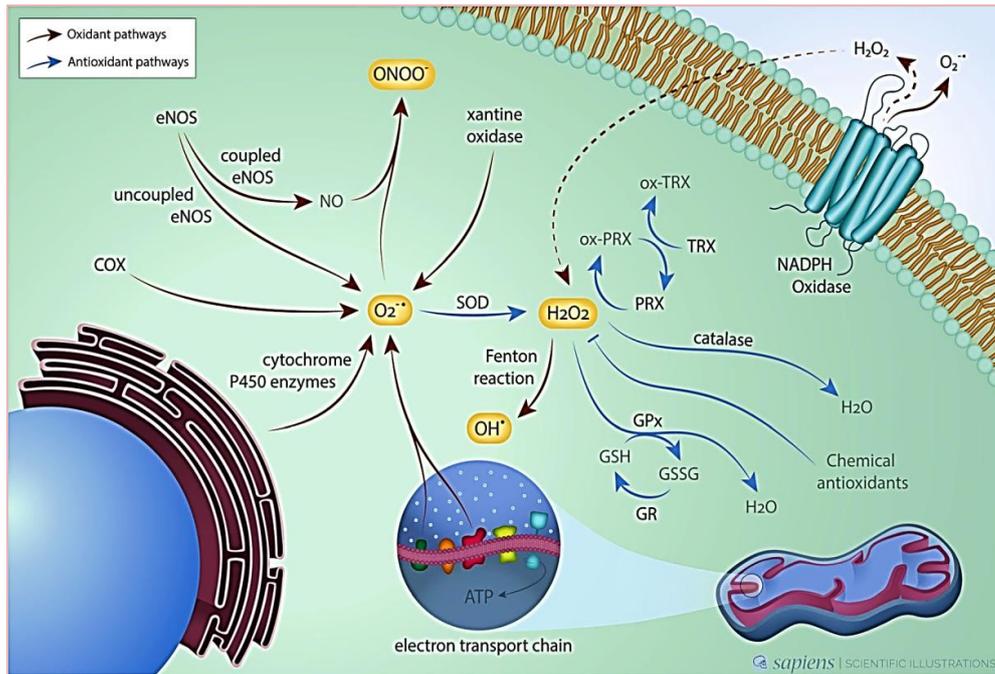
### 5.1.3. Catalases :

Les catalases sont des enzymes omniprésentes qui préviennent les dommages oxydatifs des cellules en dégradant le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène avec une efficacité élevée (*Mercedes et al., 2009*). **[Figure 18]**.

### 5.1.4. Le système thiorédoxine (thiorédoxine peroxydase (peroxyrédoxines) /thiorédoxine réductase) :

Trx est une petite Protéine dithiol-disulfure oxydoréductase existant dans toutes les cellules vivantes. Le Trx cytosolique et le Trx2 mitochondrial sont les thiorédoxines principales dans les cellules humaines.

Le système de thiorédoxine est composé de Trx, de NADPH et de TrxR (*Holmgren, 2011*). L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif, Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (*Haleng et al., 2007*). **[Figure 18]**.



**Figure 18** : Mécanismes de génération et d'élimination des ROS (Hecht et al., 2016)

### 5.2. Le système de défense non enzymatique :

#### 5.2.1. La vitamine C ou l'acide ascorbique :

La vitamine C est la vitamine la plus connue, qui est présente en grande quantité dans les fruits et la pomme de terre (Schaffler et Menche, 2004). Elle agit en tant qu'antioxydant quand elle réduit oxyde des substances telles que le peroxyde d'hydrogène également réduit les ions en métal qui produisent des radicaux libres par la réaction de Fenton (Mandal, 2017).

#### 5.2.2. La vitamine E :

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active étant l' $\alpha$ -tocophérol. C'est une vitamine liposoluble, provient particulièrement des germes de céréales, les huiles végétales et les légumes à feuilles (Pekiner, 2003).

Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' $\alpha$ -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singlet en s'oxydant en quinone, d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle. Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxydes pour former un radical tocophéryle (Schaffler et Menche, 2004).

### 5.2.3. La lactoferrine :

Grâce à sa forte affinité avec le fer libre, il fonctionne comme un puissant antioxydant local protégeant les cellules immunitaires des radicaux libres générés au cours de la réponse inflammatoire (*Freeman et Carel, 2004*).

### 5.2.4. CLA (L'acide linoléique conjugué) :

CLA qui se trouve dans la matière gras du lait, entraîné une diminution de la production d'agents pro-oxydants, notamment par inhibition de la peroxydation des lipides. En tant qu'antioxydants, les CLA protégeraient les cellules contre les dommages créés par des agents oxydants (*Troegeler-Meynadier et Enjalbert al, 2005*).

### 5.2.5. Les polyphénols et flavonoïdes:

Les flavonoïdes rassemblent une très large gamme de composés polyphénoliques (*Jean-Pierre et al., 2015*), sont des métabolites secondaires de plantes, dérivés du 2-phényl-benzyl- $\gamma$ -pyrone, (*Mierziak et al., 2014*). Leur fonction principale chez les plantes est attribuée aux colorations (*Jean-Pierre et al., 2015*).

En raison de leurs propriétés antioxydantes, ils maintiennent également un état redox dans les cellules. Les flavonoïdes réduisent la production et l'extinction des ROS. Les flavonoïdes ont eu des effets positifs sur le cancer, les maladies cardiovasculaires, les troubles immunitaires, les infections microbiennes, les maladies neurogénératives et les infections virales. (*Russo, 2018*).

✚ Parmi les plantes qui contiennent des polyphénols flavonoïdes :

#### ➤ **La curcumine :**

Extrait du curcuma *Curcuma longa* est un puissant antioxydant qui apporte une protection efficace contre les lésions occasionnées par les radicaux libres, par sa capacité à freiner l'augmentation des niveaux cellulaires de peroxydation. Au cours d'une investigation, les chercheurs ont découvert plus de cette action antioxydante directe, la curcumine stimule la synthèse du glutathion (*Freeman et Carel, 2009*).

#### ➤ **Pissenlit - *Taraxacum officinale* :**

Une des grandes plantes dépuratives. Le pissenlit est un draineur à la fois hépatique et rénal, et à ce titre, il favorise l'élimination des toxines en dehors de l'organisme par les émonctoires principaux (*Ménat, 2017*).

### ➤ Chardon-Marie –*Silybum marianum* :

Le chardon-Marie est la plante qui a prouvé l'effet le plus probant sur la réparation du foie. Elle stimule efficacement la division cellulaire et la croissance des hépatocytes. De ce fait, elle va aussi augmenter les capacités de détoxification de l'organisme (Ménat, 2017).

## II. *Elettaria cardamomum*

Cardamome est l'une des plus anciennes épices dans le monde (Lijo et Rajeev, 2015). Elle appartient à la famille des zingibéracées (*Zingiberaceae*) et est la troisième épice la plus chère suivant le safran et la vanille (Gautam et al., 2016). Cette épice était connue et appréciée par les égyptiens de l'Antiquité, puis par les grecs et les romains (Aboelsoud, 2010).

### 1. Scénario international:

Le Guatemala, l'Inde, le Sri Lanka, la Tanzanie, le Salvador, le Vietnam, le Laos, le Cambodge et la Papouasie-Nouvelle-Guinée sont les principaux pays producteurs de cardamome (Sereshthi et al., 2012). Les principaux pays exportateurs de cardamome sont le Guatemala, l'Inde et l'Indonésie. Les principaux pays importateurs sont l'Arabie saoudite, le Koweït, les Émirats arabes unis, la Chine, le Japon, Hong Kong, les Pays-Bas, Singapour et les États-Unis (Reyes et al., 2006).

### 2. Les genres de cardamome :

Le nom cardamome est utilisé pour les herbes dans les deux genres de la famille du gingembre, *Elettaria* (petite cardamome) et *Amomum* (grande cardamome). Tous les deux prennent la forme d'une petite graine, de section triangulaire et de broche, avec une coquille extérieure mince de papier et de petites graines noires. Les gousses d'*Elettaria* sont légères de couleur verte, tandis que les gousses d'*Amomum* sont plus grandes et brun foncé (Acceso, 2011).

### 3. *Elettaria cardamomum* :

Petite cardamome, *Elletaria cardamomum*, sont appelées vraie cardamome (kaushik et al., 2010), populairement connue comme la «reine des épices», est l'une des plantes médicinales à base d'herbes de l'Indo-Malya (Al-Maliki, 2011).

### 3.1. Description botanique :

La plante d'*Elettaria cardamomum* c'est une plantes herbacées à ligneuses de 30 cm à 3 m de haut (Escartin et al., 2010), avec des rhizomes souterrains, et des pseudo-tiges aériennes (talles) faites de gaines foliaires. Les études sur la croissance végétative indiquent que les drageons poursuivent leur croissance pendant une période d'environ 18 mois à partir du moment de l'émergence (Parthasarathy, Prasath, 2012). Les fleurs de cardamome se développent sur des pousses sans feuilles issues du rhizome (Al-Maliki, 2011). Le fruit est une capsule généralement de 7 mm de taille avec une coloration verte (Acceso, 2011), et renfermant de nombreuses graines noires très aromatiques à capsules rondes ou longues, mais elles ont toutes le même goût et les mêmes propriétés (Escartin et al., 2010). [Figure 19].



La plante *E. cardamomum*



tiges portants des fleurs et des fruits



tiges portants des fleurs et des fruits



Fruit *Elettaria cardamomum*

**Figure 19** : La plante *E. cardamomum*, tiges, fleurs et fruits (Jamal et al., 2005; Escartin et al., 2010, Siyanna, 2017).

Il est très occasionnellement cultivé dans les jardins, aussi les fruits mûrs sont ramassé et séché et les graines forment une épice précieuse. La cardamome est un article commercial important, les graines ont un arôme agréable (Al-Maliki, 2011), et un parfum légèrement plus doux que son grand cousin, Très puissant, sucré, amer, représentent le goût de poivre ou sensation de gingembre (Acceso, 2011).

## Chapitre 2 : Stress oxydatif

### 3.2. Classification : [Tableau 06].

**Tableau 06** : Classification classique d'*Elettaria cardamomum* de Cronquist (1981)  
(Cronquist, 1981; Parthasarathy, Prasath, 2012).

<b>Règne</b> : <i>Plantae</i>
<b>Division</b> : <i>Magnoliophyta</i>
<b>Classe</b> : <i>Liliopsida</i>
<b>Ordre</b> : <i>Zingiberales</i>
<b>Famille</b> : <i>Zingiberaceae</i>
<b>Genre</b> : <i>Elettaria</i>
<b>Espèce</b> : <i>Elettaria Cardamomum</i>

### 3.3. Noms communs :

- ✚ **En français** : Cardamome (Escartin et al., 2010).
- ✚ **En anglais** : Cardamom, small cardamom (Sathyan T et al., 2018).
- ✚ **En arabe** : Heil (Al-Maliki, 2011).
- ✚ **En indienne**: Chhoti elaichi ou vraie cardamome (kaushik et al., 2010).

### 3.4. Composition chimique :

Les graines contiennent de l'huile essentielle en concentration d'environ 4% de poids sec. Le composé principal est le 1,8-cinéole (représentant 50% ou plus), avec de plus petites quantités d' $\alpha$ -terpinéol, de bornéol, de camphre, de limonène, d'acétate d' $\alpha$ -terpényle et d' $\alpha$ -pinène (Gochev et al., 2012). La cardamome indienne est pauvre en graisses et riche en protéines, en fer et en vitamines B et C. Les graines de cardamome, à un arôme sucré et épicé (Kaushik et al., 2010).

### 3.5. Utilisation :

Il est utilisé comme épice dans les préparations culinaires au Moyen-Orient, dans le café et la confiserie. Il comporte fortement dans les currys, les cornichons, les crèmes et les mélanges d'épices tels que le garam masala en Inde, et est également mâché comme une noix (Darwish et Abd El Azime, 2013). La cardamome est principalement utilisée comme huile aromatique contenue dans les graines et les gousses et essentielle dans les parfums et

## **Chapitre 2 : Stress oxydatif**

---

comme stimulant. L'huile de cardamome est également utilisée dans les cosmétiques en raison de ses propriétés de refroidissement et parce qu'il est pâle à liquide incolore peut être facilement incorporé dans différentes solutions (*Sereshti et al., 2012*).

