



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Specialité : *Toxicologie*

**Intitulé :**

---

**L'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis à la nécrose rénale induite  
par le paracétamol**

---

Présenté et soutenu par : Megueneche Radia

Le : 15 septembre 2020

Saïfi Anfel

Omeiche sedjda

**Jury d'évaluation:**

**Président du jury :** Menad Ahmed (Pr- UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Boulkandoul Ramzi ( MAA-UFM Constantine 1).

**Examineurs :** Bouldjadj Redouane ( MAA-UFM Constantine 1).

*Année universitaire*

*2019/2020*

## **Remerciement**

*Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous a donné pour l'achèvement de cette mémoire.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Mr :  
**BOULKANDOUL RAMZI**, Maître-assistant à l'Université des Frères  
Mentouri Constantine, De son précieux conseil et son aide durant toute la  
période de ce travail de recherche.*

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

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

***Mr BOULDJEJ Redouane** : Maître assistant à l'université de Constantine  
d'avoir accepté d'examiner ce mémoire*

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

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



## Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie ce travail à ma famille, je commence d'abord par **mon très cher père, Ma très chère mère**, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous remercie pour les efforts que vous avez fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices pour mon éducation, je vous promets que je ferai de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé , bonheur, et vous protège de tout mal.

Je n'oublierai pas mes frères : **Yasser et Oussama**

Je dédie ce mémoire particulièrement à mes chères amies :

**Radia, Bouteina, Khawla, Imen, Rim, Hanna, Khawla, Amira et Soumia.**

*A tout la famille Saifi*

*Mon grand-père Bouzienne Mouhammed saleh*

*Mes grands-mères*

*A mes oncles et tantes chacun son nom*

**ANFEL**



## Dédicaces

*C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :*

*A mon très cher père*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation.*

*A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A mes frères et sœurs*

*Saber, Mourad, Tarek, Farida, Amel, Wahiba, Aziza, Hamza, Fatima Zohra, Abdelkarim.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite*

*A mon fiancé Sifi Houssam et sa famille*

*A mes très chères amies*

*Anfel, Khawla, Imen, Rim, Hanna, Khawla, Amira et Soumia.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous Exprimer.*

**RADIA**



## **Dédicace :**

*Avant tout chose, je dédie le DIEU, le tout puissant pour m'avoir donné la santé, la patience et la force et le courage pour réaliser ce travail : La lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère : Qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité. , qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils.*

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

*À mes chers frères : **mordjane, zaki.***

*À mes sœurs : **Bouchra, chamse assil, ichrak, anahide hour el aine** : qui m'a beaucoup encouragée tout au long de ce travail. Merci d'avoir montré beaucoup de patience avec moi durant les moments les plus stressants, merci pour ta fidélité et ta gentillesse.*

*À Mon encadreur **Boulkandour Ramzi** : Pour leur conseil, leur présence, et leur patience.*

*À mes chères amies Hommes femmes : qui ont cru en moi et qui ont toujours encouragé, et avec qui j'ai passé des années inoubliables partagé toutes les bons et les mauvais moments avec moi.*

*À mon trinôme : **Radia et Anfel**, j'ai partagé avec elles les joies et les difficultés au suivie notre travail.*

**Sedjda**

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Anatomie rénale et néphrotoxicité.....</b>	<b>3</b>
1. Anatomie rénale.....	3
1.1. Les voies urinaires.....	3
1.1.1. Les calices.....	4
1.1.2. Le bassinet.....	4
1.1.3. Les uretères.....	4
1.1.4. La vessie.....	4
1.1.5. L'urètre .....	4
1.2. Structure macroscopique du rein.....	5
1.2.1. Structure externe.....	5
1.2.2. Structure interne.....	5
1.3. La structure microscopique du rein .....	6
1.3.1. Le néphron.....	6
1.3.1.1. Le corpuscule rénal.....	7
1.3.1.2. Système tubulaire.....	7
1.4. La fonction de rein.....	8
1.5. La fonction du néphron .....	9
1.5.1. Filtration glomérulaire.....	9
1.5.2. Réabsorption tubulaire .....	9

1.5.3. La sécrétion tubulaire .....	9
2. La néphrotoxicité .....	10
2.1. La néphrotoxicité par des agents (Etiologiques) .....	10
2.1.1. Produits chimiques .....	10
a) Tétrachlorure de carbone .....	10
b) Paraquat.....	10
2.1.2. Les substances médicamenteuses .....	11
a) Gentamicine .....	11
b) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AI NS) .....	12
2.2. Paracétamol .....	12
a) Les caractéristiques du paracétamol.....	12
b) Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol.....	14
c) Mécanisme d'action du paracétamol.....	16
d) Toxicité du paracétamol .....	18
<b>II. Stress oxydatif.....</b>	<b>19</b>
1. Pro-oxydants .....	19
1.1. Les radicaux libres.....	20
1.2. Les espèces réactives.....	20
a) Espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	21
b) Espèces réactives de l'azote (NOS) .....	21
1.3. Sources des radicaux libres .....	21
a) Source endogène .....	21
b) Source exogène.....	23
1.4. La physiologie des radicaux libres.....	24
1.5. Les pathologies des radicaux libres.....	25
1.6. Conséquences biologiques du stress oxydatif.....	26

a) l'ADN.....	26
b) les lipides.....	26
c) les protéines.....	27
2. Les antis oxydants.....	28
2.1. Anti oxydants enzymatiques.....	28
a) La catalase.....	29
b) Les superoxyde dismutase.....	29
c) La glutathion peroxydase.....	29
2.2. Antis oxydants non enzymatiques.....	29
2.2.1. La vitamine E (tocophérol).....	30
2.2.2. La vitamine C (acide ascorbique).....	30
2.2.3. Les caroténoïdes.....	30
2.2.4. Le glutathion (GSH).....	31
2.2.5. Le coenzyme Q10 ou ubiquinol.....	31
2.2.6. Les polyphénols.....	31
2.2.6.1. Classifications de polyphénols.....	32
a) Les non-flavonoïdes.....	32
1. Les acides phénolique.....	32
2. Stilbènes.....	33
3. Lignines (C6-C3) n.....	33
4. Lignanes (C6-C3) <sup>2</sup> .....	33
5. Coumarines C6-C3.....	33
b) Les flavonoïdes (C6-C3-C6).....	34
1. Flavones.....	35
2. Flavonols.....	35



3. Flavanones.....	35
4. Flavanols ou catéchines « Flavan-3-ols ».....	35
5. Isoflavones.....	36
6. Anthocyanes.....	36
c) Les Tanins.....	36
1. Les tanins condensés.....	36
2. Les tanins hydrolysables.....	37
2.2.6.2. Biodisponibilité des composés phénoliques.....	37
2.2.6.3. Effets biologiques des polyphénols.....	38
<b>III. Effets protecteurs des polyphénols vis-à-vis la nécrose rénale induite par le paracétamol.....</b>	<b>40</b>
1. L'effets protecteurs des polyphénols.....	40
1.1. L'activité antioxydant.....	40
1.1.1. Piégeage direct des radicaux libres.....	40
1.1.2. Chélation des ions métalliques.....	41
1.1.3. Inhibition enzymatique.....	42
1.2. Relation structure – activité antioxydant de polyphénol.....	42
1.3. L'activité anti-inflammatoire.....	43
2. la nécrose rénale.....	44
2.1. Les types de la nécrose rénale.....	44
2.1.1. La nécrose papillaire rénale.....	44
2.1.2. La nécrose corticale.....	45
2.1.3 La nécrose tubulaire aiguë.....	45
2.1.3.1 Pathogenèse de la nécrose tubulaire aiguë.....	45
2.1.3.2. Mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire.....	46

2.1.3.3. Lésions tubulaires.....	47
2.2. Nécrose au niveau moléculaire induite par le paracétamol.....	48
3. L'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis la nécrose rénale .....	49
<b>Conclusion.....</b>	<b>56</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>57</b>
<b>Référence.....</b>	<b>60</b>

## Liste des abréviations

**1O<sub>2</sub>** : oxygène singulier

**AA** : Acide arachidonique

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADNmt** : ADN Acide désoxyribonucléique mitochondrial

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiennes

**ANT** : adénine nucléotide translatasse cytochrome P450

**APAP** : N-acétyl-para-aminophénol

**ASK-1** : Apoptosis Signal-regulating Kinase 1

**Ca<sup>2+</sup>** : Calcium

**CAT** : Catalase

**CCl<sub>4</sub>** : Tétrachlorure de carbone

**Cd** : Cadmium

**COX** : Cyclooxygénases

**Cu** : Cuivre

**CYP2E1** : Cytochromes2E1

**CYP450** : Cytochromes P45

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**ERN** : Espèces réactives azoté

**ERO** : Espèces réactives oxygéné (Reactive oxygen species)

**ET-1** : Endothéline-1

**F344** : Fischer 344

**Fe** : Fer

**FLO<sup>•</sup>** : Flavoxyle

**GIT** : Tractus gastro-intestinal

**GPx** : Glutathion peroxyda

**GR** : Glutathion réductase

**GSH** : Glutathion réduit

**GSH** : Glutathion réduit

**GSK3 $\beta$**  : Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$

**GSSG** : Glutathion disulfure

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

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

**HEX** : Cyclohexamide

**HOCl** : Acide hypochlorique

**IMM** : Membrane mitochondriale interne

**JNK** : c-Jun-N-terminal kinase

**LOO $\cdot$**  : Radical lipidique peroxyde

**LPO** : Peroxydation des lipides

**MDA** : Malondialdehyde

**MnSOD** : Superoxyde dismutase à manganèse

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NAPQI** : N-acetyl para-quinon-imin

**Ni** : Nickel

**NO synthèse** : Monoxyde d'azote synthèse

**NO $\cdot$**  : Monoxyde d'azote

**NO<sub>2</sub> $\cdot$**  : Dioxyde de nitrogène

**NOS** : Oxyde nitrique synthase

**O<sub>2</sub> $\cdot^-$**  : Anion superoxyde

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite

**PG** : Prostaglandines

**PGE2** : prostaglandine E2

**PGHS** : Prostaglandine H2 synthétase

**PH** : Potentiel hydrogène

**PTP** : Protéine tyrosine phosphatases

**PTPC** : Complexe de pores de transition de perméabilité mitochondriale

**PTPM** : Transitions de perméabilité mitochondriale

**RL** : Radical libre

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**SD** : Sprague-Dawley

**SHU** : Syndrome hémolytique et urémique

**SNC** : Système nerveux central

**SOD** : Superoxyde dismutase

**SULT** : Sulfotransférases

**UDPG** : Uridine diphosphate glucuronyl-transférase

**VDAC** : Voltage-dépendent anion Channel

**Vit C** : Vitamine C

**Vit E** : Vitamine E

**XO** : Xanthine oxydase

**Zn** : Zinc

**$\alpha$ -TH**:  $\alpha$ -tocophérol

**LDL**: lipoprotéine de base densité (Low Density Lipoproteins)



## Liste des figures

<b>N° de figure</b>	<b>Titre</b>	<b>N° de page</b>
<b>01</b>	Les voies urinaires	<b>03</b>
<b>02</b>	Section coronale du rein droit	<b>06</b>
<b>03</b>	Structure du néphron	<b>08</b>
<b>04</b>	Schéma de la réaction d'acylation du paraaminophénol en paracétamol	<b>14</b>
<b>05</b>	Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des PG	<b>17</b>
<b>06</b>	Mécanisme d'action du paracétamol	<b>18</b>
<b>07</b>	La balance oxydants/anti-oxydants en équilibre.	<b>19</b>
<b>08</b>	Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS	<b>22</b>
<b>09</b>	Les principales sources de génération des radicaux libres (pro-oxydants) et leur catabolisme.	<b>24</b>
<b>10</b>	Les trois étapes de la peroxydation lipidique	<b>27</b>
<b>11</b>	Voies de production des espèces réactive et leurs détoxification enzymatique	<b>28</b>
<b>12</b>	Coopération entre les systèmes non enzymatiques et enzymatiques	<b>30</b>
<b>13</b>	Structure chimique des composés phénoliques	<b>31</b>
<b>14</b>	Squelette de base des flavonoïdes	<b>34</b>
<b>15</b>	a) Classification et b) numérotation des polyphénols flavonoïdes	<b>37</b>
<b>16</b>	Les polyphénols et leurs propriétés biologiques	<b>39</b>

<b>17</b>	Récupération des espèces réactives de l'oxygène (R •) par les flavonoïdes	<b>40</b>
<b>18</b>	Sites actifs responsables des complexes métal-flavonoïdes	<b>41</b>
<b>19</b>	Résumé des relations structure-activité antioxydante	<b>42</b>
<b>20</b>	Schéma des différents aspects du calice lors de la nécrose papillaire.	<b>45</b>
<b>21</b>	Pathogenèse de la nécrose tubulaire aiguë	<b>46</b>
<b>22</b>	Modifications structurelles des tubules proximaux lors d'une IRA ischémique, comprenant la perte de polarité, la perte de la bordure en brosse et la redistribution des intégrines et des Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase à la surface apicale.	<b>47</b>
<b>23</b>	Les mitochondries sont une cible importante du métabolite réactif paracétamol	<b>51</b>
<b>24</b>	Lésions moléculaires induit par le métabolite du paracétamol (figure modifier).	<b>52</b>
<b>25</b>	L'inhibition des voies qui conduits à la nécrose par les flavonoïdes (figure modifier).	<b>55</b>

## Liste des tableaux :

<b>N° de tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>N° de page</b>
<b>1</b>	Différents types des espèces réactives	<b>20</b>
<b>2</b>	Principaux rôles physiologiques des radicaux libres et ces dérivés	<b>24</b>

### Introduction

Le rein est un organe important dans le cheminement des substances toxiques. Sa fonction majeure consiste à filtrer le sang, en dégageant toute substance nocive et en conservant les molécules essentielles (1). Il exerce plusieurs d'autres fonctions vitales (Régulation de la pression sanguine et du volume extracellulaire, le maintien de la balance acidobasique et électrolytique) qui sont intimement liés à son rôle dans le maintien de l'homéostasie intérieure, permettant de protéger les cellules vis-à-vis des conséquences des variations environnementales de l'organisme (2). Il y a des facteurs de risque de l'atteinte rénale qui sont l'utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques, une déshydratation liée aux vomissements, un surdosage chronique en paracétamol (3).

Le rein particulièrement exposé à la toxicité des xénobiotiques puisqu'il est très irrigué (4). Les néphropathies médicamenteuses sont généralement des atteintes rénales aiguës qui ne persistent que le temps du traitement. Cependant, certaines évoluent vers l'atteinte rénale chronique et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale (2).

Parmi les médicaments qui conduisent à l'insuffisance rénale le paracétamol est un analgésique et antipyrétique, ce qui s'est principalement produit dans les reins par diverses enzymes et Les métabolites inactifs et réactifs (NAPQI) qui sont cytotoxiques sont stimulés par les enzymes du cytochrome P450 (5).

Avec une dose thérapeutique, le NAPQI est rapidement détoxifié par le glutathion, Le métabolite inactif est excrété dans l'urine, tandis qu'en cas de surdosage, Augmentation et vitesse de production de NAPQI qui dépassent la capacité du système antioxydant le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines dans les cellules rénales, causant des dommages la cellule provoque une nécrose des cellules rénales (6).

Le paracétamol pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les anions super oxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle rénale (7).

## Introduction

---

Plusieurs agents et stratégies utilisant différents mécanismes ont été essayés pour réduire la néphrotoxicité induite par paracétamol (8). Ceux-ci étaient principalement axés sur l'utilisation de divers antioxydants, extraits de plantes médicinales ou d'autres agents ayant des propriétés antioxydants comme des polyphénols (9).

Les polyphénols possèdent un large éventail d'activités biologiques in vitro (antibactériennes, anti-cancérogène, anti-inflammatoire, antioxydant etc....) liées à leur caractère réducteur et à leur affinité pour les protéines et les ions métalliques. Les polyphénols présentant ainsi des propriétés antioxydants bien établies et en lien avec l'inhibition de l'oxydation aussi bien dans le domaine alimentaire (oxydation des lipides) que physiologique (stress oxydant) (10).

Dans ce manuscrit nous nous somme intéressée de savoir quelle est l'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis la nécrose rénale induite par le paracetamol.



## I. Anatomie rénale et néphrotoxicité

### 1. Anatomie rénale :

#### ❖ L'appareil urinaire :

L'appareil urinaire est un ensemble d'organes composé de deux reins, deux uretères, une vessie et un urètre. Il assure l'épuration du sang ainsi que la production et l'élimination de l'urine(11).

#### ❖ Les reins :

Les reins humains sont deux organes de couleur brun-rouge (12), ils sont pairs en forme d'haricot situés à la partie postérieure de la cavité abdominales (13). Le rein droit est plus bas que le gauche, poussé vers le bas par le foie (14).

Chacun des 2 reins pèse entre 130 à 150 grammes et mesure environ 10\_12 cm de long, 5\_7cm de large et 3\_4 cm d'épaisseur (15). Chaque rein présente des surfaces antérieure et postérieure qui sont délimitées l'une de l'autre par des bordures latérales et médiales (14).

### 1.1. Les voies urinaires :

Les voies urinaires sont constituées par l'ensemble des conduits que l'urine traverse depuis les reins jusqu'au milieu extérieur. Il comprend donc : les calices, le bassinet, les uretères, la vessie et, L'urètre (16).

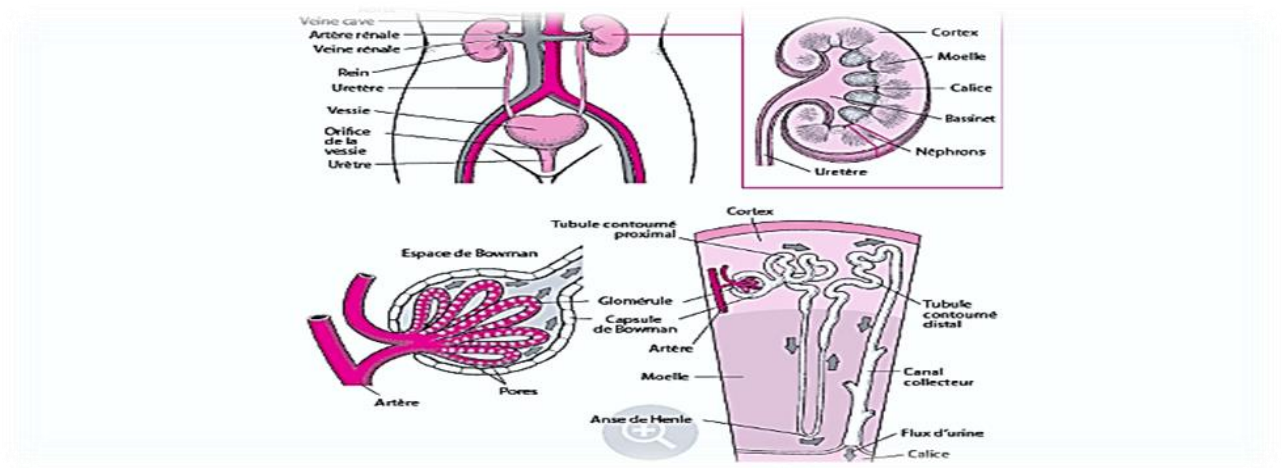


Figure 01 : les voies urinaires (17)

### 1.1.1. Les calices :

Le tube qui termine chaque néphron, appelé tube collecteur, s'abouche au centre du rein sur une zone saillante appelée pyramide de Malpighi. Il existe de 6 à 10 pyramides. Le sommet de chaque pyramide est coiffé par le début de la voie excrétrice qui s'insère à son pourtour et forme le petit calice, tube creux recueillant l'urine émise par la pyramide (16).

### 1.1.2. Le bassinot :

Située au milieu du bord interne de chaque rein (18), Il est formé de calices majeurs et mineurs qui reçoivent l'urine et permettent son acheminement vers la vessie via l'uretère (19).

### 1.1.3. Les uretères :

Sont deux canaux dont chacune mesure entre 25 et 30 cm de long (20). Chaque uretère descend derrière le péritoine, du hile rénal jusqu'à la paroi postérieure de la vessie, où il entre obliquement. L'extrémité supérieure de chaque urètre est prolongement du pelvis rénal, et muqueuse est en continuité avec celles du pelvis rénal et de la vessie. Les uretères sont essentiellement des conduits qui transportent l'urine des reins à la vessie (21).

### 1.1.4. La vessie :

Est un réservoir musculo-membraneux dans lequel s'accumule l'urine entre deux mictions. Elle se situe entre les uretères et l'urètre la contraction de la vessie cause l'évacuation de l'urine vers l'extérieur par un autre conduit, l'urètre (18).

### 1.1.5. L'urètre :

L'urètre est le conduit qui achemine l'urine de la vessie vers l'extérieur, son aspect est différent dans les deux sexes (22).

**-Chez l'homme :** Il présente deux parties principales :

-L'urètre postérieur qui comprend deux segments ; il s'agit de l'urètre prostatique et l'urètre membraneux.

-L'urètre antérieur ou spongieux qui fait suite à l'urètre membraneux.

**-Chez la femme :** Fait suite au col de la vessie, c'est un court canal oblique en bas et en avant, parallèle au vagin. Il se termine par un méat au niveau de la vulve (23)

### 1.2. Structure macroscopique du rein :

#### 1.2.1. Structure externe :

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

##### a) Le fascia rénal :

Membrane fibreuse qui enveloppe la structure rénale. C'est un tissu conjonctif dense, et très riche en fibres de collagène qui constitue une sorte de gaine. Le fascia rénal permet de fixer les reins aux organes adjacents de la cavité abdominale (24).

##### b) La capsule adipeuse :

Couche moyenne c'est une couche moue qui constitue de graisse de réserve qui entoure le rein et la glande surrénale. Elle forme ce qui est appelée la loge rénale. Elle maintient le rein en place (25).

##### c) La capsule rénale :

Considérée comme la limite externe du rein. C'est une condensation de tissu conjonctif qui entoure le parenchyme rénal (24).

#### 1.2.2. Structure interne :

##### a) Cortex rénal :

Le cortex rénal est rempli de tubules alvéolés distaux de néphrons. Ici, des groupes d'entre eux fusionnent ensemble pour former des canaux collecteurs passant dans la médullaire rénale. Les canaux collecteurs se combinent en de plus grands tubes appelés canaux papillaires. Le cortex rénal plonge dans les pyramides rénales adjacentes pour former des colonnes rénales de Bertin (15).

##### b) Médullaire rénale (pyramide) :

La médullaire rénale est composée de masses triangulaires de tissus appelées pyramides rénales. Leurs bases sont dirigées vers la surface convexe du rein et les apex de plusieurs de ces pyramides s'ouvrent ensemble en une papille rénale qui

porte les ouvertures des canaux collecteurs. La papille rénale se projette dans un calice mineur (15).

### c) Le sinus rénal :

Le sinus du rein est un espace anatomique particulier par sa situation et les éléments très divers qui le composent. Il entre en rapport direct avec le parenchyme rénal et la voie excrétrice et se trouve en continuité avec le rétropéritoine (26)

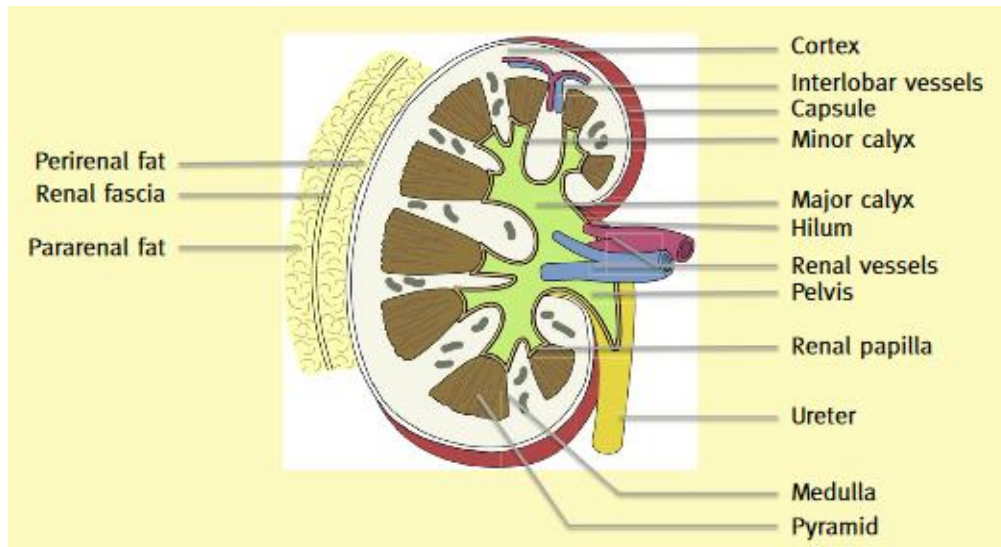


Figure 02 : Section coronale du rein droit (15).

### 1.3. La structure microscopique du rein :

#### 1.3.1. Le néphron :

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein (27) (28) (29). Chaque rein comprend environ un million de néphrons (30). Chaque néphron est formé par des structures hautement différenciées qui assurent 3 processus fondamentaux : filtration, réabsorption et sécrétion (31). Il comprend un corpuscule de Malpighi, un tube contourné proximal, une anse de Henlé avec ses branches descendantes et ascendantes, un tube contourné distale et un tube collecteur (32).

### 1.3.1.1. Le corpuscule rénal :

Le corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi est situé dans la zone corticale du rein. Chacun des corpuscules se présente sous la forme d'une petite vésicule sphérique formée d'une capsule appelée capsule de Bowmann et d'un glomérule. Entre les deux parois se trouve la chambre glomérulaire (ou espace de Bowmann) contenant l'urine primitive (ultrafiltrats) (33).

### 1.3.1.2. Système tubulaire :

Le système tubulaire est une succession de tubes qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Ce système est divisé en plusieurs parties (Figure 03) constituées sur la base de différents histologique et fonctionnelles (34) (35).

#### A. Tube proximal :

Se compose du tube contourné proximal et de la branche descendante large de l'anse de Henlé. Ce segment est le plus large et le plus long qui chemine uniquement au sein du cortex (32). Le tube contourné proximal est le siège de la réabsorption des molécules de bas poids moléculaire et d'une partie des électrolytes (36). Environ 70% de l'ultrafiltrat glomérulaire est réabsorbé par le tubule proximal (31).

#### B. L'anse de Henlé :

Responsable du processus fondamental de concentration des urines. Le segment descendant est perméable à l'eau mais sa perméabilité à l'urée et au chlore étant moindre, une urine hyperstomique est présente au niveau de l'anse de Henlé. Le segment ascendant est imperméable à l'eau mais les ions sodium et chlorure sont réabsorbés vers le milieu interstitiel, créant ainsi une urine hyposmotique à la sortie de cette partie du néphron (32).

#### C. Tube distale :

Il comprend le tube contourné distal et la branche ascendante large de l'anse de Henlé (32). La réabsorption des ions sodium du liquide tubulaire à lieu à cet endroit sous contrôle de l'aldostérone (37).



**D. Tube collecteur :** Le tube collecteur draine lui plusieurs néphrons. Il traverse une partie du cortex puis plonge dans la médullaire (32). Il permet le retour de l'eau tubulaire vers le milieu intérieur, grâce au gradient cortico-papillaire (38).

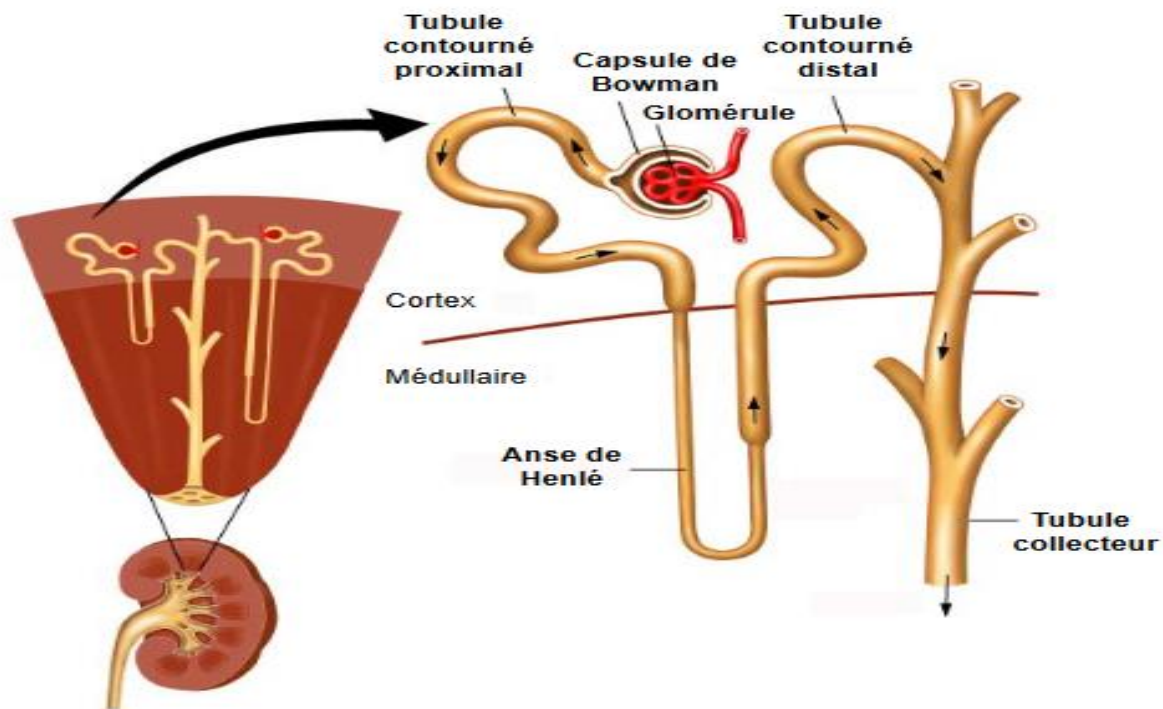


Figure 03 : Structure du néphron (28)

### 1.4. La fonction de rein :

Cet organe possède deux grandes fonctions urinaires et endocrines :

#### 1.4.1. La fonction urinaire permet :

- ❖ L'élimination des déchets métaboliques et un maintien de l'équilibre hydro électrolytique.
- ❖ Un maintien de l'équilibre des fluides interstitiels.
- ❖ Un maintien de l'équilibre acido-basique.

#### 1.4.2. La fonction endocrine permet :

- ❖ Une régulation de la volémie et de la pression artérielle avec la sécrétion de rénine et l'activation de système rénine-angiotensine-aldostérone.
- ❖ Le métabolisme de la vitamine D.
- ❖ La sécrétion de prostaglandines.

- ❖ La régulation de l'érythropoïèse. (39) (38) (40) (41).

### 1.5. La fonction du néphron :

Il existe trois fonctions principales du néphron qui sont les processus de base de la formation de l'urine sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (42)

#### 1.5.1. Filtration glomérulaire :

C'est un processus passif et non sélectif au cours duquel les liquides et les solutés sont poussés à travers une membrane par la pression hydrostatique (43). Environ 1/5 du plasma est filtré par le glomérule. Ainsi, le filtre glomérulaire laisse passer toutes les substances dissoutes dans le plasma qui ont un poids moléculaire  $\approx 15000$  Dalton. Les substances ayant un poids moléculaire  $\approx 80000$  Dalton ne sont normalement pas filtrables (par exemple la globuline) (44).

#### 1.5.2. Réabsorption tubulaire :

Après filtration, l'eau et plusieurs substances sont soumises à réabsorption tubulaire (44). Comme le volume sanguin total passe dans les tubules rénaux toutes les 45 minutes environ, le plasma serait complètement éliminé sous forme d'urine en moins d'une heure si le gros du filtrat glomérulaire pas récupéré et renvoyer dans le sang par les tubules rénaux. Cette récupération, réabsorption tubulaire, est un mécanisme de transport transépithélial qui débute aussitôt que le filtrat pénètre dans les tubules contournés proximaux (43).

#### 1.5.3. La sécrétion tubulaire :

La sécrétion tubulaire (en quelque sorte l'inverse de la réabsorption) en est un autre. Les substances telles que les ions  $H^+$ , les ions  $K^+$ , la créatinine, les ions ammonium et certains acides organiques passent des capillaires péri-tubulaires au filtrat en traversant les cellules tubulaires ou passent directement des cellules tubulaires au filtrat. Par conséquent, l'urine est composée à la fois de substances filtrées et de substances sécrétées. La sécrétion tubulaire a pour fonction :

- d'éliminer des substances qui ne se trouve pas déjà dans le filtrat, et notamment certains médicaments comme la pénicilline et le phénobarbital ;

- d'éliminer les substances nuisibles qui ont été réabsorbées passivement, tels l'urée et l'acide urique

- De débarrasser l'organisme des ions  $K^+$  en excès ;

- De régler le pH sanguin (43).

### 2. La néphrotoxicité :

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (45). Le mécanisme de toxicité le plus courant est la nécrose tubulaire aiguë (46).

#### 2.1. La néphrotoxicité par des agents (Etiologiques) :

Les diverses néphrotoxines qui peuvent induire la néphrotoxicité sont :

##### 2.1.1. Les produits chimiques :

###### a) Tétrachlorure de carbone :

Le tétrachlorure de carbone est un alcane poly halogéné de formule brut :  $CCl_4$  (47). S'accumule dans les tissus riches en graisses, comme le tissu adipeux, le foie et la moelle osseuse (48). Les principaux effets de l'exposition aiguë sont la dépression du système nerveux central et des lésions rénales (49). L'atteinte rénale est prédominante sous forme d'une tubulopathie aiguë, souvent de type anurique réversible en 3 à 15 jours (47).

###### b) Le paraquat :

La néphrotoxicité du puissant herbicide, le paraquat (dichlorure de 1,1'-diméthyl-4,4' bipyridinium), après ingestion est connue depuis plus de 30 ans lorsque son effet sur la fonction rénale a été décrit pour la première fois. Un dysfonctionnement des cellules tubulaires proximales avec augmentation de l'excrétion fractionnée du sodium, du phosphore et de l'acide urique ainsi qu'une acidurie et une glycosurie marquée ont été documentés dans des rapports de cas mortels (50).

Les résultats histopathologiques des études animales avec empoisonnement au paraquat sont dose-dépendants, avec des lésions des cellules tubulaires proximales et distales frappantes montrant une nécrose de la coagulation avec perte de cellules tubulaires (51).

Les principaux organes lésés par le paraquat sont les reins et les poumons et le mécanisme physiopathologique de la toxicité du paraquat a été établi sur son cycle redox avec la production d'espèces réactives de l'oxygène et les lésions de stress oxydatif (52).