Il a été utilisé depuis la nuit des temps dans la médecine ayurvédique. Elle est reconnue pour son efficacité dans le traitement des troubles digestifs, comme les coliques, la diarrhée. Consommée sous forme de tisanes, la cardamome réduit les ballonnements et les flatulences et est aussi un très bon antispasmodique. La cardamome a également été utilisée comme traditionnelle médicament pour les amygdales et la gorge inflammation, asthme, fièvre et soulager la fatigue. D'un autre côté, il peut également être utilisé pour la grippe, rhumatismale, et le traitement de la toux (*Febrianto et al., 2015*).

Études de cardamome in vitro ont également montré que cardamome pourrait réduire la pression artérielle chez le rat et, anti-hypertenseur, gastroprotecteur, et anticancéreuses, immunomodulateur, hepatoprotecteur et antitumorale (*Aboubakr, Abdelazem, 2016; Febrianto et al., 2015*).

**Antiseptique et analgésique :** La cardamome est utilisée pour traiter les infections, c'est sa teneur en vitamine B2 qui lui confère ses propriétés analgésiques.

**Anti-acide :** La cardamome permet de calmer les remontées acides d'estomac (*Al-Maliki, 2011*).

**Antioxydantes :** Cardamome a été signalé à augmenter les niveaux de glutathion (*Darwish et Abd El Azime, 2013*)

**Anti-inflammatoire :** L'huile essentielle de cardamome largement utilisé comme anti-inflammatoire et immunomodulatrice (*Han et Parker, 2017*).

*Partie*

*Expérimentale*

## I. Matériels

### 1) Matériel Végétal «*Elettaria cardamomum*» :

Les graines de cardamome (*Elettaria cardamomum*) ont été achetées de puis le marché local des épices et des plantes médicinales, au Constantine, Algérie. Les graines séchées à l'air libre et broyées en une fine poudre et conservées jusqu'à la préparation de l'extrait aqueux. [Figure 20].



Figure 20 : Les graines de cardamome (*Elettaria cardamomum*).

- Préparation de L'extrait aqueuse d'*ElettariaCardamomum* : [Figure 21].

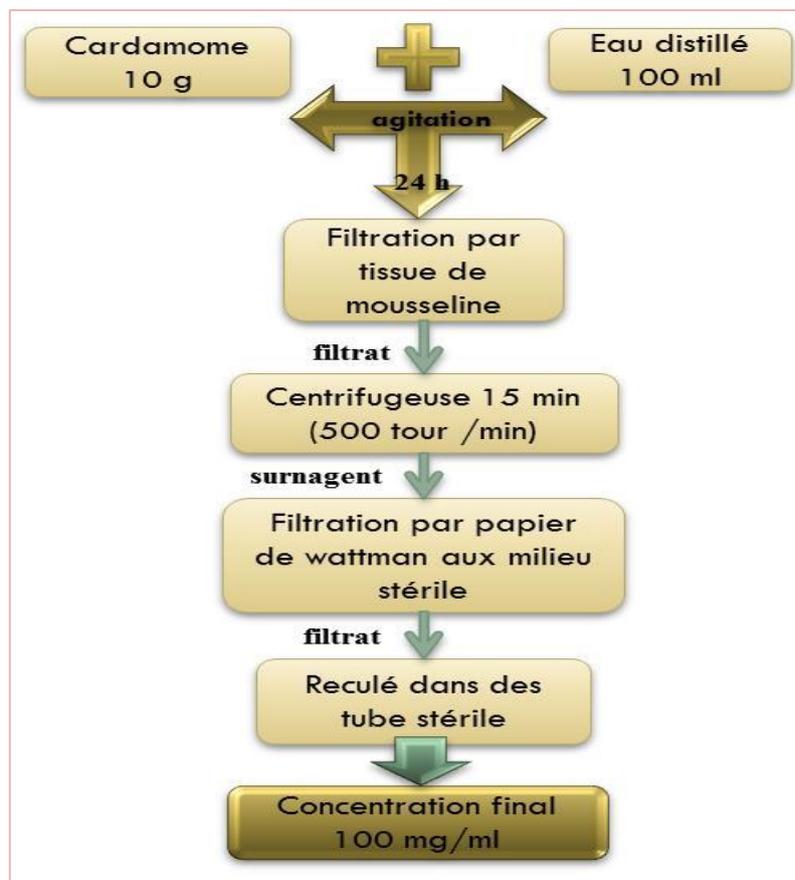


Figure 21: Les étapes de préparation de l'extrait aqueux de la plante *Elettaria cardamomum* (Mohamed Aboubakr et al 2016).

### 2) Matériel animal :

#### 2.1. Entretien des animaux :

Dans notre étude, nous avons utilisé 20 rats mâles adultes de souche *Albinos Wistar*, pesant entre 126 et 242 g, issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri de Constantine 1. Les rats sont logés dans des cages tapissées par copeaux de bois, chaque cage regroupe 5 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture. [Figure 22].



Figure 22 : Des rats de souche *Albinos Wistar*

#### 2.2. Traitement des animaux :

L'ensemble des rats (5 normaux et 15 traités par la gentamicine) ont été divisé en quatre groupes [Tableau 07].

Tableau 07 : Traitement des animaux

Groupe I : <i>T</i>	Groupe II : <i>GM</i>	Groupe III : <i>GM+ EC1</i>	Groupe IV : <i>GM+ EC2</i>
reçoit chaque jour par voie orale, l'eau physiologique ; et 1 heure après par voie Intra-péritonéale l'eau, physiologique, pendant une période de 10 jours.	reçoit par voie orale, l'eau physiologique et 1 heure après par voie intra-péritonéale, 80mg/kg de la gentamicine, pendant une période de 10 jours.	reçoit chaque jour par voie orale 100 mg/kg de l'extrait de la plante et 1 heure après, par voie intra-péritonéale 80 mg/kg de la gentamicine pendant une période de 10 jours.	reçoit chaque jour par voie orale 150 mg/kg de l'extrait de la plante et 1 heure après, par voie intra-péritonéale 80 mg/kg de la gentamicine pendant une période de 10 jours.

### 2.3. Prélèvement sanguin :

Le prélèvement de sang est fait par la ponction dans la veine sinusoidale orbitale (oculaire). Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes héparinés. Ce dernier est effectué sur des rats à jeun. Le sang est récupéré et utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques. [Figure 23].



**Figure 23 : Prélèvement sanguin (oculaire)**

### 2.4. Sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique et de l'homogénat des tissus hépatiques :

Après 10 jours de traitement, les rats sont sacrifiés par la translocation cervicale pour la récupération du foie.

Préparation de la fraction cytosolique et de l'homogénat :

1- Le foie est récupéré, rincé par l'eau physiologique saline 0.9 %, puis pèse 1 g de foie est additionné à 10 ml de solution tampon Tris-EDTA phosphate 0.1 M, pH; 7.4, le mélange est homogénéisé par un homogénéisateur. L'homogénat est ensuite centrifugé à 1000 tours/minute pendant 15 minutes à 4 °C. Le surnageant est récupéré puis centrifugé à 9600 tours /minute pendant 45 minutes à 4°C. La fraction cytosolique est récupérée et utilisée pour le dosage de l'activité de la (CAT) et le (SOD).

2- Prélever 1 g de foie est additionné à 3ml de solution tampon du KCl 1,15M, le mélange est homogénéisé par un homogénéisateur. L'homogénat est récupéré et utilisé pour le dosage du taux MDA.

### 3) Réactifs :

L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le Glutathion réduit (GSH), le Tris et l'EDTA, le  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , le  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , le Trichloroacetic acid (TCA), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et le KCl.

### 4) Appareils :

Équipement classique de laboratoire.

## II. Méthodes

### 1- Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang :

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé selon le laboratoire spireact au niveau de l'hôpital universitaire Constantine par les manières suivantes :

#### A. Les transaminases :

##### - L'alanine amino transférase (ALT) :

###### ✓ PRINCIPE :

ALT initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate et formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de LDH et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

##### - L'aspartate amino transférase (AST) :

###### ✓ PRINCIPE :

AST initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate et formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de MDH et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

#### B. Phosphatas Alcaline (PAL) :

###### ✓ PRINCIPE :

PAL catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à un pH de 10,4 en libérant du p-nitrophénol et du phosphate.

La vitesse de formation du p-nitrophénol, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique du pal dans l'échantillon testé.

#### C. Triglycérides (TG) :

###### ✓ PRINCIPE :

TG incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P)

## **Matériels et méthodes**

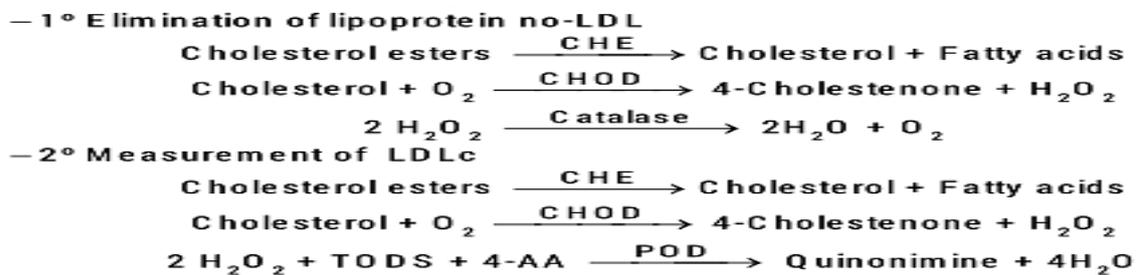
et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par le GPO.

Au final, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge. L'intensité de la couleur déterminée photométriquement est proportionnelle à la concentration de TG.

### **D. Low-Density-Lipoprotéines(LDL) :**

✓ PRINCIPE :

Détermination directe du niveau d'LDL sérique sans avoir besoin d'étapes de prétraitement ou de centrifugation. Le test se déroule en deux étapes :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du LDL présent dans l'échantillon testé.

### **E. High-Density-Lipoprotéines(HDL) :**

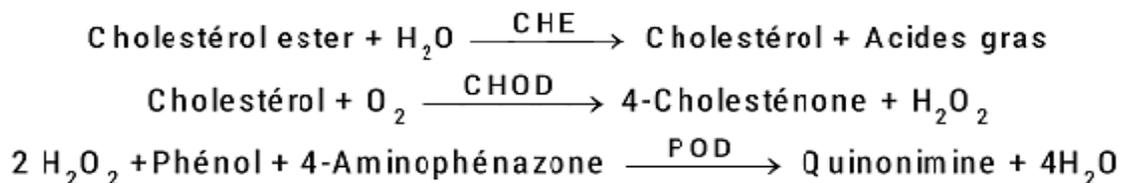
✓ PRINCIPE :

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les HDL. La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

### **F. Cholestérol :**

✓ PRINCIPE :

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

### **2- Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant :**

#### **2.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT) :**

✓ PRINCIPE :

Sont des enzymes dégradant le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau et en oxygène avec une efficacité élevée (Mercedes Alfonso-Prieto et al., 2009). La réalisation du catalase ce fait selon Aebi. H, 1984.

✓ MODE OPÉRATOIRE :

Dans une cuve mettre un volume de fraction cytosolique puis ajouter H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Enfin lire la DO après 1 min et 3 min à 240 nm.

#### **2.2. Dosage de l'activité enzymatique de Peroxyde Dusmitase (SOD) :**

✓ PRINCIPE :

La réalisation de dosage de SOD se fait selon la méthode de *Marklund et al (1974)*.

✓ MODE OPÉRATOIRE :

Aux premier temps prélever un volume de la fraction cytosolique, ajouter par ordre le tris Hcl et le pyrogallol ensuite lire la DO à 420 nm après 1min et 3 min.

#### **2.3. Détermination de la peroxydation lipidique du malondialdéhyde (MDA)**

✓ PRINCIPE :

Le MDA est un marqueur représentatif de la peroxydation lipidique. Le taux du MDA hépatique a été évalué selon la méthode D'Ohkawa et al, 1979.

✓ MODE OPÉRATOIRE :

D'abord prélever 0.5 ml de l'homogénat puis additionné 0.5 ml TCA 25% et 1 ml TBA 0.67%. Ensuite chauffé le mélange à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné 4 ml de n-butanol. Après la centrifugation du mélange 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 520 nm.

### **3- Analyse statistique :**

Chaque valeur représente la Moy ± Ecartype, n=5 rats. La comparaison des moyennes entre les 4 groupes des rats est effectuée par le test ANOVA à facteur et complété par un test de Tukey afin de classer et comparé les moyennes deux à deux.

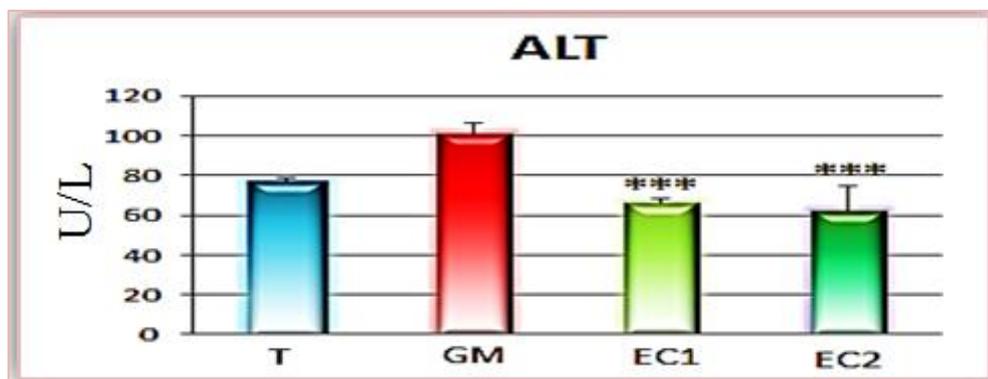
Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel IBM SPSS version 20.

❖ \*P < 0.05 significative.

### III. RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

#### 1. Effet de l'extrait aqueux d'*Elettaria Cardamomum* sur les paramètres biochimiques sanguin :

- Alanine aminotransférase :

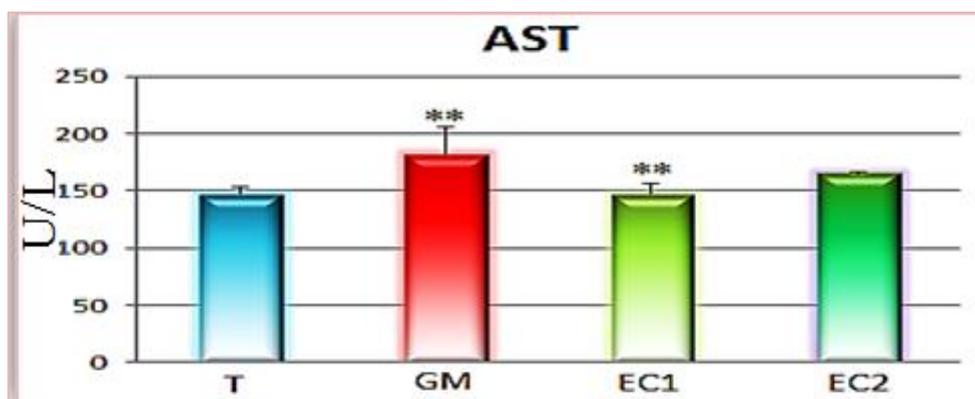


**Figure 24:** la concentration sérique de l'ALT dans le plasma des rats.

L'administration de l'extrait donnée une baisse très hautement significative de l'ALT dans le lot EC1 et aussi dans le lot EC2 par rapport au lot GM.

L'administration de l'extrait donnée des résultats mieux que témoin chez les rats préventifs.

- Aspartate aminotransférase :



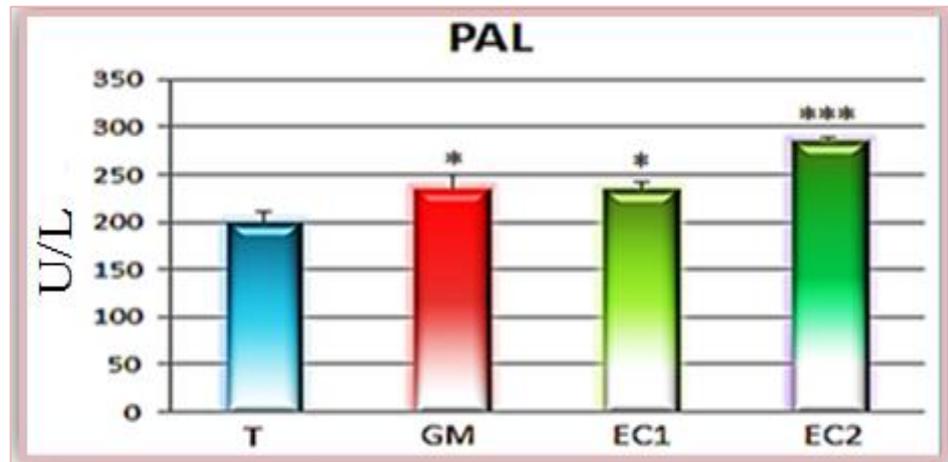
**Figure 25:** La concentration sérique de l'AST dans le plasma des rats.

La gentamicine provoquer une augmentation hautement significative de la concentration sérique de l'AST dans le lot GM par rapport au lot T.

Cependant l'administration de l'extrait donnée une baisse hautement significative de l'AST dans le lot EC1 par rapport au lot GM et la concentration est retourné au taux normal (par rapport au T).

## Résultats

- **Phosphatase alcaline :**

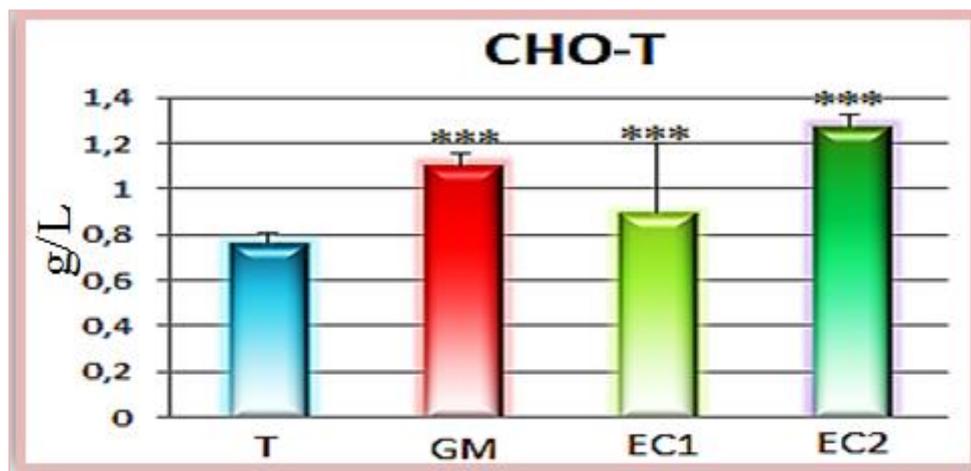


**Figure 26 :** La concentration sérique de l'PAL dans le plasma des rats.

La gentamicine provoque une augmentation significative de la concentration sérique de la PAL dans le lot GM par rapport au lot T.

L'extrait provoque une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de PAL dans le lot EC2 par rapport au lot GM et T, et aussi une augmentation significative dans le lot EC1 par rapport au lot T.

- **Cholestérol total :**



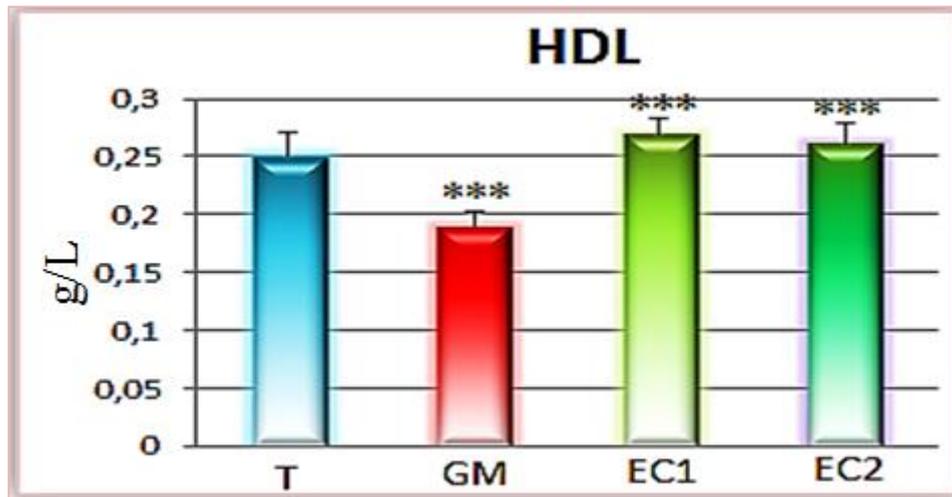
**Figure 27:** La concentration sérique de CHO-T dans le plasma des rats.

Il ya une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de CHO-T chez le lot GM par rapport au lot T.

Il ya une baisse très hautement significative de la concentration sérique de CHO-T dans le lot EC1, et une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de CHO-T dans le lot EC2 par rapport au lot GM et T.

## Résultats

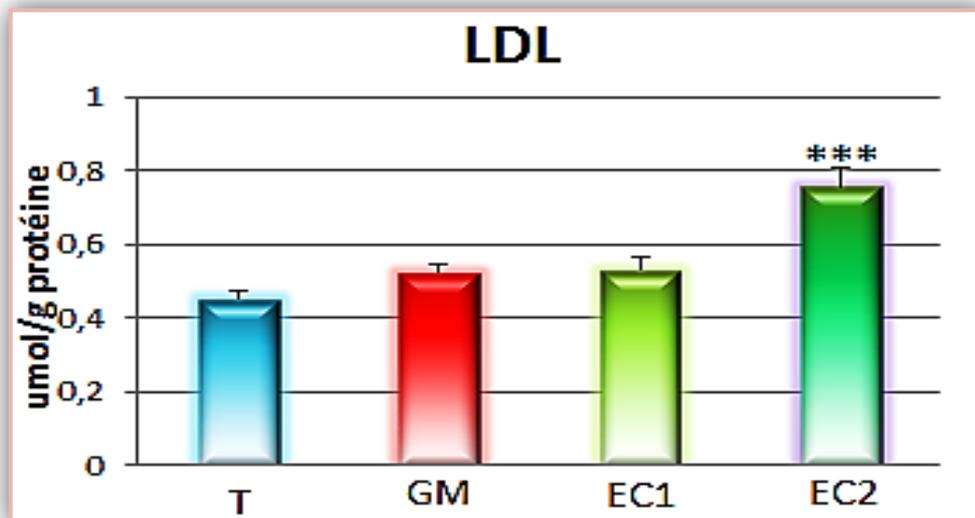
- Le bon cholestérol :



**Figure 28:** La concentration sérique de HDL dans le plasma des rats.

Il y avait une baisse très hautement significative de la concentration sérique de l'HDL dans le groupe GM par rapport aux rats T. Néanmoins, il ya une augmentation très hautement significative dans la concentration sérique de l'HDL dans le lot EC1 et EC2 par rapport au lot GM et les résultats des rats préventifs sont mieux que les rats témoins.

- Le mauvais cholestérol :

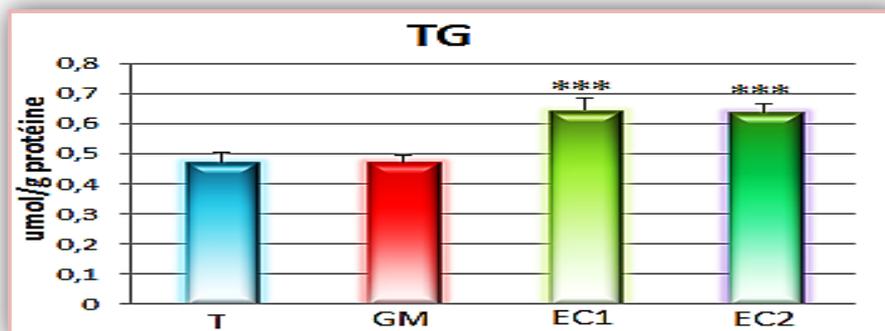


**Figure 29:** La concentration sérique de LDL dans le plasma des rats.

Il existe une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de LDL chez le lot EC2 par rapport au GM.