### 2.1.2. Les substances médicamenteuses :

De nombreuses substances médicamenteuses sont connues pour leurs effets Néphrotoxiques. Les mécanismes physiopathologiques de ces médicaments sur le rein sont Variables et chacun d'eux peut altérer des fonctions et/ou des structures du rein par un ou des Processus qui lui sont propres (31).

#### a) **Gentamicine :**

La gentamicine (GM) est un antibiotique bactéricide, appartient à la famille des aminosides. Le principe actif est un complexe formé d'oligosaccharides, dont le noyau est la désoxystreptamine, obtenu par fermentation d'actinomycètes monosporés du genre Micromonospora. La gentamicine est un mélange formé de trois composants majeurs (C1, C1a et C2) ayant sensiblement la même activité (53) (54).

#### **Néphrotoxicité de la gentamicine :**

La gentamicine est le plus néphrotoxique des aminosides (55). Il a été estimé qu'entre 6 et 26% des patients traités par la gentamycine développent une insuffisance rénale (56). Plusieurs études, in-vitro et in-vivo, ont montré que les espèces réactives d'oxygène y compris l'anion superoxyde et le radical hydroxylesont impliqués dans la néphrotoxicité induite par la gentamicine (57).

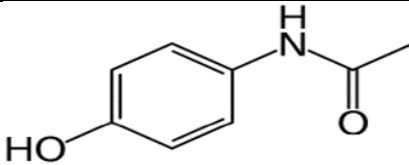
### b) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'utilisation prolongée ou régulière de ces médicaments majore le risque de néphrotoxicité. Les sujets âgés sont à haut risque de néphrotoxicité des AINS du fait des modifications physiopathologiques rénales liées au vieillissement (58). Les AINS sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines rénales. On distingue différentes affections rénales résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et d'autres liées à une toxicité propre des AINS. On peut alors rencontrer des insuffisances rénales aiguës (IRA), une nécrose papillaire aiguë, une rétention hydrosodée, un syndrome néphrotique ou une néphrite interstitielle (38). L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine par les AINS entraîne une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (59). Parmi ces AINS on a le paracétamol.

### 2.2. Paracétamol :

Le paracétamol est la substance active la plus impliquée dans les intoxications médicamenteuses (60). Il est l'un des médicaments antalgiques et antipyrétiques le plus couramment utilisé en vente libre avec l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (61). La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard (62).

#### a) Les caractéristiques du paracétamol :

<b>Nom chimique</b>	N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP) (63 ; 64 ; 65).
<b>Structure chimique</b>	 (66)
<b>Formule brute</b>	La formule brute du paracétamol est C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (67 ; 68)
<b>Dénomination</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Le paracétamol est aussi nommé :</li><li>• Acétaminophène</li><li>• Para-acétaminophénol</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hydroxy-4-acétanilide (67).</li></ul>
<b>La classe chimique</b>	Le paracétamol appartient à la classe des dérivés de l'aniline, De celle-ci dérivent l'acétanilide, le paracétamol et la phénacétine (69).
<b>Propriété physico-chimique</b>	<p>Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre Cristalline blanche, inodore, de saveur amère.</p> <p>La solubilité dans l'eau à 20°C est de 1.2g pour 100ml Ce qui limite la quantité dans les préparations en sirops où Dans les comprimés effervescents.</p> <p>Sa liposolubilité est relativement faible : cela explique Que le paracétamol ne soit pas retenu par les graisses de l'organisme.</p> <p>Le paracétamol est un acide faible (69).</p>
<b>La classe thérapeutique</b>	Il est répertorié dans la classe des antalgiques, antipyrétiques (70 ; 71), et anticoagulants (72).
<b>La synthèse</b>	Le paracétamol est d'origine synthétique. Il peut être Obtenu par l'acylation (Figure) du para-amino-phénol, par L'action d'anhydride acétique à 100 °C (73 ;74)

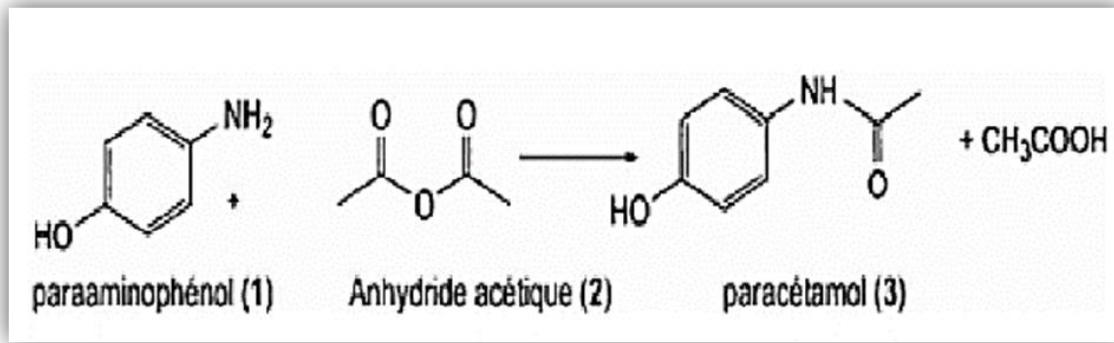


Figure 04 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol (68).

**b) Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol :**

On peut considérer la pharmacocinétique comme l'étude du devenir du paracétamol dans l'organisme.

**1) Absorption :**

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide, Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes (comprimé, gélule et poudre) après ingestion et, en médiane, 15 minutes (comprimé effervescent) après ingestion. Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration (75).

**2) Distribution :**

Le paracétamol diffuse rapidement et très largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme. Il est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine, mais cette liaison augmente en cas de surdosage (76 ; 77 ; 78).

**3) Métabolisme du paracétamol :**

Le paracétamol est essentiellement métabolisé dans le foie et dans un moindre degré dans les reins et dans l'intestin (79).

Trois voies de métabolisation sont impliquées à savoir la glycuco-conjugaison et la sulfo-conjugaison (métabolisme de phase II) qui conduisent à des métabolites inactifs et éliminés dans l'urine et l'oxydation par le cytochrome P450 (métabolisme

de phase I) aboutissant à la formation de N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) (80).

- **La glycu-ro-conjugaison**

La glucuronidation est catalysée par les enzymes UDPglucuronosyl transférases (UGTs) et représente 50 à 70% du métabolisme après l'administration d'une dose thérapeutique chez l'Homme, les UGTs permettent le transfert de l'acide UDPglucuronique sur le N-hydroxyparacétamol pour obtenir un paracétamol-O-glucuronide (81).

- **La sulfo-conjugaison**

Représente 25 à 35% du métabolisme et est catalysée par les enzymes sulfotransférases (SULT) (82).

Elle est partiellement régie par la disponibilité de sulfate inorganique, qui est le facteur limitant dans la formation du cofacteur de sulfatation, 13'-phosphoadénosine-5'phosphosulfate, l'autre facteur limitant est l'activité de la sulfotransférase (81).

- **L'oxydation par le cytochrome P450**

Représente 5-15% du métabolisme (82) et est effectuée principalement par les cytochromes P450 2E1, 1A2, 3A4, 2A6, et aboutit à un métabolite réactif, le NAPQI ; à des doses thérapeutiques, ce métabolite cytotoxique est rapidement détoxifié en se conjuguant au glutathion et devient un métabolite inactif éliminé dans les urines, conjugué à l'acide mercapturique et à la cystéine (83).

A des doses plus élevées (supérieures à 4 g / jour), la voie de sulfatation devient saturée, alors qu'il y a augmentation de glucuronidation et d'oxydation, et une quantité plus faible du paracétamol est excrétée sous forme inchangée (81).

#### 4) **Élimination du paracétamol :**

L'élimination se fait principalement dans l'urine. 90 % de la dose ingérée est éliminée par les reins dans les 24 heures suivant l'ingestion, principalement sous la forme de conjugués glucuronide (47 à 62 %) et sulfates (25 à 36 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée (84).

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée **(63)**.

### c) Mécanisme d'action du paracétamol :

Le paracétamol est une substance active qui lutte contre les fièvres (antipyrétique) et contre la douleur (antalgique). Le mécanisme d'action des paracétamols dans le traitement de la douleur demeure incertain et plusieurs hypothèses ont été avancées **(85)**.

- **Activité inhibitrice sur les cyclooxygénases (COX)**

La 1ère hypothèse évoquée est que paracétamol agirait en inhibant les COX périphériques, un mécanisme similaire à celui de l'aspirine **(86)**.

Les COX ou encore PGHS (Prostaglandine H<sub>2</sub> synthétase) sont les enzymes essentielles pour la synthèse des prostaglandines (PG), médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) qui jouent un rôle central dans l'inflammation, la fièvre et la douleur **(87)**.

Plusieurs études ont démontré que le paracétamol était capable d'inhiber la génération de la COX 2 dans le système nerveux central (SNC) **(88 ; 89 ; 90)**.

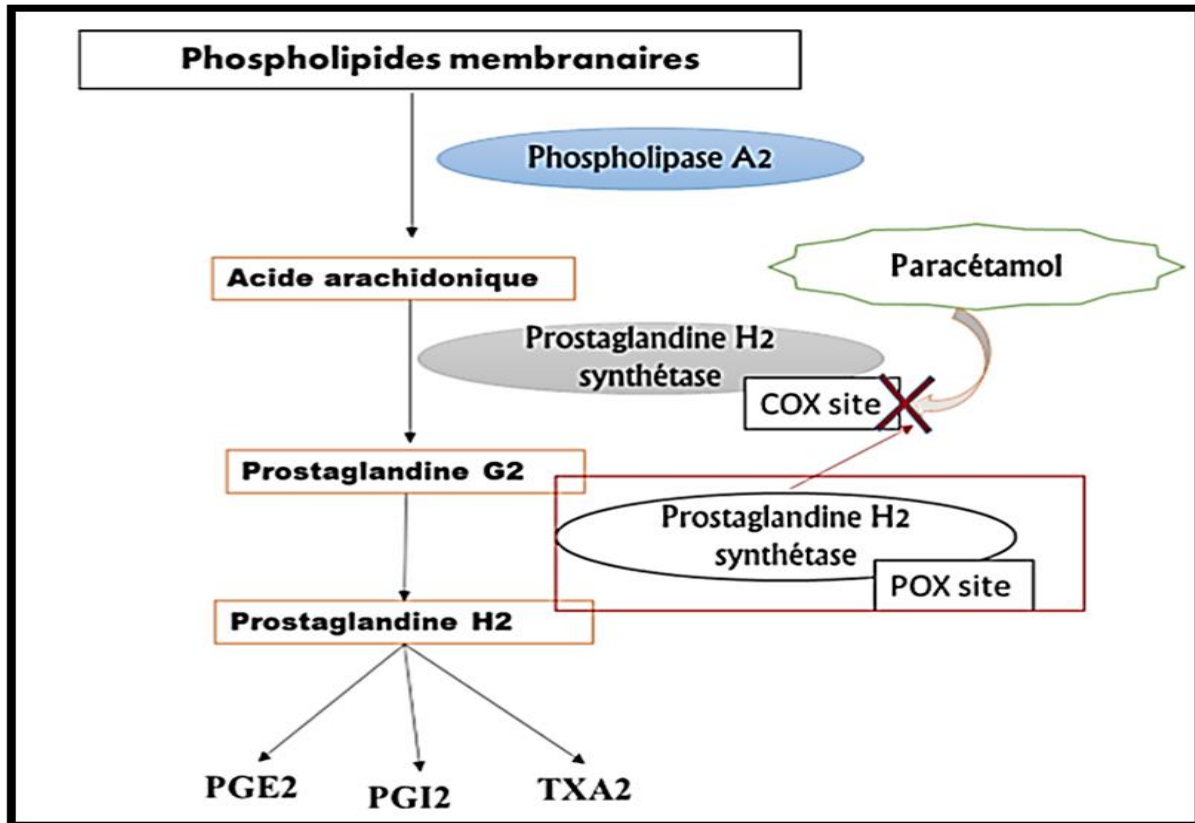
L'inhibition des COX par le paracétamol s'effectue via un de ses nouveaux métabolites le N-arachidonoylphénolamine (AM404) **(100)**, ce métabolite inhibe la production de la PGE2 (prostaglandine E2) par les microglies activées **(101)**.

La PGE2 est l'un des plus connus et des plus étudiés des PG, elle est produite par de nombreuses cellules notamment les fibroblastes et les macrophages et certains types de cellules malignes, elle exerce son action en se liant à l'un (ou une combinaison) de ses quatre sous-types de récepteurs EP1, EP2, EP3 et EP4 **(102)**.

La PGE2 module de nombreux processus physiologiques et peut également moduler le processus nociceptif par son influence sur les voies sérotoninergiques descendantes via son récepteur EP3 **(103)**.

Le paracétamol inhibe la production des PG en agissant sur la fonction peroxydase de COX-1 et COX-2 bien que, l'effet majeur est souvent sur la COX-2 **(89 ; 104)**.

Cette inhibition ne serait possible qu'en présence d'une faible concentration de peroxydes et de l'AA (105 ; 106 ; 107) et c'est pour cela que le paracétamol n'a pas une bonne activité anti inflammatoire (105).



**Figure 05 : Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des PG (108).**

L'hypothèse la plus retenue aujourd'hui implique une interaction avec le système sérotoninergique au niveau du système nerveux central. Les différentes étapes de l'action analgésique de l'acétaminophène (Figure 06) sont :

- L'acétaminophène est déacétylé en p-aminophénol par le foie.
- Le p-aminophénol dans le cerveau est biotransformé par la Fatty Acide Amide Hydrolase (FAAH) en AM404.
- L'AM404 peut alors renforcer l'activité des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau central ainsi que des récepteurs TRPV1.
- Cela renforce également l'activité de la voie sérotoninergique descendante inhibitrice, pour inhiber la transmission de l'information douloureuse (85).

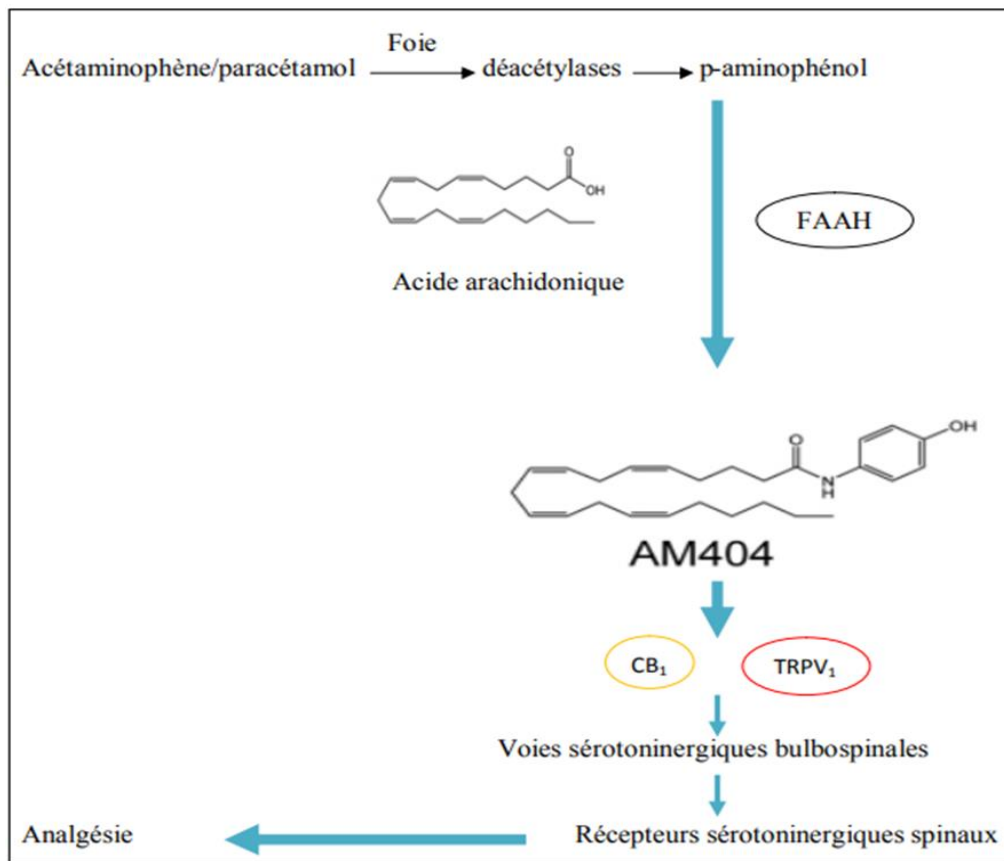


Figure 06 : Mécanisme d'action du paracétamol (85).

d) Toxicité du paracétamol :

Le paracétamol est un médicament sûr à des doses thérapeutiques, avec une marge thérapeutique très large, cependant à partir de 7,5g chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant, il devient toxique, mais le risque de conséquences sévères est faible en dessous de 10g (105 ; 80 ; 65).

La grossesse, le jeûne prolongé, l'alcoolisme chronique et la consommation chronique d'isoniazide augmentent le risque de toxicité du paracétamol (80), les organes les plus touchés sont le foie et les reins (65).

- En cas de surdosage, de plus grandes quantités de paracétamol sont métabolisées par oxydation en NAPQI car d'autres voies de conjugaison sont saturées. En conséquence, les réserves de glutathion hépatique s'épuisent et le foie est incapable de détoxifier NAPQI, qui peut alors se lier à enzymes cellulaires clés. Il en résulte un stress oxydatif, des lésions mitochondriales (109), la mort des cellules rénaux par nécrose (110).