## Résultats

- Triglycérides :

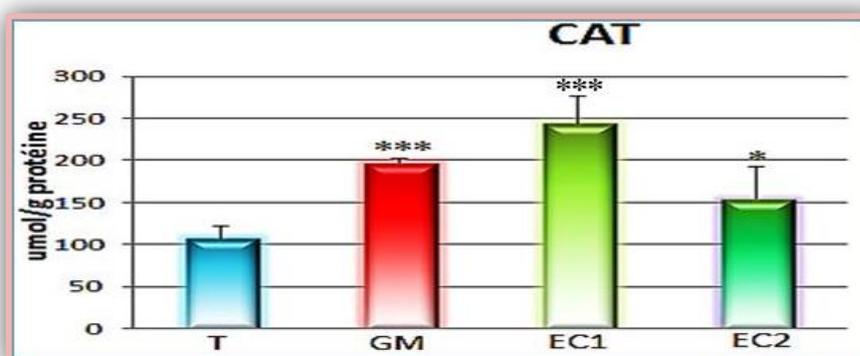


**Figure 30:** La concentration sérique de triglycérides dans le plasma des rats.

Pour les triglycérides il y a une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de TG observée chez des rats du lot EC1 et EC2 par rapport au lot GM et T.

## 2. Effet de l'extrait aqueux d'*Elettaria Cardamomum* sur les Paramètre de stress :

- Catalase :



**Figure 31:** L'activité de CAT dans la fraction cytosolique des rats.

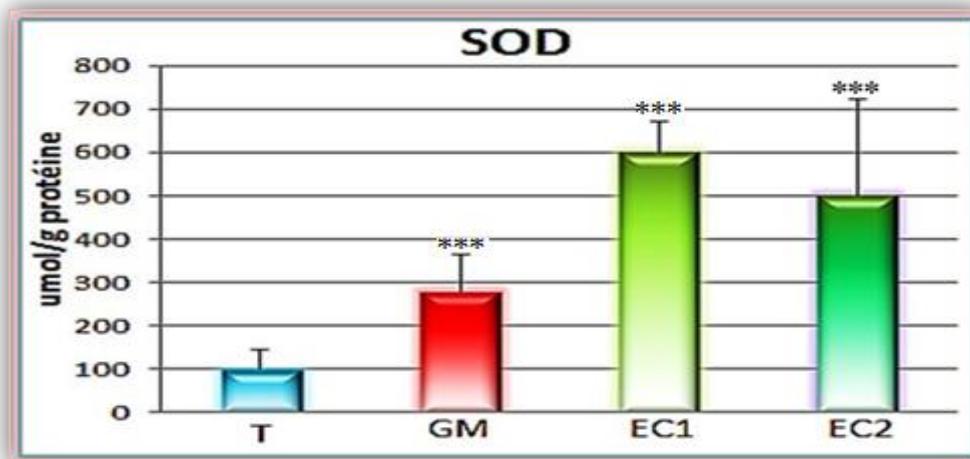
Il y a une augmentation très hautement significative de l'activité du catalase dans le lot GM par rapport au lot T.

L'extrait provoque une baisse significative de l'activité du catalase dans le lot EC2 par rapport au lot GM. Néanmoins, il y a une augmentation très hautement significative dans la concentration du catalase dans le lot EC1 par rapport au lot T.

L'administration de l'extrait donnée des meilleurs résultats chez le lot EC1 par rapport au témoin.

## Résultats

- **Superoxyde dismutase:**



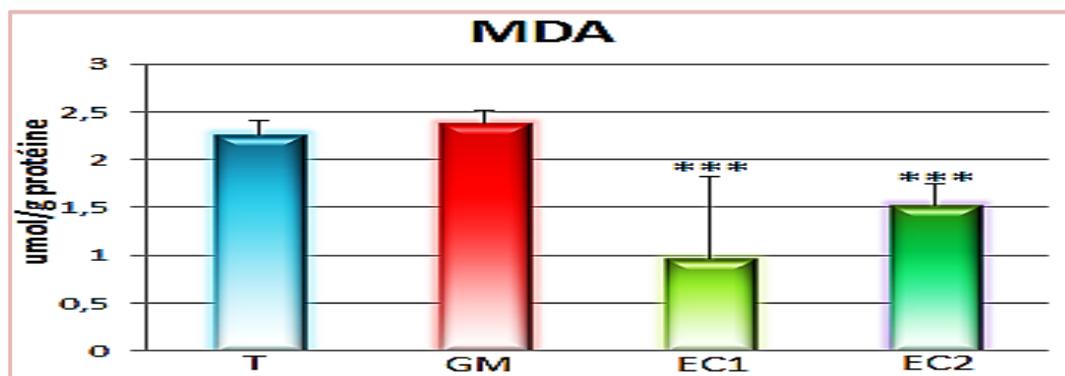
**Figure 32:** L'activité de SOD dans la fraction cytosolique des rats.

Il ya une augmentation très hautement significative de l'activité du SOD dans le lot GM par rapport au lot T.

Il ya une augmentation très hautement significative de l'activité du SOD chez les rats de lot EC1 et EC2 par rapport au lot GM et T.

L'administration de l'extrait donnée des meilleurs résultats chez les lots préventifs par rapport au témoin.

- **Malondialdéhyde :**



**Figure 33 :** Teneur plasmatique du MDA dans l'homogénat des rats.

Il ya une diminution très hautement significative de l'MDA dans le lot EC1 et EC2 par rapport au lot GM et T.

L'administration de l'extrait donnée des meilleurs résultats chez les lots préventifs par rapport au lot toxique et aussi témoin.

### **DISCUSSION :**

Le foie est la cible principale de la toxicité des médicaments, car c'est le site principal du métabolisme et de l'élimination des substances étrangères. L'hépatotoxicité induite par les médicaments est fréquente tel que le paracétamol (*Sultana et al., 2016*).

La gentamicine est l'antibiotique le plus couramment utilisé et est indiqué pour les infections bactériennes modérées à sévères causées par des bactéries à Gram négatif (*Singh, Sahu, 2017*).

La gentamicine est connue pour son hépatotoxicité (Environ 8-26% des patients qui reçoivent aminoglycosides pendant plus de 7-10 jours développent une légère nécrose dans le foie), et l'un des mécanismes possibles suggéré est un dommage dû à la génération de radicaux libres (*Singh, Sahu, 2017 ; Sultana et al., 2016*). La génération des ROS induit des lésions cellulaires, une nécrose et la peroxydation lipidiques. Mais l'organisme utilise leur système antioxydant pour la protection contre ces dommages oxydatif, qui contient les antioxydants enzymatiques : GPX, GST, CAT, SOD et antioxydants non enzymatiques : les polyphénols et les vitamines (*Haleng et al., 2007*).

La cardamome est l'une des plus anciennes épices dans le monde (*Lijo Thomas et Rajeev P, 2015*). Elle appartient à la famille des zingibéracées (*Zingiberaceae*) (*Gautam et al., 2016*).

Plusieurs études sont fait sur *Elettaria cardamomum* ont montré que la plante a plusieurs substance connue par leur effet antioxydants comme le to-copérol, les acides phénoliques, l'indole-3-carbinol et les composés organiques volatils (*Acharya et al., 2010*).

Notre résultat montre qu'après le traitement des rats avec le GM, il provoquer un hépatotoxicité marqué par une augmentation hautement significative de l'activité sérique de l'AST et une augmentation significative de l'activité sérique de PAL, qui sont des marqueurs de l'atteinte hépatique.

## *Discussion*

---

Ces résultats sont en accord avec les résultats des travaux de *Ademiluyi et al (2013)* et aussi *Ali Noorani et al (2010)* qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche *Wistar albinos*, l'administration de la gentamicine à une dose de 100 mg / kg de poids corporel produisait une hépatotoxicité significative marquée par l'augmentation d'activités d'ALT, d'AST, et du PAL.

ALT, AST et ALP sont des enzymes hépatiques, leur concentration augmentée en cas des maladies hépatiques ou des dommages toxiques des cellules hépatiques (*Darwish et Abd El Azime, 2013*).

La gentamicine modifie la perméabilité de la membrane cellulaire et provoque la libération de l'AST et ALT de la cellule conduit ainsi à augmentation de la concentration sérique de ces enzymes qui sont généralement considérés comme sensibles marqueurs de la fonction hépatique (*Sultana et al., 2012*).

Dans le lot EC1, nous avons constaté que l'administration de l'extrait permet la diminution hautement significative de l'activité de l'enzyme de l'AST (146,94 U/L) et une diminution très hautement significative de l'ALT (66,1 U/L) par rapport aux lots GM (ALT 100,884 U/L, AST 181,932 U/L), les mêmes résultats dans le lot EC2 pour ALT mais pour la PAL il y a une augmentation très hautement significative (286,264 U/L) par rapport aux lots GM.

Ces résultats indiquent que l'administration orale de l'extrait de cardamome à une dose de 100 mg/kg pendant 10 jours offre une protection et maintient l'intégrité fonctionnelle des cellules hépatiques (*Aboubakr et Abdelazem, 2016*).

Concernant le profil lipidique on a trouvé que le traitement par la GM induit une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation très hautement significative des taux de Cholestérol totale et une baisse très hautement significative de la concentration sérique de l'HDL dans le lot GM par rapport au T. Mais il n'y a pas d'effet sur la concentration de TG et LDL par la gentamicine.

Notre résultat est en accord avec les résultats de *Aboubakr et Abdelazem (2016)* et *Kaur et al (2017)* qui ont trouvé que, chez des rats mâles de souche *Wistar*, l'administration de la gentamicine à une dose quotidienne de 80 mg/kg de poids corporel produisait une hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.

## *Discussion*

---

L'explication possible de l'hyperlipidémie observée pourrait refléter à l'altération de métabolisme des lipides ou à la peroxydation lipidique dans les cellules hépatiques (*El-Sahar et Abed El-Rahman, 2012*).

En outre, une altération de la fonction hépatique peut également avoir affecté le métabolisme du cholestérol, entraînant une hypercholestérolémie (*Ademiluyi et al., 2013*).

Pour les triglycérides il y a une augmentation très hautement significative de la concentration sérique de TG observée chez des rats du lot EC1 et EC2 par rapport au GM.

Dans le lot EC1 il n'y a pas d'effet de l'extrait sur la concentration sériques de LDL mais il ya une augmentation très hautement significative dans la concentration sériques de HDL et aussi une diminution très hautement significative de celle du CHO-T par rapport au lot GM, et les concentrations de Hdl et CHO-T sont presque retourné aux taux normal (EC1 par rapport au T).

C'est résultats indiqué que l'administration de l'extrait empêché la gentamicine d'induire une élévation des lipides sériques mais il augmente la concentration de HDL. Qui joue un rôle essentiel dans le transport du cholestérol vers le foie pour son excrétion dans la bile (*Ademiluyi et al., 2013*).

En outre, il a été rapporté que les épices peuvent inhiber l'activité de la 3-hydroxyle-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase hépatique (**HMG-CoA**) {une enzyme qui mène à la biosynthèse du cholestérol (*lustenberger et André, 2013*)}, entraînant une diminution des taux de cholestérol hépatique. Donc la cardamome à une action protectrice contre les lésions hépatiques (*Aboubakr et Abdelazem, 2016*).

Le SOD et la CAT sont deux enzyme appartenir aux systèmes antioxydant. Le premier catalysé la dismutation de superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène par des réactions d'oxydation et de réduction cycliques avec le métal du site actif (*Azadmanesh et Borgstahl, 2018*). Le deuxième c'est un enzyme dégrade le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène avec une efficacité élevée (*Mercedes et al., 2009*).

Dans la présente étude, il y avait une augmentation très hautement significative de l'activité de SOD (280µmol /g protéine) et de CAT (197µmol /g protéine) dans le lot GM par rapport au lot T (100µmol /g protéine) ( 107µmol /g protéine).