### II. Stress oxydatif :

"Le stress" est un terme général qui a été d'abord employé dans un contexte biologique par l'endocrinologue Hans Selye en 1936, pour décrire la réponse physiologique inadéquate d'un organisme. (111).

Le stress oxydatif dénommé également stress oxydants, résulte d'un déséquilibre de la balance "pro-oxydants - antioxydants " C'est une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des espèces radicalaire toxiques (112 ; 113 ; 114). Ce déséquilibre endommage des macromolécules, des cellules, des tissus, des organes et l'organisme dans l'ensemble. Une fois qu'il y a des dégâts à ces macromolécules, leurs fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire sont changées aboutissant à la manifestation de beaucoup de maladies (115).

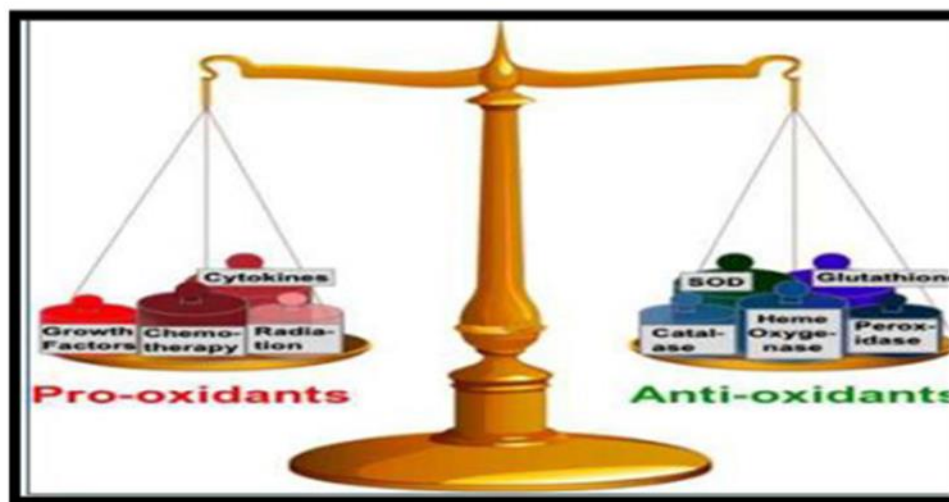


Figure 07 : La balance oxydants/anti-oxydants en équilibre. (116)

#### 1. Pro-oxydants :

Les espèces pro-oxydantes, en particulier les radicaux libres oxygène, sont naturellement générées au cours du métabolisme cellulaire, soit sous forme de produits biologiques de nombreuses enzymes, soit à la suite du métabolisme intracellulaire de composés étrangers, et par rayonnement ionisant (117).

### 1.1. Les radicaux libres :

Un radical libre (RL) est une espèce chimique possédant, sur sa couche externe, un ou plusieurs électrons célibataires, cet électron lui confère une certaine instabilité et haute réactivité (demi-vie courte) (118).

Les ROS et les NOS sont considérés comme des produits réactifs, qui ont la capacité pour faire le don d'électrons ( $e^-$ ) aux macromolécules (119). Tels que l'ADN, les protéines et les lipides, entraînant une réduction de molécules et des enzymes protectrices, la mort cellulaire (120 ; 121).

Les radicaux libres qui proviennent de l' $O_2$  sont appelés espèces réactives oxygénés (ROS) incluant essentiellement l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ). Les radicaux libres qui sont générés de la réaction de l'oxygène avec l'azote sont appelés espèces réactives azotés (NOS) notamment le monoxyde d'azote ( $NO^\bullet$ ) et le dioxyde de nitrogène ( $NO_2^\bullet$ ) (122 ; 123). Ces ROS et NOS regroupent non seulement des radicaux libres mais également des dérivés non radicalaires qui sont très réactives et peuvent être des précurseurs des radicaux libres, parmi ces dérivés non radicalaires on distingue : l'oxygène singulier ( $1O_2$ ), l'ozone ( $O_3$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), l'acide hypochlorique (HOCl) et le peroxyde d'azote ( $ONOO^-$ ) (124 ; 125).

### 1.2. Les espèces réactives :

Les espèces réactives (ER) se divisent en deux familles : les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (NOS) (126).

**Tableau 1 : Différents types des espèces réactives (127).**

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Anion superoxyde $O_2^-$	Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$
Radical hydroxyle $OH^\bullet$	Acide hypochlorique HOCl
Monoxyde d'azote $NO^\bullet$	Peroxyde d'azote $ONOO^-$
Grande instabilité : stabilisation par réaction avec les constituants cellulaire	Elément de décomposition par la détoxification par les systèmes de défense enzymatiques



### a) Espèces réactives de l'oxygène (ROS) :

L'oxygène ( $O_2$ ) est un élément essentiel pour des processus de la vie en aérobiose. Cependant, environ 5 % ou plus de l' $O_2$  inhalé est converti en espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS présentent un groupe de composés dérivés de la réduction incomplète de l'oxygène moléculaire (128). Les ROS sont des médiateurs importants de la signalisation pendant divers processus biologiques, ils sont produits en réponse à des divers stimuli, y compris des facteurs de croissance, des cytokines et des facteurs chimiotactiques (129).

### b) Espèces réactives de l'azote (NOS) :

Le monoxyde d'azote ( $NO^*$ ), un Nos, est produit de manière endogène à partir de l'arginine, de l'oxygène et du NADPH (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) par plusieurs enzymes d'oxyde nitrique synthase (NOS) en réponse à un certain nombre de stimulus physiologiques. Le  $NO^*$  Est une espèce très réactive, il représente le messenger moléculaire idéal, il est impliqué dans le règlement d'un certain nombre de fonctions y compris la tension artérielle, phagocytes et l'activité antimicrobienne, homéostasie endothéliale et neuronale, adhérence de plaquette et de leucocyte, et l'induction de l'apoptose (130).

### 1.3. Sources des radicaux libres :

Les cellules sont exposées à des ROS ou NOS de sources endogènes ou exogènes.

#### a) Source endogène :

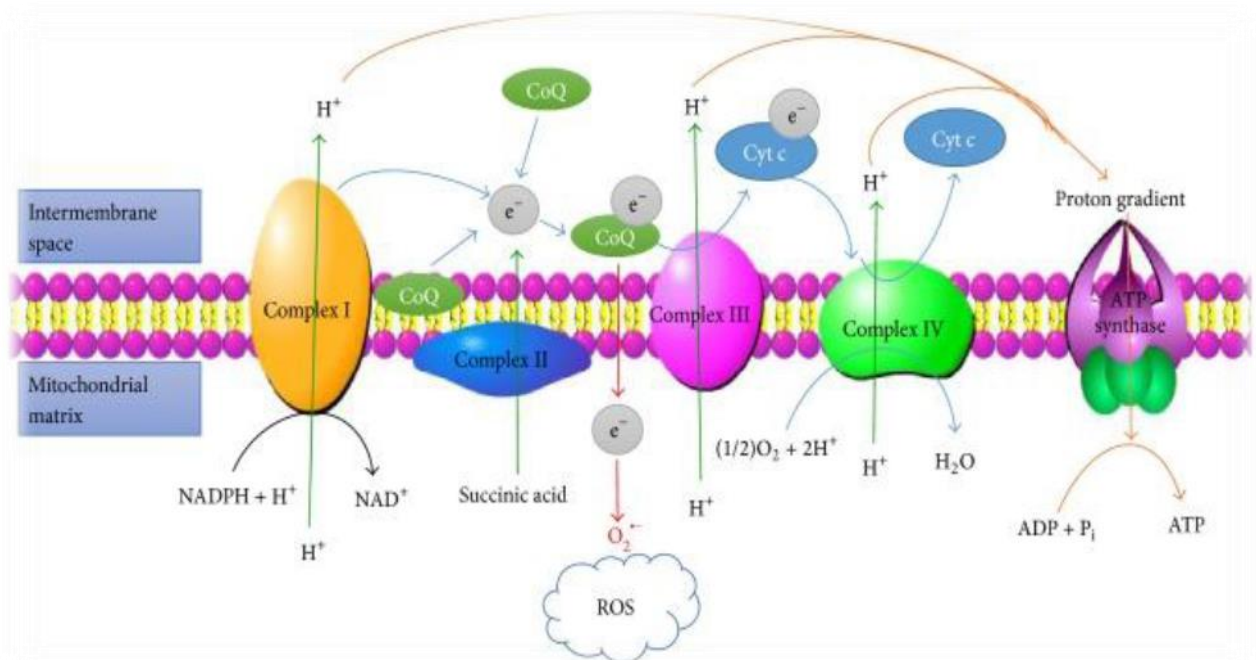
Au niveau des mitochondries, au cours du transfert d'électron dans la chaîne respiratoire, l' $O_2^{\cdot-}$  est produit par réaction de l' $O_2$  avec un radical semi-ubiquinone (131 ; 132).

Pendant la chaîne respiratoire, si le complexe III ne peut pas recevoir des électrons de CoQ10, les électrons seraient acceptés par  $O_2$ , qui pourrait produire les ROS et aboutir au stress oxydatif (133).

Les cellules phagocytaires sont une autre source importante d'oxydants, elles libèrent des produits toxiques, qui incluent le monoxyde d'azote ( $NO^*$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et l'anion super oxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) (134).

La génération de radicaux libres se produit également dans l'apoptose qui est un processus de la mort cellulaire programmée. Elle active le Bcl<sub>2</sub> ; un groupe de protéines qui stimule le Bax, qui cause la fuite de cytochrome c, Ce cyt c se lie à Apaf-1 et forme l'apoptosome. Ceci active la caspase- 9 et finalement, cause la dénaturation de protéines et la phagocytose de la cellule (135).

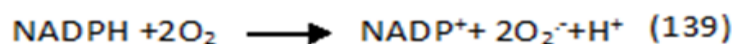
Le système microsomal monooxygénase cytochrome P450-dépendant (MMO) est l'un des principales sources des ROS dans le réticulum endoplasmique, notamment le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (136 ; 137).



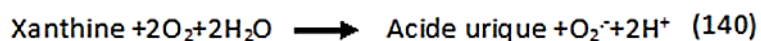
**Figure 08 : Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS (138).**

Les cellules phagocytaires (polynucléaires et macrophages) possèdent une enzyme membranaire, la NADPH oxydase, qui est spécialisée dans la fabrication d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>

- La plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxydes O<sub>2</sub><sup>•-</sup> via une Activité NADPH oxydase membranaire (NOX), elle catalyse la réduction monoélectronique de l'O<sub>2</sub> en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons :



- **La xanthine oxydase (XO)** est une enzyme qui utilise l'oxygène moléculaire comme un accepteur d'électrons en produisant l' $O_2^{\bullet-}$ . Au cours de l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique.



- **Le peroxyosome** est une source importante dans la production cellulaire d' $H_2O_2$ , cet organite contient de nombreuses enzymes générant d' $H_2O_2$  (141). La catalase peroxyosomale utilise  $H_2O_2$  généré par les enzymes de peroxyosome, comme substrat pour réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats, ces enzymes sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie.



- **L'oxyde nitrique synthase (NOS)** est un générateur important du  $NO^{\bullet}$  à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. Le  $NO^{\bullet}$  Permet la production des autres NOS tel que le peroxynitrite  $ONOO^-$  (143).

### b) Source exogène :

Les rayonnements ionisants sont bien connus pour induire la production des RL, l'exposition à des radiations ionisants conduit à la production de ;  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$  et  $ONOO^-$  (144).

Les métaux tels que le fer (Fe), cuivre (Cu), cadmium (Cd), mercure (Hg), nickel (Ni) et Zinc (Zn) ont la capacité de produire les ROS par l'intermédiaire de la réaction de Fenton, comme la production du radical hydroxyle et l' $O_2^{\bullet-}$ . Le Ni (II) et le Fe (III) peut réagir avec  $H_2O_2$  par différents mécanismes pour former des complexes du métal-oxygène (145 ; 146). Différentes expositions de pesticide, y compris des organophosphates, induisent le stress oxydant dû à la génération des RLs, aussi un changement des mécanismes de défense antioxydants (147 ; 148).

La fumée de cigarette (FC) est un mélange complexe et réactif d'environ 5000 produits chimiques produits par la combustion des ingrédients du tabac (149). Elle se compose de deux phases, l'une gazeuse, l'autre solide est constituée de goudrons, qui se caractérisent toutes deux par une concentration très élevée en ROS toxiques (150). Chaque gramme de goudron provenant d'une cigarette contient  $10^{17}$  RL, plus

de 3000 composés aromatiques et de nombreux produits générateurs d'oxydants. La phase gazeuse de la fumée contient  $10^{15}$  radicaux par bouffée ainsi que de nombreux NO (151).

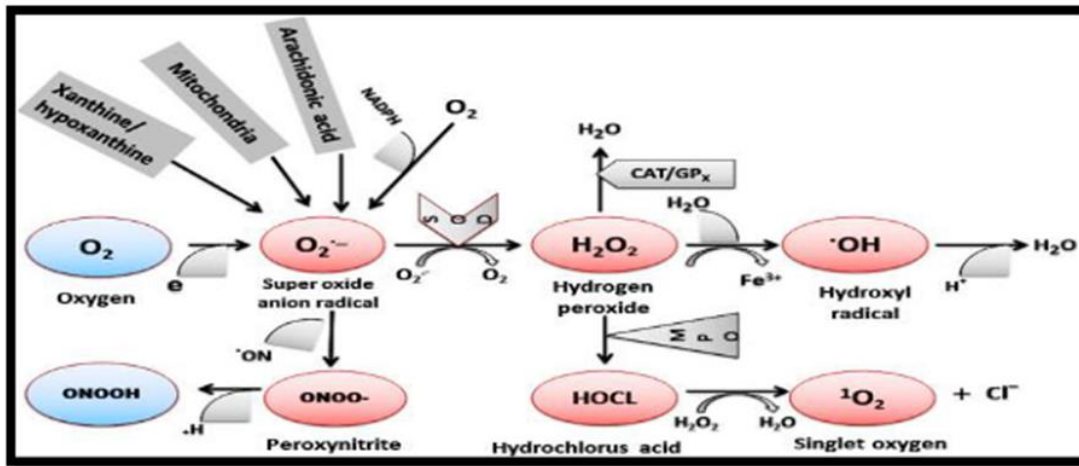


Figure 09 : Les principales sources de génération des radicaux libres (pro-oxydants) et leur catabolisme. (152).

#### 1.4. La physiologiques des radicaux libres :

Les radicaux libres ont les fonctions physiologiques suivantes :

Tableau 2 : Principaux rôles physiologiques des radicaux libres et ces dérivés (153) :

Espèces	Rôles physiques
$O_2^{\bullet -}$ Et dérivées	<p>Transduction du signal.</p> <p>Relaxation du muscle lisse.</p> <p>Activation du facteur nucléaire (NF-<math>\kappa</math>B) responsable de l'expression du gène de l'interleukine 2 (IL<sub>2</sub>).</p> <p>Activation de la protéine kinase C.</p> <p>Amélioration des fonctions</p>

	<p>immunologiques par amplification du signal intracellulaire. Dans les lymphocytes T.</p> <p>Induction de l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.</p> <p>Induction et exécution du phénomène d'apoptose.</p>
<b>NO</b>	<p>Relaxation des muscles lisses.</p> <p>Modulation des fonctions des protéines kinases, phosphodiesterases, et des canaux ioniques.</p> <p>Activation des MAPK des cellules endothéliales et monocytes.</p> <p>Protection contre l'apoptose par inhibition de certaines cascades.</p>

### 1.5. Les pathologies des radicaux libres :

Un dénominateur commun dans la pathogénie de la plupart des maladies chroniques est l'engagement du stress oxydatif, affectant des processus cellulaires différents, comme la prolifération, le métabolisme, la différenciation et la survie (154). Et des organes spécialisés ou les systèmes, notamment les poumons, le foie et les reins, le système nerveux et le système cardio-vasculaire (155). Les différentes pathologies causées par les ROS sont : cancer, diabète, Alzheimer, insuffisant rénal (156).

### 1.6. Conséquences biologiques du stress oxydatif

Lors d'un stress oxydant, les RL non détoxiquées par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN) (157 ; 158).

a) **L'ADN** : est une molécule très sensible à l'attaque par les RL. L'attaque radicalaire peut entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées, mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (159 ; 160).

**b) Les lipides :**

Et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par l' $\text{OH}^\bullet$  qui est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique qui aboutit à la formation de nombreux dérivés toxiques. Parmi ces dérivés, le malondialdéhyde qui a une demi-vie plus longue que celle des RL et qui diffuse facilement. Il peut former des liaisons avec les bases de l'ADN, et il provoque aussi une augmentation croissante de la perméabilité des membranes cellulaires induisant une altération irréversible des propriétés fonctionnelles de la cellule, pouvant aller jusqu'à la lyse complète (161 ; 162).

✚ Peroxydation lipidique se déroule en 3 phases (figure 10) :

1. **L'initiation** : caractérisée par une attaque de l'hydrogène d'un AGPI (LH) par une espèce réactive libérant un radical acide gras ( $\text{L}^\bullet$ ). En présence d' $\text{O}_2$  le radical acide gras ( $\text{L}^\bullet$ ) est transformé en radical peroxy ( $\text{LOO}^\bullet$ ) (163 ; 164).
2. **La propagation** : le radical peroxy ( $\text{LOO}^\bullet$ ) enlève un hydrogène à un nouvel AGPI voisin qui à son tour produira un radical acide gras ( $\text{L}^\bullet$ ) puis un radical peroxy ( $\text{LOO}^\bullet$ ), une réaction en chaîne s'installe, le radical peroxy est donc converti, par arrachement de l'hydrogène de l'AGPI, en hydroperoxyde ( $\text{LOOH}$ ). En présence de métaux de transitions, les hydroperoxydes formés peuvent subir un clivage au niveau des liaisons C-C pour donner naissance à divers produits de décompositions ; le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal représentant les produits les plus toxiques de la peroxydation lipidique (164).
3. **Terminaison** : consiste à terminer la réaction radicalaire soit par la combinaison de deux radicaux peroxy pour former un peroxyde ( $\text{LOOL}$ ) relativement stable, soit par la neutralisation des radicaux libres par des antioxydants notamment les flavonoïdes (125 ; 165).

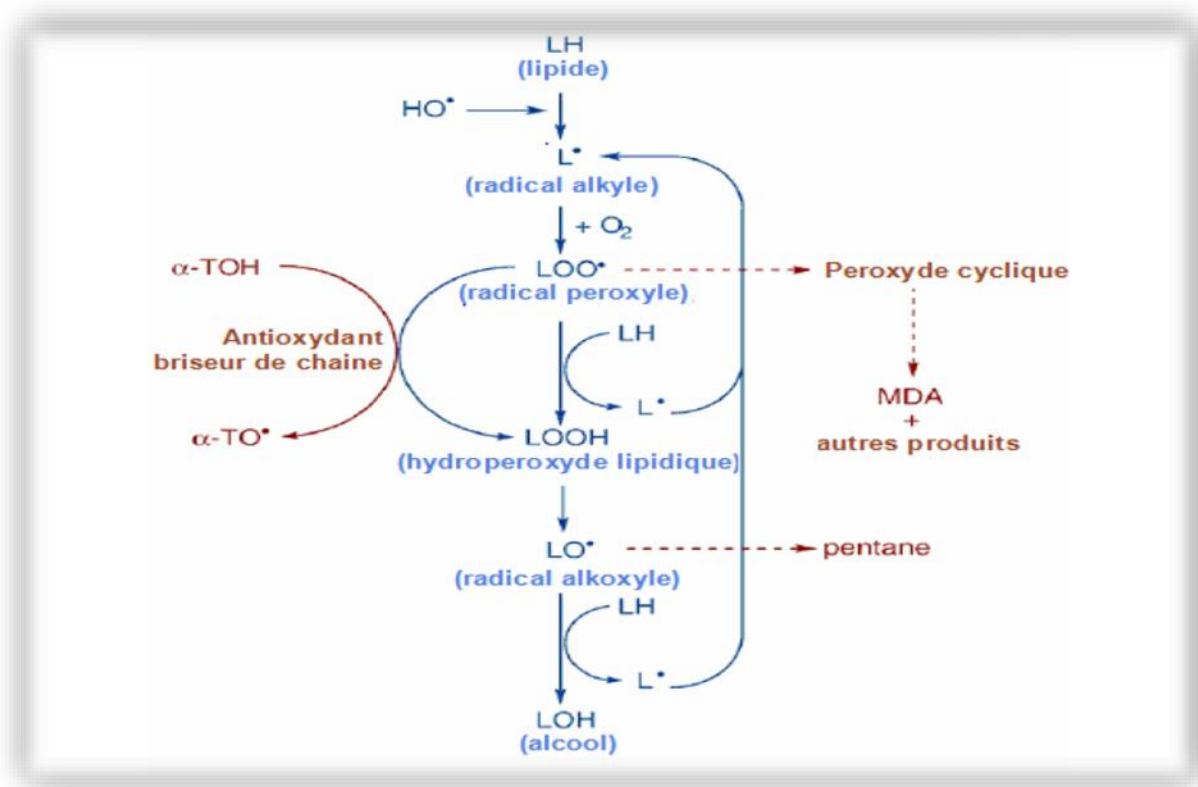


Figure 10 : Les trois étapes de la peroxydation lipidique (166)

**C. Les protéines :** L'oxydation protéique provoque la fragmentation au niveau des résidus d'acides aminés, la formation des réticulations protéine-protéine, et l'oxydation des structures protéiques qui conduit finalement à une perte de fonction (167). Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques tels que le tryptophane, la tyrosine et l'histidine, sur lesquels l' $\text{OH}^\bullet$  s'additionne. L'oxydation par les RL conduit à la formation des ponts disulfures, sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, en modifiant la conformation de la protéine. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques, et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (168 ; 143).

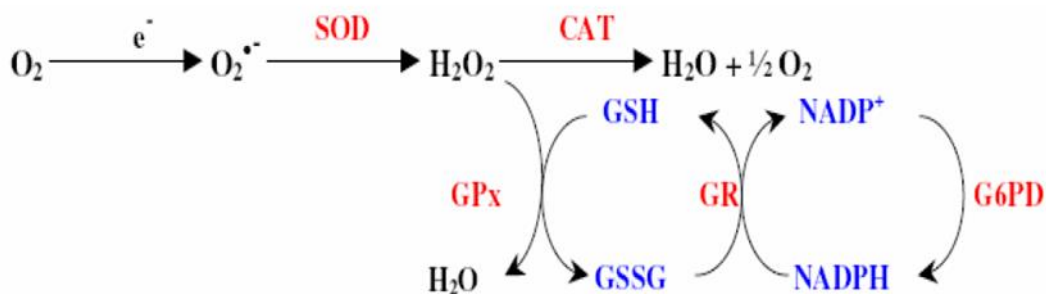
## 2. Les antis oxydants :

Les antioxydants sont des substances qui peuvent protéger les cellules des dégâts causés par des radicaux libres. Les antioxydants interagissent et stabilisent des radicaux libres et peuvent empêcher certains des radicaux libres de dégâts pourrait autrement causer (179).

Les antioxydants existent dans les cellules vivantes, l'un ou l'autre enzymatique ou non-enzymatique comme des boueurs de ROS, pour empêcher les dégâts oxydatifs des membranes biologiques. À côté de ces antioxydants trouvés dans les cellules, les antioxydants naturels existent dans les légumes et la majeure partie d'entre eux incluant la vitamine A, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes (170).

**2.1. Anti oxydants enzymatiques :**

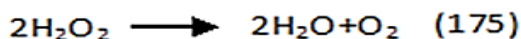
Les enzymes antioxydantes représentent un système très important pour la défense contre l'attaque radicalaire (détoxification enzymatique) et incluent principalement la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx). Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau du  $O_2^{\bullet-}$  et du  $H_2O_2$ , conduisant finalement à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire (Fig. 11) (171 ; 172).



**Figure 11 : Voies de production des espèces réactive et leurs détoxification enzymatique (153).**

**a) La catalase :**

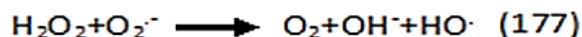
La Catalase (CAT) est une enzyme présente dans les cellules des organismes vivants (173). Elle est considérée comme une enzyme peroxisomale se trouve aussi dans les autres Compartiment cellulaire (174). La catalase catalyse la dismutation d'eau Oxygénée en eau et oxygène.





### b) Le superoxyde dismutase :

La Superoxyde dismutase (SOD) réagit contre les produits toxiques de métabolisme cellulaire, et catalyse la dismutation d' $O_2^{\cdot-}$  en  $H_2O_2$  (176). Cette enzyme associée à des cofacteurs métallique : ions de cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD) c'est une forme cytosolique et nucléaire, manganèse (Mn-SOD) c'est une forme mitochondriale et une forme extracellulaire (EC-SOD) (177).

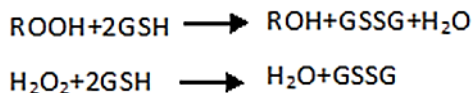


### c) La glutathion peroxydase :

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation d' $H_2O_2$  en  $H_2O$  et  $O_2$  et la réduction de divers hydro peroxydes lipidiques. Lors de cette réaction), deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion disulfure (GSSG) (178).

Le GSSG ainsi produit est à nouveau réduit par le glutathion réductase (GR) utilisant le NADPH comme donneur d'électron (179 ; 180).

Ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries (181).



## 2.2. Antis oxydants non enzymatiques :

Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'espèces réactives de l'oxygène. Certains composés antioxydants comme les oligoéléments (Zn, Cu, etc.), les vitamines E (tocophérol), C (ascorbate), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables (182).

### 2.2.1. La vitamine E (tocophérol) :

Est un antioxydant liposoluble (183) (184), Les quatre isomères de tocophérol,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ , ont une activité antioxydante variable (185). Mais la forme la plus active c'est  $\alpha$ , elle est liposoluble et se fixe à la membrane cellulaire et inhibe la chaîne de

réactions de peroxydation des lipides en capturant un radical lipidique peroxyde ( $\text{LOO}\bullet$ ). Elle devient à son tour un radical moins actif que le  $\text{LOO}\bullet$  et pourra alors être pris en charge par une autre molécule antioxydante (186).

### 2.2.2. La vitamine C (acide ascorbique) :

C'est un antioxydant puissant agit comme un piègeur de ROS pour empêcher, ou au moins atténuer les effets délétères causés par les ROS. Elle agit en synergie avec la vitamine E pour éliminer les radicaux libres et régénère également la forme réduite de la vitamine E (Fig12) (187).

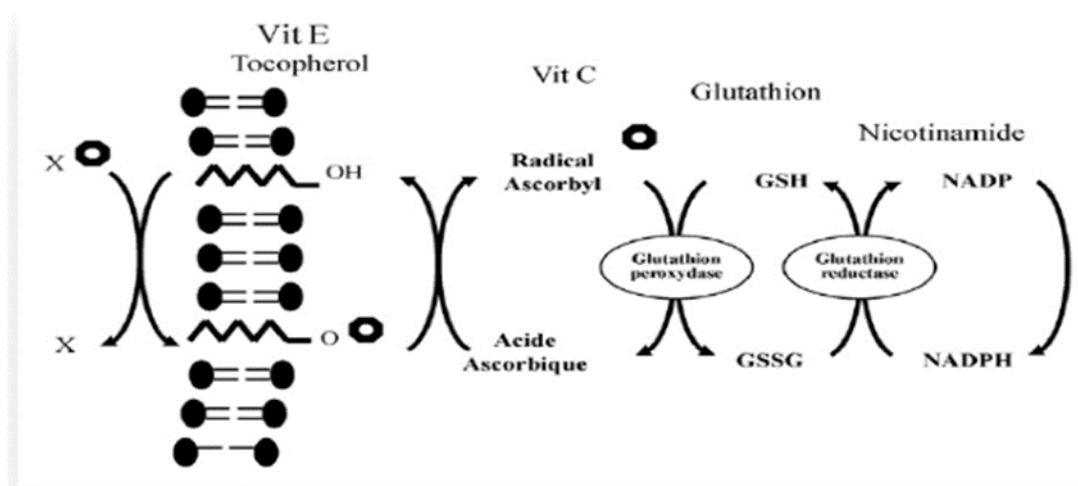


Figure 12 : Coopération entre les systèmes non enzymatiques et enzymatiques (188).

### 2.2.3. Les caroténoïdes :

Ce sont des pigments liposolubles jaunes, orangée à rouge, synthétisés par les plantes et les microorganismes (189). Les caroténoïdes sont capables d'inactiver l' $\text{O}_2$  et les RL en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules ou ions stables (190).

### 2.2.4. Le glutathion (GSH) :

Est un tripeptide permettant la réduction des peroxydes cellulaires grâce à la réaction catalysée par la GPx. Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de deux vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (191).

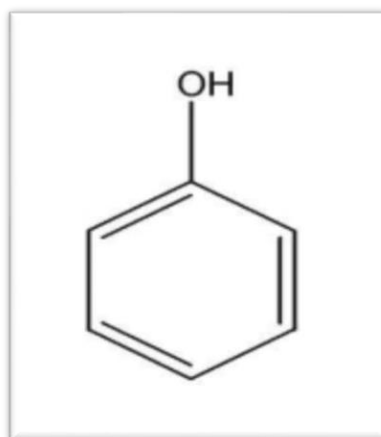
### 2.2.5. Le coenzyme Q10 ou ubiquinol :

Est un transporteur d'électrons présent dans la chaîne oxydative mitochondriale, dans les membranes cellulaires, dans le plasma et dans les lipoprotéines (192). Il est capable de donner des électrons et permet à ce titre une protection des membranes contre la Lipoperoxydation (191).

### 2.2.6. Les polyphénols :

Les polyphénols sont les composés phytochimiques les plus abondants dans l'alimentation humaine avec un potentiel antioxydant (193). Elle est des structures chimiques organiques qui peuvent être trouvées sous des formes naturelles et synthétiques (194).

Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique et groupements hydroxyles et en fonction de leur structure chimique de base structure un noyau aromatique. (195).



**Figure 13 : Structure chimique des composés phénoliques (196).**

#### 2.2.6.1. Classifications des polyphénols :

Les composés phénoliques peuvent être répartis en deux grands groupes : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes (197). Cette classification est basée essentiellement sur la structure, le nombre de cycle phénoliques (aromatiques) et les éléments structuraux qui les lient les uns aux autres (195).

- ❖ Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comprenant 15 atomes de carbone formant une structure C6-C3-C6, soit deux noyaux aromatiques reliés par un pont de 3 carbones. Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques **(198)**.
- ❖ Les non-flavonoïdes dont les principaux composés sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines **(199)**.

### a) Les non flavonoïde :

#### 1. Les acides phénoliques :

- **Acides hydroxybenzoïques**

Les acides hydroxybenzoïques présentent une structure en C6-C1, composée d'un noyau benzénique sur lequel vient s'attacher une chaîne aliphatique à un carbone. On trouve l'acide vanillique, l'acide syringique, l'acide gentisique et l'acide gallique. Le principal composé est l'acide gallique dont la teneur est comprise entre 100 et 230 mg/kg **(197)**.

- **Acides hydroxycinnamiques :**

Sont des dérivés de l'acide cinnamique, dont la structure de base est C6-C3 **(200)**. Ils sont présents sous forme liée (dérivés glycolyses ou esters d'acide qu'inique, acide chimique ou acide tartrique) dans les fruits et rarement sous forme libre (uniquement dans les aliments transformés soumis à la fermentation, à la stérilisation ou à la congélation **(201)**).

#### 2. Stilbènes :

Les stilbènes sont des composés polyphénoliques qui ont une structure C6-C2-C6, deux noyaux benzéniques reliés par un pont méthylène. Ils sont produits par les plantes en réponse à des attaques fongiques, bactériennes ou virales, ce qui a été démontré pour le trans-resvératrol. Le resvératrol est synthétisé par la condensation du 4-coumaryl, avec 3 malonyl CoA donnant chacun 2 atomes de carbone. La réaction est catalysée par la stilbène synthase, les produits impliqués étant les mêmes que pour la synthèse des flavonoïdes, la seule différence concernant

l'enzyme catalysant la réaction (197). Le resvératrol est présent dans diverses plantes (raisins, baies, arachides, cacao), ainsi que dans le vin rouge (202).

### 3. Lignines (C6-C3)<sub>n</sub> :

Les lignines sont souvent présentées comme étant structurellement complexe. De nombreux composés phénoliques sont maintenant reconnus comme des monomères de lignine, et ils se couplent radicalement et croisé de manière combinatoire, résultant en un polymère racémique d'une complexité déconcertante (203).

### 4. Lignanes (C6-C3)<sub>2</sub> :

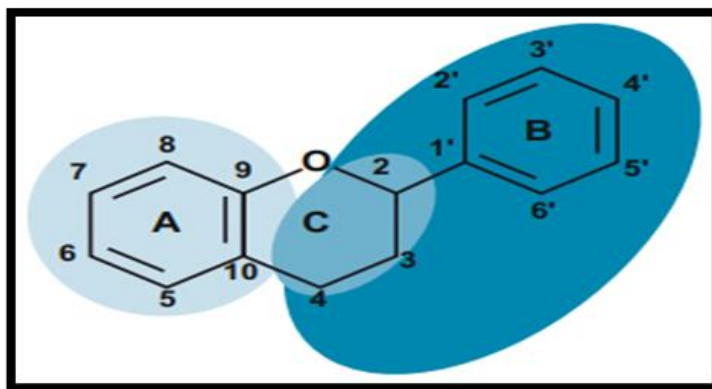
Les lignanes sont une classe de polyphénol que l'on trouve couramment dans les grains entiers, les graines, les noix, les légumineuses et les légumes. Au cours de la dernière décennie, ces métabolites végétaux ont été activement étudiés comme agents thérapeutiques potentiels pour plusieurs affections neuropathologiques et maladies neurodégénératives. En effet, les lignanes se sont avérés avoir des activités neuroprotectrices, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices considérables (204).

### 5. Coumarines C6-C3 :

La coumarine (1,2-benzopyrone ou 2H-1-benzopyran-2-one) et les dérivés de la coumarine sont des composés naturels largement disponibles dans les plantes sous forme d'hétéroside ou sous forme libre. Ils sont des composés polyphénoliques appartenant à un groupe de composés hétérocycliques oxygénés incolores et cristallins isolés pour la première fois de la plante nommée *Dipteryx odorata* Willd. (Fabaceae) connu localement sous le nom de « coumaroun » par Vogel en 1820 (205).