## Discussion

---

Le stress oxydatif joue un rôle important dans le déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et antioxydant, il conduit à l'endommagement des cellules du foie (Singh, Sahu, 2017). Ce résultat est similaire aux résultats des travaux de Singh, Sahu (2017) et Al-Kenanny et al (2012).

Une amélioration très hautement significative a été observée dans l'activité du CAT (243,4  $\mu\text{mol/g}$  protéine) dans le lot EC1, par rapport au lot T (107  $\mu\text{mol/g}$  protéine), et aussi du SOD (600 $\mu\text{mol/g}$  protéine) par rapport au lot GM (280.666 $\mu\text{mol/g}$  protéine).

Pour le EC2 il ya une augmentation très hautement significative de l'activité du SOD par rapport au lot GM et T, mais pour le catalase il ya une baisse significative de l'activité de l'enzyme par rapport au lot GM. C'est résultats montré que la cardamome est riche en composés antioxydants qui provoquent l'élévation et l'activation du système de défense antioxydant (Aghasi et al., 2018).

Le malondialdéhyden (MDA) est un produit génotoxique endogène de la peroxydation lipidique enzymatique et induite par les ROS (Eun Bi Kim et al., 2016).

D'après notre études, on a trouvé que la gentamicine induits une diminution très hautement significative de la teneur plasmatique du MDA dans le lot EC1 (0,9664 $\mu\text{mol/g}$  protéine) et EC2 (1,523 $\mu\text{mol/g}$  protéine) par rapport au lot GM (2,3768 $\mu\text{mol/g}$  protéine) et témoin (2.2642  $\mu\text{mol/g}$  protéine).

La gentamicine améliore le stress oxydatif et la génération de radicaux libres (Ademiluyi et al., 2013) et provoque l'inhibition du système de défense antioxydant ce qui endommagera les lipides membranaires (peroxydation lipidique) (Almohawes, 2017).

La diminution de la peroxydation lipidique dans le lot EC1 et EC2 due à la présence des composés a une activité antioxydants dans l'extrait aqueuse d'*Elettaria Cardamomum* (Elguindy ; El Azab, 2018).

Les constituants chimiques d'*Elettaria Cardamomum* sont étudiés après des analyses par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse. Au total, 14 composés ont été identifiés, représentant 95% d'huile essentielle. Les principaux composants, l'acétate d' $\alpha$ -terpinyle (36,61%), le 1,8-cinéole (30,42%), l'acétate de linalyle (5,79%) et le sabinène (4,85%) (Goudarzvand Chegini et Abbasipour, 2017).

## ***Discussion***

---

Une étude ce fait par *Kikuzaki et al (2001)* montré que l'huile de 1,8-céine et l'alphaterpinéol, le protocatéchualdéhyde et L'acide protocatéchuique présent dans les graines de cardamome a montré une activité antioxydante.

Les éléments de la cardamome amélioreraient l'état nutritionnel et l'appétit, augmentaient le métabolisme des éléments, des composés phytochimiques et des composés antioxydants phénoliques qui augmentaient l'activité ou la synthèse des enzymes antioxydants endogènes (*Darwish et Abd El Azime, 2013*).

Une autre étude montre que la consommation de thé vert additionné de cardamome diminue les produits de peroxydation lipidique et augmente la réaction enzymatique de la catalase et de la glutathion réductase (*Abu-Taweel, 2018*).

Donc les résultats de l'MDA confirmer les résultats de SOD et CAT que l'extrait aqueux d'*Elettaria Cardamomum* à un effet antioxydants.

Nos résultats montrent que l'administration orale d'extrait aqueux de cardamome produit des effets hépatoprotecteurs chez les rats traités à la gentamicine.

## ***CONCLUSION ET PERSPECTIVE***

---

### **CONCLUSION ET PERSPECTIVE**

À notre époque, il est apparu plusieurs pathologies à cause de l'évolution dans tous les domaines, qui touchent tous les organes du corps humain telle que le foie, qu'il joue un rôle crucial dans le métabolisme des différentes substances telle que les médicaments, ce dernier peut être une cause importante de lésion hépatique.

Gentamicine est un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes mais il est connu par son effet hépatotoxique. L'un des mécanismes possibles suggéré est un dommage dû à la génération des ROS dans la mitochondrie. Le corps utilise le système antioxydants enzymatiques et non enzymatiques pour la protection contre ce ROS.

Dans ce travail on a étudié l'effet hépatoprotecteur d'*Elettaria Cardamomum* vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par la gentamicine.

D'après les résultats de notre recherche on a trouvé que l'administration de la gentamicine par voie intrapéritonéales à une dose de 80mg /kg chez des rats mâles de la souche *Wistar albinos* pendant 10 jours, provoque une hépatotoxicité marquée par un changement du taux sérique des paramètres biochimiques (l'ALT, l'AST et PAL, CHO-T, TG, HDL et LDL-CHOL) et un déséquilibre dans le statut antioxydant hépatique.

Selon notre résultat, l'administration journalière de l'extrait aqueux d'*Elettaria cardamomum* par voie orale à deux doses 100 mg/kg et 150 mg/kg pendant 10 jours simultanément avec la gentamicine provoque une diminution du taux de l'ALT, l'AST, CHO-T et MDA et une augmentation du taux de HDL, TG, SOD, CAT.

Mais on constate que la dose EC1 est plus efficace que la dose EC2, parce qu'elle a amélioré les paramètres biochimiques et du stress par contre la deuxième dose elle n'a amélioré que quelques paramètres.

Les résultats de ces travaux nous ont permis d'affirmer que l'extrait aqueux d'*Elettaria cardamomum* a une capacité antioxydante.

Après la réalisation de ce modeste travail, encore il reste un sujet de discussion. Au premier temps, il serait bien de confirmer nos résultats par la réalisation des coupes histologiques pour observer l'ultrastructure des tissus et des cellules hépatiques des différents lots, et réaliser des études avec des différentes doses afin de trouver la dose préventive ou thérapeutique adéquate de la plante, et aussi faire le dosage des autres

## ***CONCLUSION ET PERSPECTIVE***

---

paramètres biochimiques telle que albumine,  $\gamma$  Glutamyl transférase, bilirubine, glucose... et les enzymes de stress oxydatif (GPX, GST, GSH...). Identifier tous les molécules qui composé la plante pour presser la substance ou les substances qui n'ayant pas l'effet attendue dans le cas d'utilisé des doses élevé.

En fin d'autres investigations sont nécessaires pour explorer exactement le mécanisme d'action de la cardamome contre les perturbations physiologiques induites par la gentamicine et aussi le mécanisme par lesquelles la gentamicine induite l'hépatotoxicité.

## **RÉSUMÉ**

---

### **RÉSUMÉ :**

Une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydants d'origine naturelle. L'un de c'est dernier est la cardamome.

La gentamicine est un antibiotique du groupe aminoglycoside, c'est le plus couramment utilisé. Mais il est connu pour son effet néphrotoxique et hépatotoxique.

Dans cette contribution, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Elettaria cardamomum* à une dose de 100 et 150mg/ kg dans les lésions hépatiques chronique induites par la gentamicine à une dose de 80 mg / kg pendant 10 jours. Le degré d'hépatotoxicité et d'hépatoprotection a été mesuré en utilisant les taux AST, ALT, PAL et des lipides. Le stress oxydant issus a été estimé à travers l'activité CAT, SOD ainsi que la tenure de l'MDA.

L'extrait aqueux de cardamome réduisait significativement les taux élevés d'AST, d'ALT, CHOL.T, MDA, et augmenté significativement le taux de HDL, SOD et CAT chez les rats d'hépatotoxicité induite par la gentamicine.

Nos résultats montrés que les extraits aqueux d'*Elettaria cardamomum* possédaient une activité hépatoprotectrice contre l'hépatotoxicité induite par la gentamicine chez les rats.

**Mots clés :** *Elettaria Cardamomum*, Gentamicine, Médicament, Hépatoprotectrice, Hépatotoxicité, Activité Antioxydante, Radicaux Libre.

## ***ABSTRACT***

---

### **ABSTRACT :**

Many current studies are interested in studying antioxidant molecules of natural origin. One of the latter is cardamom.

Gentamicin is an antibiotic of the aminoglycoside group, it is the most commonly used. But it's known for its nephrotoxic and hepatotoxic effect.

In this study, we investigated the hepatoprotective activity of the aqueous extract of *Elettaria cardamomum* at a dose of 100 and 150 mg/kg in gentamicin-induced chronic liver injury at a dose of 80 mg/kg 10 days. The degree of hepatotoxicity and hepatoprotection was measured using AST, ALT, PAL and lipid levels. The resulting oxidative stress was estimated through the CAT, SOD activity as well as the MDA tenure. The aqueous extract of cardamom significantly reduced the high levels of AST, ALT, CHOL.T, MDA, and significantly increased HDL, SOD, and CAT levels in Gantamycin - poisoned rats.

Our results showed that aqueous extract of *Elettaria cardamomum* exhibited hepatoprotective activity against gentamicin-induced hepatotoxicity in rats

**Key words:** *Elettaria cardamomum*, Gentamicin, Drug, Hepatoprotective, Hepatotoxicity, Antioxidant activity, Free radicals.

### المُلخَص :

الكثير من الأبحاث الحالية تصب في دراسة الجزيئات المضادة للأكسدة ذات الأصل الطبيعي، منها نبات الهيل (الهال) *Elettaria cardamomum* من فصيلة الزنجبيل .

الجنتاميسين دواء ينتمي إلى المضادات الحيوية من مجموعة الأمينوغليكوزيد، ويستخدم كمضاد للالتهابات، وأثبتت الدراسات أن له تأثير سمي كلوي و كبدي.

في هذا الخصوص قمنا باختبار تقييم نشاط الأثر الوقائي الكبدي للمستخلص المائي لنبات *Elettaria cardamomum* بجرعة 100 و 150 مغ/كغ ضد السمية الكبدية المحرصة بالجنتاميسين. حيث تم تقدير مستويات المؤشرات البيوكيميائية لل ALT و AST و PAL و الدهون. كما تم تقدير مؤشرات الإجهاد التأكسدي المتمثل في نشاط ال CAT و SOD و بالإضافة إلى MDA .

حيث قلل المستخلص المائي لل *Elettaria cardamomum* من المستويات المرتفعة ل AST و ALT و CHOL.T. و زاد بشكل كبير في مستويات HDL و CAT و SOD عند الجرذان المسممة بالجنتاميسين.

أظهرت نتائجنا أن المستخلص المائي *Elettaria cardamomum* فعال ضد التسمم الكبدي الناجم عن الجنتاميسين عند الجرذان.

**الكلمات المفتاحية:** نبات الهال، الجنتاميسين، الدواء، الوقاية الكبدية ، التسمم الكبدي، نشاط مضاد للأكسدة، الجذور الحرة.

## *Références*

---

### **RÉFÉRENCE :**

\*A\*

- \***Aashish Pandit; Tarun Sachadeva et Pallavi Bafana.** Drug-induced hepatotoxicity; *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol 02 (05): 233-243.
- \***Abdel-Misih Sherif R. Z. et Mark Bloomston.** Liver anatomy, HHS Author Manuscripts PMC, 2014, 90(4): 643–653.
- \***Abdollahi Mohammad; Akram Ranjbar ; Shahin Shadnia ; Shekoufeh Nikfar ; Ali Rezaie.** Pesticides and oxidative stress, *Med Sci Monit*, 2004, vol 10 :141-147.
- \***Aboelsoud N. H.** Herbal medicine in ancient egypt; *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010, vol 4(2): 082-086.
- \***Aboubakr Mohamed et Abdelazem Mohamed Abdelazem.** Hepatoprotective effect of aqueous extract of cardamom against gentamicin induced hepatic damage in rats, *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 2016, 5 :1-4.
- \***Abu-Taweel Gasem Mohammad.** Cardamom (*Elettaria cardamomum*) perinatal exposure effects on the development, behavior and biochemical parameters in mice offspring, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2018, Volume 25, Pages 186-193.
- \***Acceso.** 2011. “THE WORLD MARKET FOR CARDAMOM, MARKET SURVEY #02”, Produced for the usaid acceso, [https://pdf.usaid.gov/PDF\\_DOCS/PA00KNZM.PDF](https://pdf.usaid.gov/PDF_DOCS/PA00KNZM.PDF).
- \***Acharya, I. Das, S. Singh and Saha T** (2010). Chemopreventive properties of indole-3-carbinol, diindolylmethane and other constituents of cardamom against carcinogenesis, *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, vol 2,166-177.
- \***Ademiluyi Adedayo O , Ganiyu Oboh, Tosin R Owoloye, Et Oluwaseun J Agbebi.** Modulatory effects of dietary inclusion of garlic (*allium sativum*) on gentamycin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats, *asian pacific journal of tropical biomedicine* are provided here courtesy of china humanity technology publishing house, 2013 ,3: 470–475.
- \***Aedi, H.** (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymol* ; 105 : 121-127.