#### b) Les flavonoïdes (C6-C3-C6) :

Les flavonoïdes sont les plus grands polyphénols végétaux régulièrement ingérés par l'homme, tels que les flavonols, les flavan-3-ols, les flavones, les flavanones, les isoflavones, les anthocyanidines et les proanthocyanidines (206). Les flavonoïdes consistent en un squelette à 15 atomes de carbone constitué de deux cycles benzéniques attachés via un cycle pyrane hétérocyclique, étiquetés comme les cycles A, B et C, dans un arrangement C6-C3-C6 (207) comme illustré à la figure 14.



**Figure 14 : Squelette de base des flavonoïdes (197).**

La diversité structurelle entre les sous-groupes de flavonoïdes produit une myriade de différentes propriétés bénéfiques telles que des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et / ou antithrombotiques (208).

Les flavonoïdes se présentent principalement sous forme de glycosides qui, en raison de leur hydrophilie, ne sont pas bien absorbés dans l'intestin (209), ce qui rend la biodisponibilité des flavonoïdes assez faible. Cette faible biodisponibilité associée à l'instabilité, à la dégradation oxydative et à la transformation métabolique abaisse leur bioactivité et limite leur utilisation comme médicaments ou nutraceutiques (210 ; 193). La conjugaison rapide des flavonoïdes absorbés limite leur capacité à exercer des effets intracellulaires (211).

Mécaniquement, les flavonoïdes médient leurs effets antihypertenseurs en augmentant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), en réduisant le stress oxydatif des cellules endothéliales ou en modulant l'activité des canaux ioniques vasculaires (212).

### **1. Flavones :**

Les flavones sont l'un des sous-groupes importants de flavonoïdes. Ils ont une double liaison entre les positions 2 et 3 et l'acétone en position 4 de l'anneau C. La plupart des flavones de légumes et de fruits ont un groupe hydroxyle en position 5 du cycle A, tandis que l'hydroxylation en d'autres positions, pour la plupart en position 7 du cycle A ou 3' et 4' du cycle B, peut varier selon la classification taxonomique du légume ou le fruit particulier (213). Les flavones étant principalement sous forme de glucosides (197).

### 2. Flavonols :

Les flavonols sont des composés phytochimiques importants dans les régimes naturels (211). Ils sont caractérisés par une double liaison 2,3, un groupe 4-céto et un groupe 3-hydroxyle dans le cycle C (214). Ils sont largement distribués et abondants dans les oignons, le brocoli, le thé et les fruits (215).

### 3. Flavanones :

Les flavanones présentent un certain nombre d'avantages pour la santé en raison de leurs propriétés anti-radicalaires. Les flavanones, également appelées dihydroflavones, ont le cycle C saturé ; par conséquent, contrairement aux flavones, la double liaison entre les positions 2 et 3 est saturée et c'est la seule différence structurelle entre les deux sous-groupes de flavonoïdes. Au cours des 15 dernières années, le nombre de flavanones a considérablement augmenté (213).

### 4. Flavanols ou catéchines « Flavan-3-ols » :

Les flavan-3-ols sont la catégorie de flavonoïdes la plus complexe. Ces composés vont des simples monomères (+) -catéchine et son isomère (-) -épicatéchine, jusqu'aux oligomères et polymères de proanthocyanidines. Les proanthocyanidines sont formées de la catéchine et de l'épicatéchine avec des couplages oxydatifs entre les positions C4 de l'hétérocycle et C6 ou C8 du monomère adjacent (197). Les monomères de catéchine se trouvent naturellement sous forme d'aglycones dans les fruits tels que les pommes et les poires, le cacao, le thé et les produits à base de raisin (216).

### 5. Isoflavones :

Les isoflavones sont des composés polyphénols souvent appelés phytoestrogènes en raison de leur similitude structurelle avec les œstrogènes humains. On les trouve principalement sous leur forme glycosidique conjuguée naturelle dans les légumineuses, par exemple le soja. Cependant, dans le tractus gastro-intestinal (GIT), ces formes naturelles ne sont pas facilement absorbées dans la circulation en raison de leurs grandes structures hydrophiles, mais elles sont converties en formes déconjuguées par l'action d'enzymes hydrolytiques produites par la micro-flore intestinale, améliorant ainsi leur absorption dans le GIT (217).

### **6. Anthocyanes :**

Les anthocyanes sont des pigments rouges et violets présents dans certains fruits et légumes. En plus d'être responsables de la couleur des fruits, leurs effets bénéfiques sur la santé continuent d'être largement étudiés pour la cognition et la pression artérielle (218).

Les bénéfices cardio-protecteurs des AC dépendent de leur capacité à améliorer la vasodilatation dépendante de l'endothélium et à réduire le risque d'infarctus du myocarde chez l'homme (219).

### **c) Les Tanins :**

Les tanins sont un groupe hétérogène de composés polyphénoliques hydrosolubles à poids moléculaire élevé, naturellement présents dans les céréales, les légumineuses et, principalement, dans de nombreux fruits et légumes, où ils offrent une protection contre un large éventail de facteurs de stress biotiques et abiotiques (220). Deux grandes classes de tanins existent : les tanins hydrolysables, et les tanins polyflavonoïdes condensés (221).

#### **1. Les tanins condensés :**

Les tanins condensés, également connus sous le nom de proanthocyanidines (AP), sont des produits finaux polymériques non structuraux de la voie des flavonoïdes (222).

#### **2. Les tanins hydrolysables :**

Les tanins hydrolysables sont des composés contenant un noyau central de glucose ou d'un autre polyol estérifié avec de l'acide gallique, également appelé gallotanins, ou avec de l'acide hexahydroxydiphénique, également appelé ellagitanins (223). Ils sont bien tolérés par les cellules épithéliales intestinales tout en réduisant le stress oxydatif intracellulaire (224).



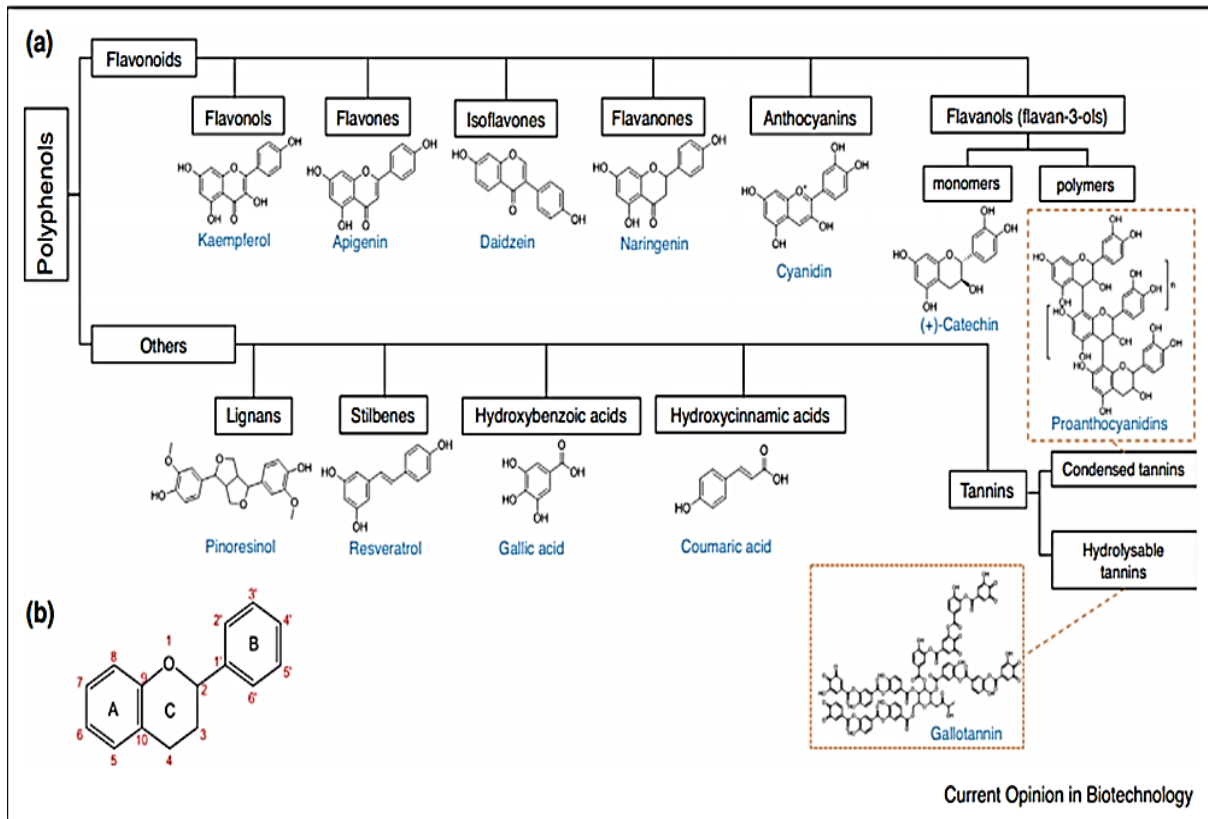


Figure 15 : a) Classification et b) numérotation des polyphénols flavonoïdes (225).

### 2.2.6.2. Biodisponibilité des composés phénoliques :

Au cours des dernières décennies, de nombreux travaux ont permis d'élucider le devenir des composés phénoliques chez l'humain (biodisponibilité) : libération depuis la matrice alimentaire lors de la digestion, absorption au travers de la paroi intestinale, métabolisation, transport, excrétion. Au-delà des particularités observées en fonction des différentes classes de composés, l'image qui se dégage est assez claire et peut être résumée ainsi (226 ; 227) :

Les polyphénols sont libérés de la matrice alimentaire au cours de la phase supérieure de digestion (estomac + intestin grêle). Les plus réactifs comme les anthocyanes peuvent subir une dégradation substantielle par autoxydation dans la phase intestinale (228) ;

Une fois libérés, les polyphénols restent cependant peu à même de franchir la paroi intestinale : l'absorption au niveau du compartiment gastrique est marginale, l'absorption au niveau de l'intestin grêle est faible et ne concerne que les composés les plus simples et les phénols conjugués au D-glucose. Ces derniers sont, soit

hydrolysés par une  $\beta$ -glucosidase à la surface des cellules intestinales, soit transportés dans l'entérocyte via le transporteur de glucose sodium-dépendant ;

La plupart des polyphénols atteint le côlon et s'y trouve soumis à un catabolisme intense en raison des multiples activités enzymatiques du microbiote. Les petits métabolites ainsi générés peuvent être alors absorbés au travers de la paroi du côlon (229) ;

Une fois l'absorption réalisée, une digestion plus poussée peut avoir lieu, puis les métabolites polyphénoliques peuvent être transportés dans des tissus extra-hépatiques ou dans les reins. Ces métabolites circulent dans le sang lié aux protéines ; en particulier, l'albumine, qui représente la protéine primaire responsable de la liaison et qui joue un rôle important dans la biodisponibilité (230).

Il a été observé que les métabolites largement conjugués sont plus susceptibles d'être éliminés Par la voie biliaire (231).

La demi-vie d'élimination des Polyphénols est comprise entre 1 et 18 h ; Cependant, pour la plupart des polyphénols, il est  $< 8h$ . Cela implique que les polyphénols sont principalement excrétés du corps un jour après l'ingestion (232).

### **2.2.6.3. Effets biologiques des polyphénols :**

Les polyphénols ont une grande variété d'effets bénéfiques comme anticarcinogène (par exemple, quercétine, acide protocatéchuïque), antiallergique (par exemple, acide rosmarinique, curcumine), anti-inflammatoire, antiprolifératif, antiviral et antioxydant (par exemple, rutine, acide chlogénique, quercétine) sur la santé humaine. Leurs propriétés antioxydantes et leur capacité à moduler plusieurs enzymes sont également importantes. Certains flavonoïdes sont également mutagènes (par exemple, la quercétine) et / ou des effets prooxydants et ils peuvent interférer avec les voies biochimiques essentielles (233).

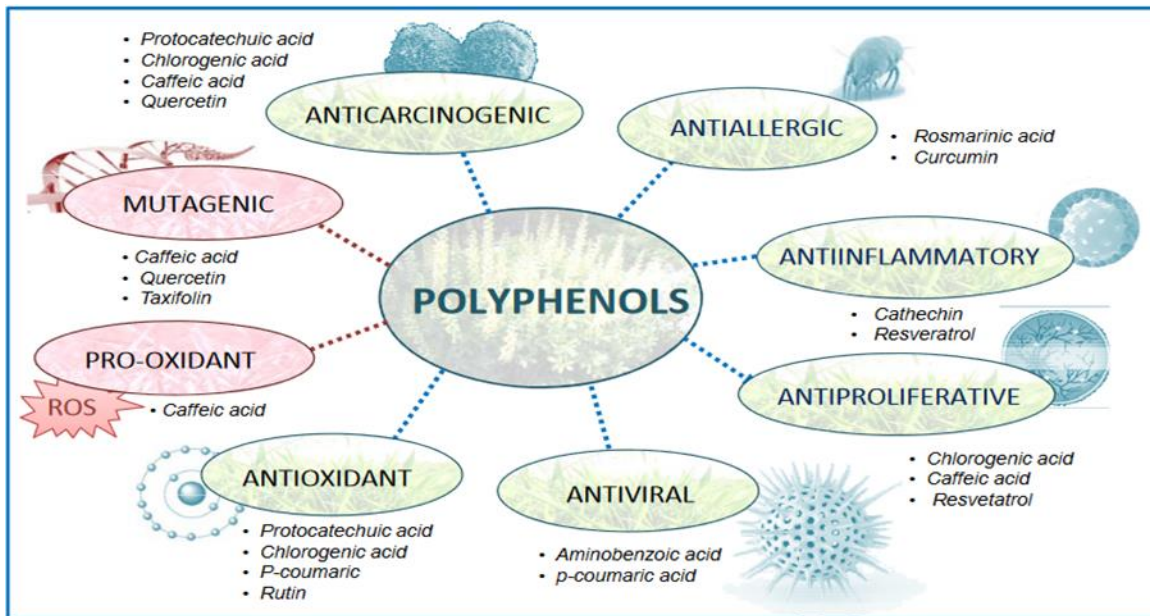


Figure 16 : Les polyphénols et leurs propriétés biologiques (233).

### III. Effets protecteurs des polyphénols vis-à-vis la nécrose rénale induite par le paracétamol

#### 1. L'effet protecteur des polyphénols :

Les polyphénols ont des propriétés biologiques diverses (234), et nous nous sommes intéressés de savoir seulement l'activité anti oxydants et anti inflammatoire.

##### 1.1. L'activité antioxydant :

Le mode d'action complet des flavonoïdes comprend :

- (1) la désactivation des éléments des radicaux libres,
- (2) la chélation du métal,
- (3) la suppression des enzymes associées à la génération de radicaux libres,
- (4) la stimulation des enzymes antioxydants internes (235).

##### 1.1.1. Piégeage direct des radicaux libres :

Les flavonoïdes peuvent prévenir les blessures causées par les radicaux libres de diverses manières et l'une d'entre elles consiste à éliminer directement les radicaux libres (213), par don d'atome d'hydrogène. Le radical libre FI-O<sup>•</sup> peut réagir avec un second radical (FI-O<sup>•</sup> est un radical phénoxyde aflavonoïde) en acquérant une structure quinone stable, comme expliqué dans la figure suivante (236) :

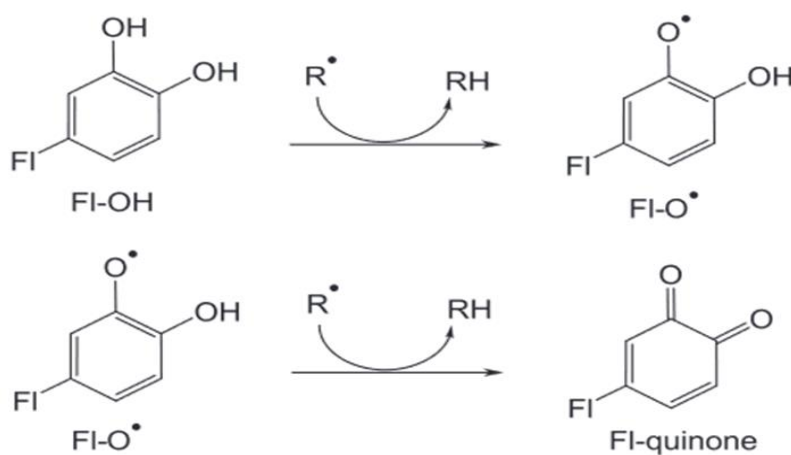


Figure 17 : Récupération des espèces réactives de l'oxygène (R<sup>•</sup>) par les flavonoïdes (236).

Les éléments structurels de la molécule de flavonoïde les plus importants pour le piégeage des radicaux hydroxyles sont l'hydroxylation de l'anneau B et une double liaison C2 – C3 reliée à un groupe hydroxyle C-3 et un groupe carbonyle C-4. L'hydroxylation du cycle A augmenté également l'activité, tout comme la présence de groupements gallate et galactouronate comme substituants sur le squelette flavonoïde (237).

### 1.1.2. Chélation des ions métalliques :

Les flavonoïdes ont une propriété chélatrice, qui leur a permis de chélater, ou se lie aux ions métalliques dans le corps humain pour les empêcher d'être accessibles pour l'oxydation. Certains flavonoïdes ont la capacité potentielle de chélater les ions métalliques traces tels que  $Fe^{2+}$  et  $Cu^+$  qui jouent un rôle vital dans le métabolisme de l'oxygène et la formation de radicaux libres (238).

Les molécules de flavonoïdes peuvent inclure les trois sites actifs suivants qui peuvent interagir avec les ions métalliques ( $Me^{n+}$ ) :

- Un groupe catéchol (OH (C3'C4')) sur le cycle B ;
- Des groupes hydroxyle aux positions C3 et C5 des cycles C et A, respectivement ;
- Un groupe carbonyle en position C4 sur le cycle C (239).

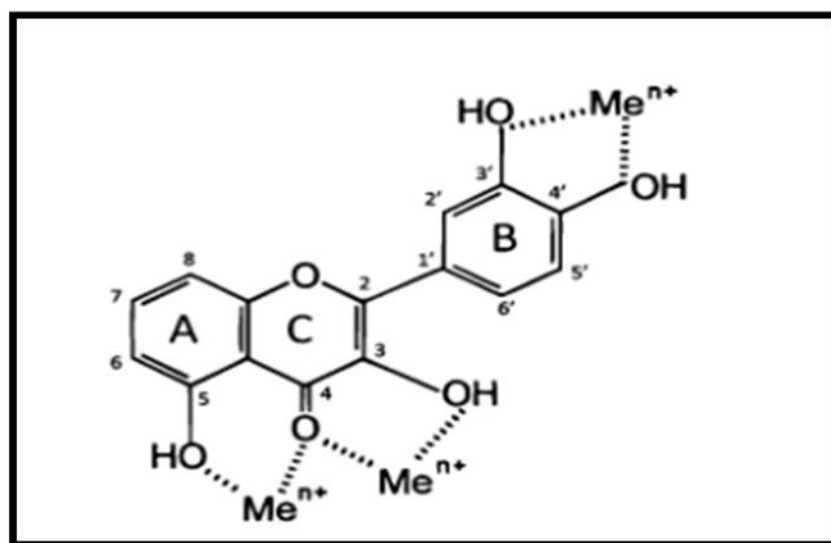


Figure 18 : Sites actifs responsables des complexes métal-flavonoïdes (239).

### 1.1.3. Inhibition enzymatique :

Les flavonoïdes peuvent également agir comme un antioxydant intracellulaire par l'inhibition des enzymes génératrices de radicaux libres telles que la lipoxygénase, la cyclooxygénase, la monooxygénase microsomale, la succinoxydase mitochondriale et la NADPH oxydase (235).

Les flavonoïdes inhibent les enzymes responsables de la production de superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), comme la xanthine oxydase et la protéin kinase C. Les inhibiteurs flavonoïdes puissants de la protéine kinase C (par exemple la quercétine, la fisétine et la lutéoline) possèdent une structure de flavone coplanaire avec des substituants hydroxyle libres aux positions 3', 4' et 7 (236).

### 1.2. Relation structure – activité antioxydant de polyphénol :

De nombreuses recherches in vitro et in vivo ont été menées en utilisant les flavonoïdes naturels pour vérifier les corrélations entre la structure des flavonoïdes et leurs activités antioxydantes. Des structures chimiques distinctives liées aux activités antioxydantes des flavonoïdes ont été établies, y compris les groupes hydroxyle (c sur la figure 1), l'arrangement ortho-d 'hydroxy dans le cycle B (a sur la figure 1), la liaison insaturée C2-C3 combinée avec le groupe carbonyle C-4 dans le Squelette C (b sur la figure 1) et O-méthylation (240).

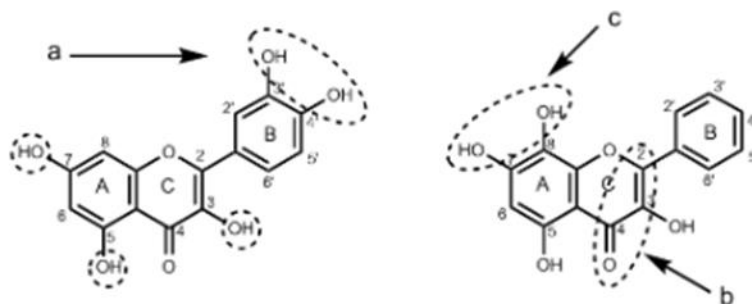


Figure 19 : Résumé des relations structure-activité antioxydante (240).

#### 1.2.1. La présence d'une fonction catéchol sur le cycle B :

L'activité antioxydante dépend principalement des nombres et des positions de substitution des hydroxyles phénoliques dans le cycle B. Lorsque les positions C-3', 4' dans le cycle B des flavonoïdes sont remplacées par des groupes hydroxyle, l'activité antioxydante s'est remarquablement améliorée (241).

Les radicaux phénoxy sont stabilisés par la présence d'un hydroxyle en ortho de celui qui a cédé son atome d'hydrogène. En effet, cette stabilité résulte de la délocalisation de l'électron non apparié et de la formation d'une liaison hydrogène. (214, 242, 243, 244, 245, 246).

### 1.2. 2. La présence d'un groupement hydroxyle en position 3 :

L'hétérocycle C des flavonoïdes contribue à leur activité antioxydante lors qu'elle comporte un groupement hydroxyle en position 3. La capacité de ces molécules à piéger les radicaux dépend fortement de la présence de ce 3-OH libres. Dans le cas des flavonols, la glycosylation ou la méthylation de ce groupement conduit à une diminution importante de l'activité antioxydante (247, 248, 249).

### 1.2.3. La présence d'un motif énone au niveau du cycle C :

Un double liaison entre les carbones C2 et C3 conjuguée à la fonction carbonyle en C4 permet une bonne stabilisation du radical phénoxy par délocalisation électronique (247).

La présence ou l'absence de chacune de ces deux caractéristiques structurales est déterminante dans la distinction des différentes classes des flavonoïdes. Différentes études ont été menées pour comprendre leur rôle dans l'activité antioxydante de la quercétine. Et de la dihydroquercétine (tascifoline) suggère que la fonction carbonyle et la double liaison en C2-C3 permettent une meilleure activité antioxydante (249, 246)

### 1.3. L'activité anti-inflammatoire :

Plusieurs composés phénoliques agissent comme des agents anti-inflammatoires via l'altération de la voie du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), qui joue un rôle central dans le développement de la réponse inflammatoire en favorisant l'expression de molécules d'adhésion, de cytokines et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Ce facteur est présent sous forme inactive dans le cytoplasme des cellules et, suite à une stimulation par des agents pathogènes des bactéries, des cytokines ou des pro-oxydants tels que ROS, le NF- $\kappa$ B se dissocie de sa protéine inhibitrice I $\kappa$ B $\alpha$  et se transloque dans le noyau, où il module la transcription d'une variété de cytokines et de molécules pro-inflammatoires. L'inhibition de la voie NF- $\kappa$ B, ainsi que sa translocation nucléaire (250). Les macrophages sont connus pour être un acteur clé

de la réponse inflammatoire, Ils déclenchent l'inflammation en sécrétant des médiateurs pro-inflammatoires et des cytokines comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  (251), Les polyphénols répriment les macrophages en inhibant la cyclooxygénase-2 (COX-2), l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), réduisant ainsi la production de TNF- $\alpha$ , d'interleukine-1-bêta (IL-1- $\beta$ ) et d'expression d'IL-6 et d'IL-8 (252).

### **2. La nécrose rénale :**

C'est un phénomène de la mort cellulaire accidentelle, non régulée, non spécifique et incontrôlée au sens d'interventions génétique et biochimiques (265). Au niveau du rein il y a plusieurs types de la nécrose soit destruction du tissu cortical (265), ou destruction des cellules épithéliales des tubes rénaux (32), soit ischémie de la papille rénale (253).

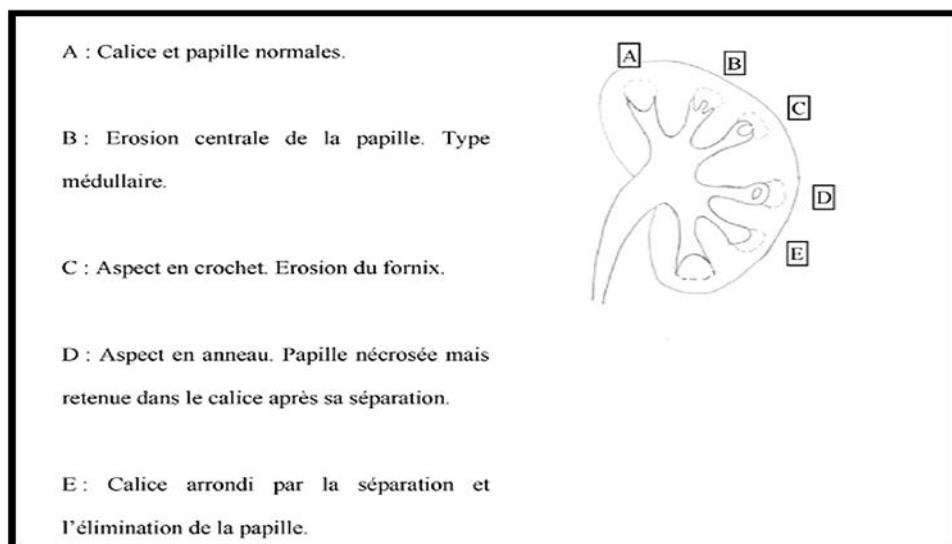
#### **2.1. Les types de la nécrose rénale :**

##### **2.1.1. La nécrose papillaire rénale :**

La nécrose papillaire rénale est une ischémie des pyramides et de la papille rénale pouvant résulter de plusieurs mécanismes (253). Elle est provoquée par de multiples causes. Les principales sont les abus d'analgésiques et le diabète. Le rôle de l'infection dans sa physiopathologie est mal élucidé. Elle aboutit à l'élimination d'une partie ou de la totalité de la papille rénale ou encore d'une zone plus large de la médullaire rénale (254).

L'image radiologique, schématisée en (figure 20), montre des aspects différents du calice. Deux types de nécrose papillaire existent : le type dit papillaire avec la nécrose et séparation de la papille entière et le type dite médullaire avec une érosion centrale de la papille. Le calice peut prendre un aspect arrondi à la suite de l'élimination de la papille dans la voie urinaire. Autrement, la papille entière ou des morceaux peuvent être séparés mais retenus, avec éventuellement le développement d'une calcification en anneau (255).





**Figure 20 : Schéma des différents aspects du calice lors de la nécrose papillaire (255).**

### 2.1.2. La nécrose corticale :

La nécrose corticale est la destruction du tissu cortical résultant d'une lésion artériolaire rénale et aboutissant à une maladie rénale chronique (256).

Elle est caractérisée par une destruction ischémique inégale ou diffuse de tous les éléments du cortex rénal résultant d'une perfusion artérielle rénale considérablement diminuée en raison de spasmes vasculaires et de lésions microvasculaires. De plus, une lésion endothéliale directe concerne particulièrement la septicémie, l'éclampsie, le syndrome hémolytique et urémique (SHU). La progression vers l'insuffisance rénale terminale est une règle de la nécrose corticale diffuse (257).

### 2.1.3. La nécrose tubulaire aiguë :

Elle est précoce, fréquente et habituellement favorable sous quinzaine. Elle est secondaire à l'hémodynamique du donneur et liée à la durée d'ischémie froide (258).

La nécrose tubulaire aiguë est une entité anatomo-pathologique qui se manifeste premièrement par l'altération ou la destruction des cellules épithéliales des tubes rénaux (32).

#### 2.1.3.1. Pathogénèse de la nécrose tubulaire aiguë :

La vasoconstriction artériolaire afférente, causée en partie par la rétroaction tubuloglomulaire, entraîne une diminution de la pression de filtration capillaire

glomérulaire. Une lésion tubulaire et une augmentation de la pression intra luminale provoquent le déplacement du liquide de la lumière tubulaire vers l'interstitiel (259).

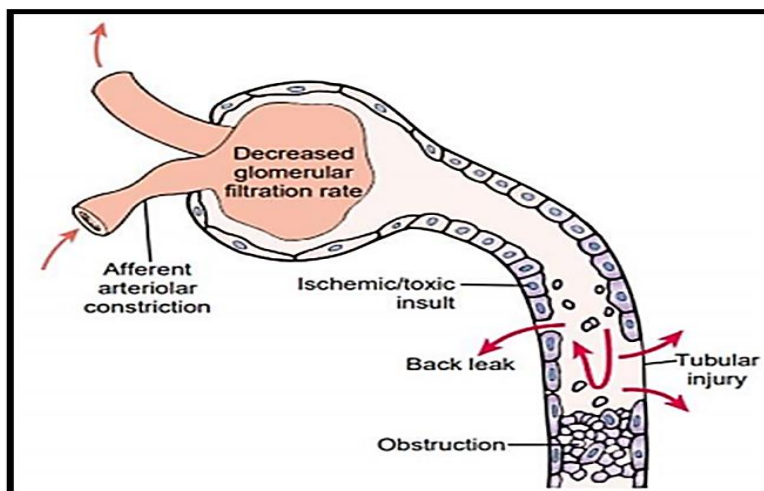


Figure 21 : Pathogénèse de la nécrose tubulaire aiguë (259).

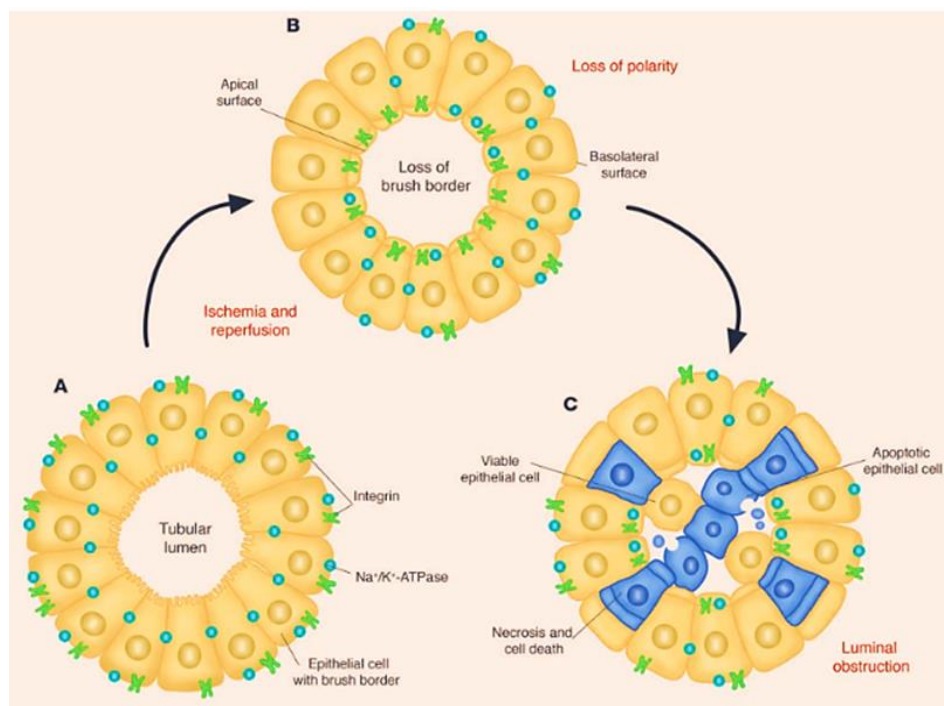
### 2.1.3.2. Mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire :

Les trois principaux mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire aiguë sont ischémiques, toxiques et septiques (260).

- Dans plus de 50 % des cas, est d'origine ischémique qui résulte d'une diminution de la perfusion rénale de cause prérénale. L'augmentation de l'excrétion urinaire de la  $\beta$ 2-microglobuline est un bon indice d'atteinte tubulaire (261).
- Néphrotoxique - résultant d'une variété de composés exogènes (par exemple, aminosides, amphotéricine B, cis-platine, milieu de radiocontraste) et endogènes (par exemple, hémoglobine en hémolyse, myoglobine en rhabdomyolyse) qui sont toxiques ou potentiellement toxiques pour le rein (262).
- Le sepsis est l'étiologie la plus fréquente de la nécrose tubulaire aiguë en réanimation. La physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë septique combine des phénomènes ischémiques et inflammatoires. Les réactions inflammatoires locales et leur impact sur la microcirculation rénale sont déterminants dans la genèse des lésions tubulaires au cours du sepsis (260).

### 2.1.3.3. Lésion tubulaire :

Les ROS sont impliquées dans l'apparition de lésions tubulaires qui se manifestent par des modifications structurelles. La perte de polarité et de la bordure en brosse, puis la perte de l'intégrité des jonctions serrées, s'accompagnent de l'apparition d'intégrines à la surface cellulaire de l'épithélium tubulaire. Ces intégrines permettent l'adhésion leucocytaire et participent à la réaction inflammatoire par la synthèse de médiateurs cytotoxiques. Il existe également une redistribution de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  de la membrane basolatérale vers la partie apicale, participant alors à la baisse des transports liés au  $\text{Na}^+$  (263). Les espèces de calcium et d'oxygène réactif peuvent également jouer un rôle dans ces changements morphologiques, en plus de la mort cellulaire ultérieure résultant de la nécrose et de l'apoptose. Les cellules viables et non viables sont rejetées dans la lumière tubulaire, entraînant la formation de plâtres et une obstruction luminale et contribuant à la réduction du DFG (264).