## *Références*

---

- \***Aghasi Mohadeseh ;Shohreh Ghazi-Zahedi ;Fariba Koohdani ; Fereydoun Siassi ; Ensieh Nasli Esfahani ; Ali Keshavarz ; Mostafa Qorbani ; Hoorieh Khoshamal ; Asma Salari-Moghaddam Et Gity Sotoudeh.** The effects of green cardamom supplementation on blood glucose, lipids profile, oxidative stress, sirtuin-1 and irisin in type 2 diabetic patients: a study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial, *bmc complementary and alternative medicine*, 2018.
- \***Al Suleimani Yousuf M.; Aly M. Abdelrahman ; Turan Karaca ; Priyadarsini Manoj ; Mohammed Ashique ; Abderrahim Nemmar ; Badreldin H. Ali.** The effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on gentamicin nephrotoxicity in mice, *biomedicine & pharmacotherapy*, 2018, 97 :1102–1108.
- \***Ali Noorani A.; K. Gupta ;K. Bhadada et M. K. Kale.** Protective effect of methanolic leaf extract of *caesalpinia bonduc* (l) on gentamicin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats, *IJPT*,2010,10 :21-25.
- \***Al-Kenanny E. R.; L. K. Al-Hayaly et A. G. Al-Badrany .**Protective effect of arabic gum on liver injury experimentally induced by gentamycin in mice, *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 2012, vol 3 :175-187.
- \***Al-Maliki Abbas. D. Matter** 2011. Isolation and identification of phenolic compound from *Elettaria Cardamomum* seeds and study of their medicinal activity against pathogenic bacteria of prostate gland, *Journal of Missan Researches*, vol 8, no 15, 13-35.
- \***Almohawes Zakiah Nasser.** Protective effect of melatonin on gentamicin induced hepatotoxicity in rats, *Journal Of Pharmacology and Toxicology*, 2017, 12: 129-135.
- \***Amacher David E..** Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs, *regulatory toxicology and pharmacology*, 1998, 27:119–130.
- \***Amathieu R., H. Haouache, W. Kamoun, S. Zraer, G. Dhonneur.** Hépatites toxiques et fulminantes, *SFAR*, 2011.
- \***Anita Singh ;Tej K BhatetOm P Sharma.** Clinical biochemistry of hepatotoxicity, *Journal of Clinical Toxicology*, 2011.
- \***Azadmanesh Jahaun et Gloria E.O. Borgstahl.** A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase . *Journal Antioxidants*, 2018, 7, 25:1-16.

## *Références*

---

**\*Aziz Ahsan ;Tanweer Khaliq ; Junaid Ali Khan ;Amer Jamil ; Wafa Majeed ;Muhammad Naeem Faisal ;Bilal Aslam ; et Komal Atta.** Ameliorative effects of qurs-e-afsanteen on gentamicin induced hepatotoxicity and oxidative stress in rabbits, Pak. J. Agri. Sci, 2017, 54: 181-188.

### *\*B\**

**\*Baillargeon Jean-Daniel.**La stéatose hépatique pas que du foie gras!, le médecin du québec , 2015, vol50, n 4 ,51.

**\*Belafia F.; B. Jung ; S. Jaber Et C. Paugam-Burtz.**Chapitre 70 insuffisances hépatiques aiguës, session commune sfmu/sfar urgences digestives (journée des urgences vitales), 2012.

**\*Biju Mathew,** info kerala communications, pvt ltd, 2013, 84.

**\*Biomnis,** gentamicine, biologie médicale spécialisée, 2015

<https://www.euofinsbiomnis.com/referentiel/liendoc/precis/GENTAMICINE.pdf>

**\*Blaabjerg Anne Sofie; Poul-Erik Kofoed ; Mette Correll Dalegaard & Jesper Fenger-Gron.**A simple high-dose gentamicin regimen showed no side effects among neonates, Danish Medical Journal, 2017,64-66.

**\*Bochaton C ; Rochegude S Et Roubille R,** les aminoglycosides, Lyon Pharmaceutique, 1997, 48 : 226-239.

**\*Bodin Laurent; Marie-Anne Lorient.** La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux, sang thrombose vaisseaux, 2003, vol 15 :357–63.

**\*Bommas et teubneretvoss.** Cours d'anatomie 1<sup>ère</sup> cycle des études médicales,de boeck,2008, 167 : 271-274.

**\*Botta Alain et Alain Viala.**Toxicologie ,2<sup>ème</sup> éd, lavoisier ,2007 ;p 167 ,993.

**\*Bouland Catherine,** 23 : intoxication aux métaux lourds, les données de l'ibge : "interface santé et environnement", 2002, 1-7.

**\*Brakch Noureddine, Dagmar Kessler.** Fiche technique enzymes hépatiques, CSCQ, petit-bel-air, 2011.

## *Références*

---

\***Busardò F.P. et A. Grieco.** Editorial – drug-induced hepatotoxicity. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences* 2017, 21 :135-137.

\***Buysea S; C. Paugam-Burtzb ; J. Stoccoc et F. Duranda** .Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire drugs adaptation in liver failure, *ELSEVIER Masson, reanimation*, 2007, 16 :576—586.

\*C\*

\***Chakroun Radhouane.** Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson ; *Bulletin De Veille Scientifique* n° 28 ; 2016.

\***Chalasanani Naga P.; Paul H. Hayashi ; Herbert L. Bonkovsky ; Victor J. Navarro ; William M. Lee et Robert J. Fontana** .On behalf acg clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury, *The American Journal of Gastroenterology*,2014, 131.

\***Chao-Ling Yang, Xue-Hai Du et Yong-Xin Han.** Renal Cortical Mitochondria Are the Source of Oxygen Free RadicalsEnhanced by Gentamicin, *RenalFailure*, 2009,Vol 21 : 21-26.

\***ChenY ; Sharma-Shivappa Rr ; Keshwani D et Chen C.** Potential of agricultural residues and hay for bioethanol production, *Appl Biochem Biotechnol* 2007, 142(3):276-90.

\***Cichoski Alexandre José; Renata Bezerra Rotta ; Gerson Scheuermann ; Anildo Cunha Junior ; Juliano Smanioto Barin.**Investigation of glutathione peroxidase activity in chicken meat under different experimental conditions.*ciênc. tecnol.aliment campinas*, out.-dez 2012,vol 32(4): 661-667.

\***Cillard Josiane et Pierre Cillard.** *Ocl (oilseeds and fats, crops and lipids)*, 2006 , vol 13 :24-29.<http://dx.doi.org/10.1051/ocl.2006.6666>.

\***Cobbaut Mathias et Johan Van Lint.** Function and regulation of protein kinase d in oxidative stress:a tale of isoforms, *hindawi oxidative medicine and cellular longevity* ,2018, 10 pages.

## *Références*

---

\***Coelho Ana.** Impact de recommandations écrites sur le monitoring thérapeutique (tdm) de la gentamicine et de la vancomycine en néonatalogie, 2011 [https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/travmaitrise/2011\\_ac\\_document.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/travmaitrise/2011_ac_document.pdf)

\***Craig William A.** state-of-the-art clinical article pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, 1998, 26:1–12.

\***Cronquist Arthur.** An Integrated System of Classification of Flowering Plants, Colombia, Univercity Press, New York, 1981.

\**D*\*

\***Darwish Manal Mohamed et Abd El Azime.** Role of cardamom (elettaria cardamomum) in ameliorating radiation induced oxidative stress in rats , arab journal of nuclear science and applications, 2013, 46(1), (232-239).

\***Dellale M. Mostafa.** Le métabolisme des médicaments, institut d'optique raymon thibaut iort bruxelles/belgique, 2006. <https://pharmacie.ma/>

\***Demidchik Vadim,** Mechanisms of oxidative stress inplants: from classical chemistry to cellbiology, elsevierb.v, environmental and experimental botany, 2015, vol 109: 212–228.

\***Denis.I, A.Beaudonnet, J.Pichot, M.Roubille, M.C.Gelinea.** Mise au point d'une méthode de dosage de l'alpha-fœto-protéine fucosylée et évaluation dans le diagnostic biologique du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, Johon Libbey Eurotext, 2000,vol 58, 85-90.

\***Duclos Vallée J Ch ; Ph Ichai ; Ph Chapuis ; M Misrahi et F Woimant.** La maladie de wilson, revu du praticien, Encyclopedie Orphanet, 2006, 56 :469-74.

\**E*\*

\***Einar S. Björnsson.** Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents, international journal of molecular sciences, 2016,vol 17 : 224.

\***Elguindy Nihal M.; Galila A.Yacoutaeman F.El Azab,** amelioration of dena-induced oxidative stress in rat kidney and brain by the essential oil of *Elettaria cardamomum*, **beni-suef university journal of basic and applied sciences**, 2018.

## *Références*

---

\***El-Sahar E.G.E. et A.M.M. Abed El-Rahman.** Hepatoprotective activity of different doses of spirulina against CCL<sub>4</sub> induced liver damage in rats, journal of american science, 2012, (8) 916-924.

\***Escartin Isabelle; C. Lacoste ; Jeanne Parello-Marneix Et André Cassan.** Découvre le chemin des plantes, guide des épices et aromates, art & caractère (sia), institut klorane, 2010, p : 20- 21.

\***Eun Kim, Ha Kyoung Kim, Jonn Young Hyon, Won Ryag Wee and Joo Shin.** Oxidative Stress Levels in Aqueous Humor from High Myopic Patients, Korean J Ophthalmol, 2016;30(3):172-179 .



\***Fabrice Robert ; Karine Bebin ; Jean-Michel Garrau ; Jean-François Gueriot ; Roland Foret ; Michel Brack Et Catherine Garrel.** Evaluation et correction du stress oxydatif du porcelet en post-sevrage, Journées Recherche Porcine, 2009, vol 41 :173-178.

\***Faivre Jean.** Les cancers du foie, fondation arc pour la recherche sur le cancer - centr'imprim, conception éditoriale & création graphique, ELSEVIER Masson. 2015.

\***Favier Alain.** Le stress oxydant intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, L'actualité Chimique, 2003, 108-115.

\***Febrianto Noor Ariefandie; Viki Maulina Rizki Et Djumarti.** Development of cardamom herbal coffee beverages a study of physicochemical characteristics and consumer perception towards sensory properties, pelita perkebunan, 2015, 31(1) :49 58.

\***Fevery Johan.** Bilirubin in clinical practice: a review liver international, journal compilation black well munksgaard, 2008, 592-604.

\***Freeman Linus et Yolaine Carel (2004).** Nutranews science, nutrition, prévention et santé, la lactoferrine en première ligne des défenses immunitaires, nutranews, fondation pour le libre choix. [WWW.NUTRANEWS.ORG](http://WWW.NUTRANEWS.ORG)

\***Freeman Linus et Yolaine Carel (2009).** Stimuler la détoxification de l'organisme, nutranews, fondation pour le libre choix. [WWW.NUTRANEWS.ORG](http://WWW.NUTRANEWS.ORG)

## *Références*

---

\***Fromenty B.** Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie , ELSEVIER, Reanimation,2010, p 552-567.

\**Q*\*

\***Gardès-Albert Monique; Dominique Bonnefont-Rousselot ; Zohreh Abedinzadeh Et Daniel Jore.**Espèces réactives de l'oxygène comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?, L'actualité Chimique 2003.p 91-96.

\***Gautam Nawaraj; Rewati Raman Bhattarai ; Bal Kumari Sharma Khanal et Prakash Oli.**Technology, chemistry and bioactive properties of large cardamom (amomum subulatum roxb.): an overview, international journal of applied sciences and biotechnology, 2016, 4(2): 139-149.

\***Georges Grignon.** Les cours du psem : cours histologie, ellipses, 1996.p 236, 237, 239, 241.

\***Gervais Cz A; P. Rimensberger ;J. Desmeules ;Drs R. Pfister ;K. Posfay Barbe ; R. Corbelli ;O. Karam .**Administration et tdm (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux hug, pharmacie des hug, 2017.

\***Geyl C ;D.Subtil ;P.Vaast ;C.Coulon ;E.Clouqueur ;P.Deruelle et V.Debarge.** Interprétation des valeurs atypiques des marqueurs sériquesinterpretation of atypical values of maternal serum markers, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, vol 43, p 5-11.

\***Gochev Velizar ;Tanya Girova ;Ivanka Stoilova ;Teodora Atanasova ;Neno Nenov ;Veselin Stanchev ; Albena Soyanova.** Low temperature extraction of essential oil bearing plants by liquefied gases. 7. Seeds from cardamom (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton), J. BioSci. Biotech, 2012, 1(2): 135-139.

\***Golstein Pierre et Guidokroemer.** Cell death by necrosis: towards a molecular definition, Trends in Biochemical Sciences; 2007, vol 32:p37-43.

\***Goudarzvand Chegini Samira et Habib Abbasipour.** Chemical composition and insecticidal effects of the essential oil of cardamom, *Elettaria cardamomum* on the tomato leaf miner, tuta absoluta, toxin rev, 2017; 36(1): 12–17.

## Références

---

\*H\*

\*Haleng J.; J. Pincemail ; J.O. Defraigne ; C. Charlier et J.P. Chapelle. Le stress oxydant, rev med liege, 2007 ,62 : 628-638.

\*Han Xuesheng et Tory L. Parker. Cardamom (*Elettaria Cardamomum*) essential oil significantly inhibits vascular cell adhesion molecule and impacts genome-wide gene expression in human dermal fibroblasts , cogent medicine ,2017, 4.

\*Hancock Robert E W. Aminoglycoside uptake and mode of action—with special reference to streptomycin and gentamicin, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1981, 8:249-276.

\*Harold Ellis. Anatomy of the liver, ELSEVIER,2011, 582 -592.

\*Hecht Fabio & Carolina F. Pessoa & Luciana B. Gentile & Doris Rosenthal & Denise P. Carvalho & Rodrigo S. Fortunato. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy, Tumor Biol, 2016.

\*Hernandez. J. Maladies hépatiques chroniques du chien et du chat, ELSEVIER Masson sas, 2008.

\*Hikspoors Jill P. J. M; Mathijs M. J. P. Peeters ; Nutmethee Kruepunga ; Hayelom K.Mekonen ; Greet M. C. Mommen ; S. Eleonore Köhler & Wouter H. Lamers. Human liver segments: role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry, Scientific reports , 2017,vol 7: 17109.

\*Holmgren Elias S. J. Arne R et Arne. Department of medical biochemistry and biophysics, karolinska institutet, stockholm, sweden , springer-verlag berlin heidelberg 2011,[https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-16483-5\\_5777.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-16483-5_5777.pdf)

\*Horn Florian; Gred Lindermeier ; Christian Grillhosl ; Isabelle Moc ; Silke Berghold ; Nadine Scheider Et Birgitmunser. Biochimie Humain, flammation, p : 29, 30, 288, 513.522,523, 534, 535.

\*J\*

## *Références*

---

\***Jamal Anwar, Farah, Aisha Siddiqui, Mohd Aslam, Kalim Javed Et M A Jafri**, Antiulcerogenic activity of *Elettaria cardamomum maton* and *amomum subulatum* roxb seeds, indian journal of traditional knowledge, 2005, vol4(3) : 228-302.

\***Jean-Pierre Ngene; Ngoule Charles Christian ; Pouka Kidik Catherine-Marie ; Mvogo Ottoupatrice Brice ; Ndjib Rosette Christelle ; Dibong Siegfried Didier et Mpondo Emmanuel**. Importance dans la pharmacopée traditionnelle des plantes à flavonoïdes vendues dans les marchés de douala est (cameroun), journal of applied biosciences. 2015, 88:8194– 8210.

\**K*\*

\***Kaur Manpreet, Anita Sharma, Piyush Gupta, Divya Tiwari**. Conceptual study on hepatoprotective activity of visharasayana, International Journal of Ayurveda & Medical Sciences. 2017, vol 2:39-43.

\***Kaushik Purshotam; Pankaj Goyal ; Abhishek Chauhan Et Garima Chauhan**, In Vitro Evaluation of Antibacterial Potential of Dry Fruit Extracts of *Elettaria cardamomum Maton* (Chhoti Elaichi), ran J Pharm Res. Summer, 2010, 9(3): 287–292.

\***Kedderis Gregory L**. Biochemical basis of hepatocellular injury, the society of toxicologie pathologists 1996, vol 24 :77-83.

\***Kelley ; Junqueira, et Carneiro**. Histologie, 2<sup>ème</sup> éd., piccin nouva libraria spa. 2001, p321, 319.

\***Kholodenko Irina V. et Konstantin N. Yarygin**. Cellular mechanisms of liver regeneration and cell-based therapies of liver diseases , biomed res intv, 2017.

\***Kikuzaki Hiroe, Yayoi Kawai et Nobuji Nakatani**. 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging active compounds from greater cardamom (*amomum subulatum* roxb.), j nutr sci vitaminol, 2001, 47, 167-171.

\***Ku L.C. et N.S.M. Lazim**. Direct photometry non invasive bilirubin device, international research journal of engineering and technology (irjet), 2017, 04 : 401- 404.

\**L*\*

## *Références*

---

\***Lacaille Florence.** Diagnostic d'une élévation des transaminases, John Libbey Eurotext , 2000,vol 3, 108-11.

\***Larrey D (2013).** Hépatotoxicité des médicaments anti-infectieux, 68 | la lettre de l'infectiologie tome xxviii - n° 2, 68-71.

\***Larrey D. (2009).** Foie, médicaments et agents chimiques hepatotoxicity of drugs and chemicals , gastroentérologie clinique et biologique ELSEVIER masson sas, vol 33, n° 12 .

\***Lijo Thomas et Rajeev P.** Cardamom - extension pamphlet , icar- indian institute of spices research, kozhikode, kerala, 2015.

\***Louvet Alexandre.**Hépatite alcoolique aiguë.Hépatologiepost'u , 2017,p179-184.

\***Luis A. Videla ; Ramón Rodrigo ; Myriam Orellana ; Virginia Fernandez ; Gladys Tapia ; Luis Quiñones ; Nelson Varela ; Jorge Contreras ; Raúl Lazarte ; Attila Csendes ; Jorge Rojas ; Fernando Maluenda ; Patricio Burdiles ; Juan C. Diaz ; Gladys Smok ; Lilian Thielemann et Jaime Poniachik.** Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients ,The Biochemical Society,2004,p106-262.

\***Iustenberger Patrick et Jean André.** Biochimie et biologie moléculaire, 19 : le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes, Pour la science de la vie et de la santé, 2013, p : 322-327.

\**M*\*

\***Mandal Ananya.** Antioxydant.Activités de prooxydant.2017 [https://www.news-medical.net/HEALTH/ANTIOXIDANT-PRO-OXIDANT-ACTIVITIES-\(FRENCH\).ASPX](https://www.news-medical.net/HEALTH/ANTIOXIDANT-PRO-OXIDANT-ACTIVITIES-(FRENCH).ASPX)

\***Marrone G.; F.G. Vaccaro ; M. Biolato ; L. Miele ; A. Liguori ; C. Araneo ; F.R. Ponziani ; N. Mores ; A. Gasbarrini et A. Grieco.** Drug-induced liver injury, the diagnosis is not easy but always to keep in mind, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21: 122-134.

## *Références*

---

- \***Mattila Heta; Sergey Khorobrykh ; Vesa Havurinne ; Esa Tyystjärvi.** Reactive oxygen species: reactions and detection from photosynthetic tissues; ELSEVIER; Journal Of Photochemistry and Photobiology b: Biology , 2015 ,152 :176-214.
- \***May Hannah.** Anatomical. Position, ligaments of the liver. Teachme series ltd, 2018, <http://teachmeanatomy.info/abdomen/viscera/liver/>
- \***Mazumder Papiya Mitra; Paramaguru Rathinavelusamy ; Dinakar Sasmal,.** Role of antioxidants in phytomedicine with special reference to antidiabetic herbs, Asian Pacific Journal of Tropical Disease2012. P 969-979.
- \***Mcgeown J.G.** Physiologie l'essentiel ,Maloine, 2003. 227.
- \***Mégarbane B.; N. Deye et F. Baud.** Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques toxic hepatitis: mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents, ELSEVIER ; Reanimation. 2007,vol 16 : 632-642.
- \***Mehan Sidharth; Rajesh Dudi et Sanjeev Kalra.** Annals of pharmacology and pharmaceutics, renoprotective effect of corosolic acid in gentamicin- induced nephrotoxicity and renal dysfunction in experimental rats, remedy publications llc , 2017, volume 2, issue 12, article 1065.
- \***Ménat Eric.** Guérir & bien vieillir les dossiers du dr Ménat, purifier et détoxifier : le protocole pour retrouver un foie en pleine santé, Jean-Pierre Rigoli, biosanté editions revue mensuelle n°8.2017.
- \***Mercedes Alfonso-Prieto ; Xevi Biarnés ; Pietro Vidossich Et Carme Rovira.** The molecular mechanism of the catalase reaction, american chemical society 2009, 131 (33): 11751–11761.
- \***Mierziak Justyna; Kamil Kostyn et Anna Kulma.** Flavonoids as important molecules of plant interactions with the environment; molecules 2014, 19, 16240-16265.
- \***Migdal Camille; Mireille Serres.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant , Médecine/Sciences 2011, vol 27 : 405-12.
- \***Mimoz O., A. Edouard.** Place des aminosides dans le traitement des infections nosocomiales en, mapar, 1997.

## *Références*

---

\***Mt Eden.** Gentamicin 80mg/2ml injection as gentamicin sulphate, datasheet gentamicin injection, 2005.

\***Mutsch Lydia Et Fernand Etgen,** plan national antibiotiques, oms. atc/ddd, 2018.

\**A*\*

\***Nale L. P; P. R. More; B. K. More; B.C. Ghumare ; S.B. Shendre Et C.S. Mote.** Protective effect of carica papaya l. seed extract in gentamicin induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats, international journal of pharma and bio sciences,2012, 3: 508 – 515.

\***Naspolini Nathalia Ferraço; Maiara Brusco De Freitas ; Emilia Addison Machado Moreira ; Raquel Kurten De Salles ; Sônia Maria De Medeiros Batista et Danilo Wilhelm Filho.** Effects of calorie restriction and soybean and olive oils on oxidative stress in obese. Journal of Food & Nutritional Disorders, Scitechnol ,2015. 4:6.

\***Naudot Marie.** Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces mic rofluidiques, 2013, 33, 34.

\***Navarro Victor J. et John R. Senior.** Drug-related hepatotoxicity, the New England Journal of Medicine,2006, Vol 16 :731-739.

\***Nayma Sultana, Sadia Choudhury Shimmi, M.Tanveer Hossain Parash, Jesmine Akhtar.** Effects of Ashwagandha (Withania somnifera) Root Extract On Some Serum Liver Marker Enzymes (AST, ALT) In Gentamicin Intoxicated Rats. J Bangladesh Soc Physio, 2012, 7(1): 1-7.

\***Neuhaus Peter et Paulo Ney Aguiar Martins.** Liver international : surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat, 2007, vol27 :384-392.

\***Nicco Carole et Frédéric batteux.** ROS modulator molecules with therapeutic potential in cancers treatments , Journal Molecules 2017, p23- 84.

\**O*\*

\***Oestreicher Kondo.** Hépatites médicamenteuses, remed, genève, 2017.

\***Ohkahawa Hiroshi, Nobuko Ohishi, Kunio Yagi,** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, Analytical Biochemistry, ELSEVIER, 1979. Volume 95, Issue 2, Pages 351-358.

## Références

---

\*P\*

\***Pacifici Gian Maria et Marchini G.G.** Clinical pharmacokinetics of amikacin in neonates, *Int J Pediatr* , 2017; 5(3): 4575-99.

\***Paiva John; Ivan Damjanov ; Paul H. Lange ; et Harry Harris.** Immunohistochemical localization of placental-like alkaline phosphatase in testis and germ-cell tumors using monoclonal antibodies, *American Association of Pathologists*, 1983, vol. 111 : 156-165.

\***Parthasarathy V.A., D. Prasath.** Handbook of herbs and spices (second edition), *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition* 2012, volume 1.

\***Paul T ; Giboney,** Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient, *American Family Physician*, 2005, volume 71 : 1105-1109.

\***Pekiner Bilgehan Doğru.** Vitamine as an antioxidant, *J. Fac. Pharm, Ankara*, 2003, 32 (4) :243-267.

\***Pham-Huy Lien Ai; Hua Heet Chuong Pham-Huy.** Free radicals, antioxidants in disease and health, *International Journal of Biomedical Science* 2008, vol 4: 89–96.

\***Phatchawan Arjinajarn. ; Pongchaidecha A. ; Chueakula N. ; Jaikumkao K. ; Chatsudthipong V. ; Mahatheeranont S. ; Norkaew O. ; Chattipakorn N.** The effects of green cardamom supplementation on blood glucose, lipids profile, oxidative stress, sirtuin and irisin in type diabetic patients: a study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, vol92, p 412-420.

\***Poprac Patrik; Klaudia Jomova ; Miriama Simunkova ; Vojtech Kollar ; Christopher J. Rhodes et Marian Valko.** Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases, *ELSEVIER* 2017, vol. 38, no. 7:592-607.

\***Pubchem Compound.** Gentamicin, 2011, [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3467&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3467&loc=ec_rcs).

\*R\*

\***Rajguru Jaba et Mitesh R Dave.** A study on the morphological variations of the human liver and its clinical implications, *NJIRM*, 2017, Vol 8(5):75-78.

## *Références*

---

\***Ratt Daniel S. P et Marshall M. K Aplan** . Evaluation of a normal liver- enzyme results in asymptomatic patients, The New England Journal of Medicine , 2000, vol342 :1266- 1271.

\***Ravindra Fernando et R.L. Jayakody**. Gentamicin sulfate, National Poisons Information Centre, IPCS, 1994.

\***Reyes Teija; Olavi Luukkanen et Roberto Quiroz**. Small cardamom-precious for people, harmful for mountain forests, possibilities for sustainable cultivation in the east usambaras, Tanzania.2006 ; vol 26: 131–137.

\***Rico A.G.; J.P. Braun Et P.Benard**.Blood and tissue distribution of gamma glutamyl transferase in the cow. Journal of Dairy Science1997,vol 60 :1283-1287.

\***Rolf Teschke et Gaby Danan**.Molecular research on drug induced liver injury ; International Journal of Molecular Sciences, 2018,vol 19 : 216.

\***Rosenbaum Jean ; Philippe Mavier Et Daniel Dhumeaux**. Interactions cellulaires dans le foie, synthèse médecine/sciences, 1991, 110-111.

\***Russo. Daniela** Flavonoids and the structure-antioxidant activity relationship ; russo, j pharmacogn nat prod 2018, 4:1.

\*S\*

\***Sanghavi R; Cnc (S.Shunker) ; Michael Parr**, icu medical director, nsqhs standard governance national standard, medication **safety, 2016**.

\***Sarr Serigne Omar; Alioune Dior Fall ; Rokhaya Gueye ; Amadou Diop ; Khady Diatta ; Ndeye Diop ; Bara Ndiaye et Yérim Mbagnick Diop**.Etude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de vitex doniana (verbenacea) , Int. J. Biol. Chem. Sci, 2015. 9(3).

\***Sathyan T ; Aswathy K Mohanan ; Dhanya Mk ; Aswathy Ts ; Preethy Tt et Murugan M**, Impact of pink pigmented facultative methylotrophic bacteria and synthetic materials on small cardamom (*elettaria cardamomum maton.*) under drought, The Pharma Innovation Journal,2018, 7(1): 01-04.

## *Références*

---

- \*Schaffler Arène et Nicole Menche.** Anatomie physiologie biologie 2<sup>ème</sup> éd, Maloine, 2004, p 344.
- \*Schunke M et M.Voll et E.Schulte et K. Wester et U.Schumacher.** Atlas d'anatomie prométhée cou et organe interne, Maloin, 2007, p 204.
- \*Schwegler Johan et Runhild Lucius .**Le corps humain : anatomie et physiologie, .Maloine , 2013. 338.
- \*Sereshti Hassan; Ahmad Rohanifar ; Sadjad Bakhtiari ; Soheila Samadi.** Bifunctional ultrasound assisted extraction and determination of *Elettaria cardamomum* maton essential oil, journal of chromatography A, Elsevie,2012, 1238,46– 53.
- \*Sharma Nidhi ; Singha Robin et Kumar Sunil A.C.** Different models of hepatotoxicity and related liver diseases :a review, International Research Journal of Pharmacy, 2012, 3 : p86-95.
- \*Sharma Vanita; R.S. Chauhan ; R.G. Sood ; Sushma Makhaik ; Kavita Negi ; Kunal Chawla ; Yogesh Diwan ; Anju Partap ; Susheela Rana et Ankur Gupta.** Study of the normal anatomy and variations of portal vein in north indian population: a mdct study, 2016, 13-18.
- \*Siest Gérard et Sophie Visvikis-Siest.** La pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisé, HEGEL, 2016, vol, 6 :10-21.
- \*Singh Saket Chandel, Ram Kumar Sahu** Protective effect of dietary inclusion of baegle marmelos fruit on gentamicin induced hepatotoxicity in rats, 2017, 578-603.
- \*Siyanna,** Cardamom (Elachi) -True (green) and Black cardamom, Healthyliving from Nature – Buy Online, 2017, <http://healthyliving.natureloc.com/cardamom-elachi-true-green-and-black-cardamom/>
- \*Stephens Camilla; Rau L J Andrade et M. Isabel Lucena.** Mechanisms of drug-induced liver injury, Current opinion,2014, p1-7.
- \*Stevens Alan ET JAMES LAVE.** 2006, Histologie Humaine ,3<sup>ème</sup> éd, ELSEVIER, 243, 250.

## *Références*

---

**\*Sultana Nayma; Sadia Choudhury Shimmi et M.Tanveer Hossain Parash.** Effects of ashwagandha (*withania somnifera*) oot extract on architecture of liver tissue against gentamicin induced hepatotoxic rats, international journal of pharma and bio, 2016, 7(3): 78 – 82.

\*T\*

**\*Thanan Raynoo; Shinji Oikawa ; Yusuke Hiraku ; Shiho Ohnishi ; Ning Ma ; Somchai Pinlaor ; Puangrat Yongvanit ; Shosuke Kawanishi Et Mariko Murata.** Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer, Int. J. Molsci 2015, vol 16 :193-217.

**\*Thapa B.R. et Anuj Walia.** Liver function tests and their interpretation, indian journal of pediatrics,2007, vol 74 : 663-671.

**\*Therrien Rachel.** Hépatotoxicité, tibotec, une division de janssen-ortho inc, 2009.

**\*Thompson Meagan; Yogini Jaiswal ; Ilya Wang et Leonard Williams.** Hepatotoxicity : treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents ? the journal of phytopharmacology?2017, 6(3): 186-193.

**\*Tortora Gerard et Bryan Derrickson.** Principe d'anatomie et de physiologie ; 4ème édition, de boeck, 2007, page 993.

**\*Toumi Adnene.** Les Aminosides. Service des Maladies Infectieuses CHU Fattouma Bourguiba – Monastir, 2008,  
[https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/cmi/college\\_monastir/aminosides.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf)

**\*Troegeler-Meynadier A. et F. Enjalbert.** Les acides linoléiques conjugués : 3. facteurs de variation des teneurs dans le lait et les produits laitiers, Revue Méd, Vét, 2015 ,156 (6): 323-331.

\*T\*

**\*valla Charles.** Interpretation des anomalies biologiques autour de cas cliniques /cholestase, hepato-gastro et oncologie digestive,2013, vol20 n 8.

**\*Vemecq J., L.Vallee, L.Storme, P.Gele, R.Bordet.** Les acteurs immédiats du stress oxydatif.2004,vol 18:16-23.

## *Références*

---

**\*Voican Cosmin Sebastian; Emmanuelle Corruble ; Sylvie Naveau ; Gabriel Perlemuter.** Mechanisms of psychiatric illness antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians reviews and overviews, 2014, aia:1–12.

\*W\*

**\*Wang Liwu; Xiaonan Qu ; Ying Xie et Shaowu Lv.** Study of 8 types of glutathione peroxidase mimics based on  $\beta$ -cyclodextrin, Journal Catalysts 2017, vol 7, 289.

**\*Weinberg Joel M., Phillip G. Harding, et H. David Humes.** 1980, Mechanisms of gentamicin-induced dysfunction of renal cortical mitochondria: II. Effects on mitochondrial monovalent cation transport, Volume 205, Pages 232-239.

**\*Werner C. et E. Giostra,** elevation des tests hépatiques ; hug – dmcpru – service de médecine de premier recours, 2013.

\*Y\*

**\*Yannick Goulamhousen Charifou.** Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/l défini par les recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ?, HAL, 2016.

**\*Young; Lowe ; Stevens et Heath.** Atlas d'histologie fonctionnelle de weaver ; de boeck. 2<sup>ème</sup> éd, 2008, 294.

**\*Youqing Hu ,Gladys Block, Edward P Norkus ,Jason D Morrow,Marion Dietrich ,mark Hudes .** Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers, the American Journal of Clinical Nutrition. 2006, vol 84 : 70–76.

\*Z\*

**\*Zimmer-Rapuch S; S. Ameta ; N. Janus ; G. Deray ; V. Launay-Vacher.** Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie, annales de cardiologie et d'angéiologie, 2015, 64 :1–8.

**Présenté et soutenu par :** BADLIS LYNDA  
HADERBACHE LOUBNA

**L'effet hépatoprotecteur d'*Elettaria Cardamomum* vis-à-vis  
l'hépatotoxicité induite par la gentamicine**

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

Une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydants d'origine naturelle. L'un de c'est dernier est la cardamome.

La gentamicine est un antibiotique du groupe aminoglycoside, c'est le plus couramment utilisé. Mais il est connu pour son effet néphrotoxique et hépatotoxique.

Dans cette contribution, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Elettaria cardamomum* à une dose de 100 et 150mg/ kg dans les lésions hépatiques chronique induites par la gentamicine à une dose de 80 mg / kg pendant 10 jours. Le degré d'hépatotoxicité et d'hépatoprotection a été mesuré en utilisant les taux AST, ALT, PAL et des lipides. Le stress oxydant issus a été estimé à travers l'activité CAT, SOD ainsi que la tenure de l'MDA.

L'extrait aqueux de cardamome réduisait significativement les taux élevés d'AST, d'ALT, CHOL.T, MDA, et augmenté significativement le taux de HDL, SOD et CAT chez les rats d'hépatotoxicité induite par la gentamicine.

Nos résultats montrés que les extraits aqueux d'*Elettaria cardamomum* possédaient une activité hépatoprotectrice contre l'hépatotoxicité induite par la gentamicine chez les rats.

**Mots clés : *Elettaria Cardamomum*, Gentamicine, Médicament, Hépatoprotectrice, Hépatotoxicité, Activité Antioxydante, Radicaux Libre.**

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** MENAD A (Pr - UFM Constantine).  
**Rapporteur :** BOULKANDOUL R (MC - UFM Constantine).  
**Examineurs :** AMRANI A (MC - UFM Constantine).  
DEKDOUK N (UMB - Batna 2).

*Année universitaire*

**2017– 2018**