**Figure 22 : Modifications structurelles des tubules proximaux lors d'une IRA ischémique, comprenant la perte de polarité, la perte de la bordure en brosse et la redistribution des intégrines et des  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  à la surface apicale(263).**

✚ La lésion tubulaire qui se produit fréquemment dans l'ATN est réversible. Le processus dépend de la récupération des cellules lésées, de l'élimination des cellules nécrotiques et des cylindres intratubulaires et de la régénération des cellules rénales pour restaurer la continuité normale de l'épithélium tubulaire. Cependant, si l'ischémie est suffisamment grave pour provoquer une nécrose corticale, une insuffisance rénale irréversible se produit (259).

### 2.2. La nécrose au niveau moléculaire induite par le paracétamol :

Le terme nécrose est maintenant appelé mort cellulaire accidentelle, qui est une forme de mort cellulaire non régulée, non spécifique et incontrôlée au sens d'interventions génétiques et biochimiques (265). La mort nécrotique survient rapidement en raison d'un stress physico-chimique extrême, tel que la chaleur, l'acidification, le choc osmotique, le stress mécanique et la congélation-décongélation des cellules (266).

Les cellules nécrotiques sont caractérisées par une perte d'intégrité de la membrane plasmique, une augmentation du volume cellulaire (également appelée d'oncose), un gonflement des organites, un manque de fragmentation de l'ADN internucléosomique et un effondrement cellulaire. Ces événements se produisent aux stades précoces ou tardifs de l'effondrement cellulaire en raison de l'épuisement de l'énergie cellulaire (ATP), de la transition de perméabilité mitochondriale, de l'augmentation de la concentration de calcium cytosolique, de la production élevée de radicaux libres, des espèces réactives (activées) de l'oxygène (ROS), de l'oxydation des lipides membranaires, dommages à la membrane plasmique et changements de perméabilité, et dommages structurels critiques à l'ADN et aux protéines (266 ; 267).

L'utilisation de paracétamol à fortes doses permet la production de NAPQI Ce métabolite conduit alors à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui affectent les reins et provoquent une insuffisance rénale aiguë.

- En cas de surdosage en paracétamol, on assiste à une production accrue et rapide de NAPQI qui dépasse les capacités de conjugaison au glutathion conduisant à la formation de Liaisons covalentes entre ce réactif électrophile et les résidus cystéine

des protéines cellulaires, y compris à ceux de la membrane plasmique des mitochondries, causant ainsi l'arylation de ces protéines. Ceci mène à l'inhibition du calcium translatasses de la membrane plasmique (268).

### a) La production des radicaux libres induit par le paracétamol :

La néphrotoxicité causée par le paracétamol peut être attribuée au NAPQI il s'agit d'un métabolite actif formé au cours du métabolisme de paracétamol par le cytochrome et initialement par l'analogie CYP2E1 (269). Le NAPQI est une molécule hautement réactive qui a des liaisons covalentes avec des groupes soufrés et des thiols protéiques et non protéiques (270).

Dans la cellule rénale, la toxicité du NAPQI est éliminé principalement par GSH, qui représente le plus grand antioxydant. Dans le cas de doses de paracétamol qui provoquent une toxicité pour la cellule rénale, Le GSH immerge la cellule et est fortement épuisé du cytoplasme et des mitochondries, qui à leur tour contiennent une quantité distincte de GSH (83). Plus de 90% du GSH dans le cytoplasme et les mitochondries (271). L'épuisement du GSH mitochondrial par NAPQI a un effet majeur sur la génération des ROS dans la mitochondrie, Le GSH joue un rôle important dans la détoxification du  $H_2O_2$  dans la matrice mitochondriale et le cytoplasme là que l'enzyme GSH peroxydase utilise la force réductrice du GSH pour réduire l' $H_2O_2$  en eau (272). Une augmentation de la production de  $H_2O_2$  mitochondrial a été observée dans les mitochondries isolées une heure après le traitement par le paracétamol (271). L'augmentation des radicaux libres peut être un résultat direct de la perte de GSH (figure 26) cela permet au NAPQI de détruire la chaîne de transmission électronique, ce qui augmente la production de génération de radicaux libres (272). Et il y a des indications qui suggèrent que le NAPQI peut stimuler le cycle Redox dans la génération de radicaux libres dans la cellule rénale. En plus de l'augmentation de la génération de radicaux libres, il est devenu clair que le traitement par le paracétamol provoquait une augmentation de la génération d'oxyde nitrique dans le rein en perturbant la régulation de l'enzyme inductrice NO synthase ainsi que l'enzyme NO synthase présente au niveau des cellules épithéliales (273). Une partie du  $NO^{\bullet}$  Formé après le traitement par le paracétamol interagit avec

le peroxyde  $O_2^{\cdot -}$ . Pour former du proxy nitrite  $ONOO^-$  un oxydant puissant qui oxyde les protéines et autres molécules massives (274).

### b) L'augmentation de la concentration de calcium cytosolique :

Au cours de la nécrose, les niveaux à la fois des espèces réactives de l'oxygène et du calcium intracellulaire augmentent (examiné dans (275)). Le calcium est régulé par le réticulum endoplasmique et une perte d'homéostasie calcique peut conduire à plusieurs altérations intracellulaires. En revanche, une augmentation des taux de calcium peut affecter diverses fonctions mitochondriales et entraîner des altérations de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Lorsque des niveaux élevés de calcium sont maintenus au fil du temps, ils perturbent l'intégrité de la membrane interne mitochondriale et entraînent une perte de la capacité à générer de l'ATP (276) et, éventuellement, la mort des cellules nécrotiques. En plus de leurs effets à l'intérieur des mitochondries, des niveaux de calcium cytosolique modifiés peuvent activer différents types de protéases, y compris les calpaïnes.

Les calpaïnes sont des cystéine protéases intracellulaires présentes sous forme inactive, qui peuvent être activées par une augmentation du calcium cytosolique (figure 25) (277). Une fois activés, ils peuvent perturber la membrane lysosomale avec la libération résultante des cathepsines B et L (278). Ce groupe de réactions provoque une déstabilisation du système membranaire final. Ensemble, ces altérations font perdre à la cellule ses membranes de sorte que le contenu cellulaire est libéré dans l'espace extracellulaire (279).

### c) La transition de perméabilité mitochondriale :

Des études antérieures ont montré que  $OH^{\cdot}$  Oxydent les groupes thiol ( $-SH$ ) des protéines capteurs qui favorisent directement l'activation ou l'ouverture du port de transition de perméabilité mitochondriale (280). Le complexe de pores de transition de perméabilité mitochondriale (PTPC) est un pore non spécifique de la membrane mitochondriale interne (IMM) dont l'ouverture est déclenchée par une forte concentration de  $Ca^{2+}$  dans la matrice (281)

Le métabolisme du paracétamol par Cyp2E1 entraîne la formation de NAPQI, qui forme des adduits protéiques sur les mitochondries et induit un stress oxydant



mitochondrial. Cela initie une cascade MAP kinase, qui aboutit finalement à la phosphorylation et à l'activation de JNK. La translocation de JNK vers la membrane mitochondriale externe et la liaison à Sab déclenchent alors l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale. La réaction ultérieure du superoxyde dérivé mitochondrial avec l'oxyde nitrique dans les mitochondries forme le peroxyde réactif, qui induit finalement la transition de perméabilité mitochondriale avec libération de protéines mitochondriales telles que l'endonucléase G et AIF. Ceux-ci se déplacent ensuite vers le noyau et induisent la fragmentation de l'ADN et finalement la nécrose (282).

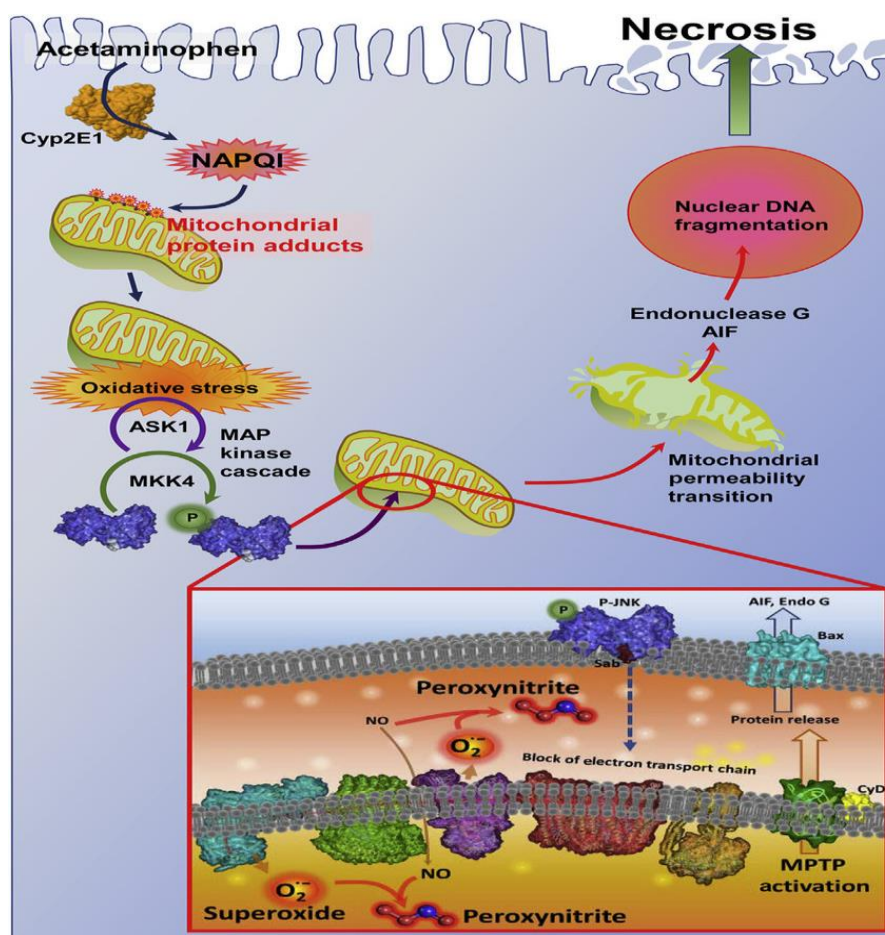


Figure 23 : Les mitochondries sont une cible importante du métabolite réactif paracétamol. (282).

### d) Épuisement de l'ATP :

La déplétion drastique de l'ATP est une caractéristique moléculaire de la nécrose, qui serait la cause sous-jacente de la mort cellulaire. Il y a une perturbation métabolique accompagnée d'une déplétion énergétique et d'une perte d'ATP qui

conduit à un œdème cellulaire, tandis que les mitochondries deviennent rondes et gonflées, le réticulum endoplasmique se dilate, les lysosomes sont perturbés et la formation de saillies de la membrane plasmique appelées bulles est apparente (283).

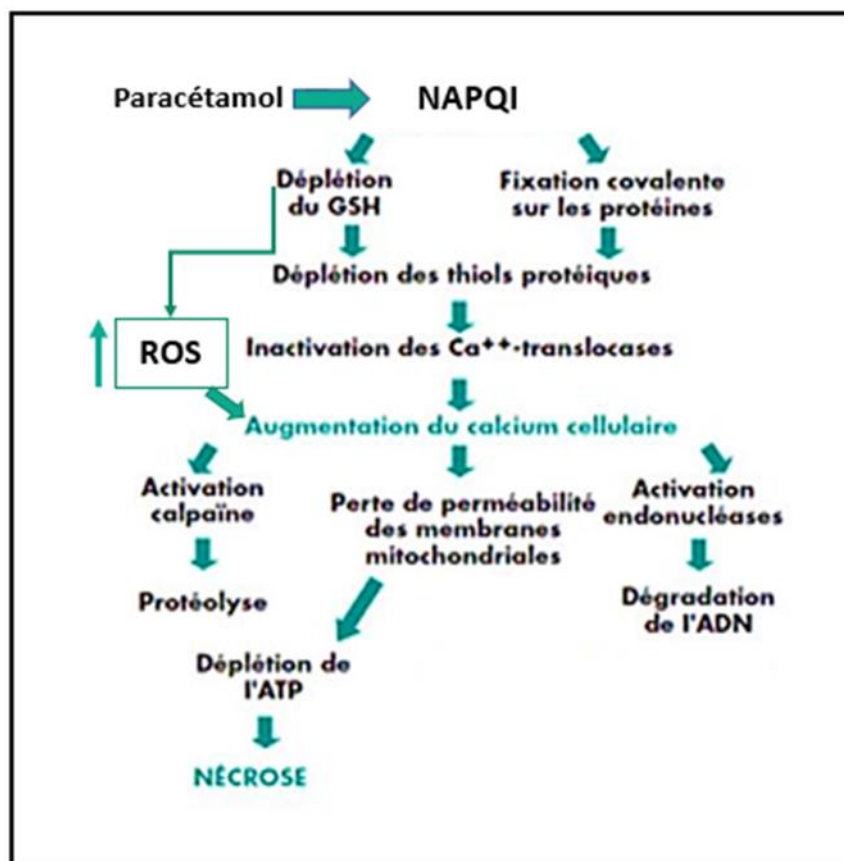


Figure 24 : Lésions moléculaires induit par le métabolite du paracétamol (figure modifier). (284 ; 285).

## 2. L'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis la nécrose rénale induite par le paracétamol :

Le paracétamol provoque une néphrotoxicité par son métabolite le NAPQI (269), la diminution du GSH mitochondrial par NAPQI à un effet majeur sur la génération des ROS dans la mitochondrie (272). Il est maintenant établi que les ROS jouent un rôle majeur dans l'induction de la mort cellulaire dont les deux voies principales sont l'apoptose et la nécrose.

La nécrose apparaît au niveau des cellules tubulaires rénales (286) lors d'une diminution sévère d'ATP et est, quant à elle, caractérisée par une rupture brutale et rapide de l'homéostasie cellulaire qui conduit à la libération du contenu



intracellulaire dans le compartiment extracellulaire provoquant, *in vivo*, une réaction inflammatoire (287).

Les polyphénols et en particulier la classe des flavonoïdes peuvent agir dans les processus de régulation du stress oxydant par capture directe des RL (195).

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres (2 dans la figure) : radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\bullet$ ), anions superoxydes ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) et radicaux peroxylipidiques.

Les flavonoïdes sont capables d'inactiver et de stabiliser les radicaux libres grâce à leurs groupements hydroxyles fortement réactifs. Ils sont également doués d'une activité chélatrice envers les ions métalliques (notamment libérés par les protéines de fixation ou de transport endogènes).

Les capacités antioxydantes des flavonoïdes sont nettement supérieures à celles des vitamines. Les flavonoïdes sont capables de neutraliser les radicaux libres directement par donation d'atome d'hydrogène. Les activités *in vitro* des flavonoïdes dépendent du positionnement des groupements fonctionnels au niveau de sa structure. La configuration et le nombre de groupements hydroxyles influencent de manière conséquente l'activité antioxydante (288).

La configuration des hydroxyles du cycle B est le paramètre le plus important pour l'activité antioxydante (289). Les substitutions au niveau du cycle A n'ont-elles que peu d'impact sur le piégeage du radical superoxyde par exemple (290).

L'activité *in vitro* est augmenté suite à la polymérisation de monomères de flavonoïdes comme les tannins ou les polymères de catéchines ce qui est dû au nombre élevé de groupements hydroxyles présents dans la structure (291).

La glycosylation des flavonoïdes réduit en général le pouvoir antioxydant *in vitro* par rapport à l'aglycone (292), comme il a été observé pour plusieurs paires de flavonoïdes aglycone et génine (Quercétine/Rutine ; Hespéretine/Hespéridine...). En effet, l'ajout d'un sucre dans la structure de la quercétine diminue significativement sa capacité à neutraliser l'anion superoxyde (293) et sa capacité à réduire le Fe (III) en Fe (II) (294).

Les flavonoïdes sont doués de nombreuses autres propriétés dont l'une des plus importantes est la capacité d'inhiber de nombreuses activités enzymatiques

notamment celles de l'aldose réductase (295), de la phospholipase A2 (296) et des enzymes de l'inflammation : la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase (297).

Les flavonoïdes inhibent les enzymes responsables de la formation de l'anion superoxyde comme la xanthine oxydase et la protéine kinase C (298). Les flavonoïdes exercent également une activité inhibitrice in vitro envers la production de NO (monoxyde d'azote) dans de nombreuses lignées cellulaires. Le NO est produit par oxydation de la L-Arginine réaction catalysée par la NO synthase. Le NO est un composé essentiel pour le maintien de la dilatation des vaisseaux sanguins, mais à grande concentration il peut être source de stress oxydant (299). Le NO est toxique suite à la formation de peroxynitrite après combinaison avec  $O_2^{\bullet-}$  (300).

Cet effet s'exerce probablement par inhibition de l'expression de la NO synthase et non par inhibition de son activité. L'apigénine, la diosmétine, et la lutéoline sont parmi les flavones qui ont montré l'activité inhibitrice la plus élevée envers la NO synthase (301). Les flavonoïdes sont également capables de piéger l'anion superoxyde et le peroxynitrite directement grâce au groupement catéchol en position 3' et 4' (302).

Les flavonoïdes peuvent également activer les enzymes antioxydantes. Notamment en régulant l'expression des gènes des enzymes de détoxification de la phase II (glutathion Stransferase, et UDP-glucuronosyl transferase), qui sont la principale ligne de défense contre les molécules électrophiles (303) (1 dans la figure).

Un autre rôle essentiel des flavonoïdes est la régénération de l' $\alpha$ -tocophérol un antioxydant majeur au niveau de la membrane cellulaire et pour les LDL (304). Hirano et al ont suggéré que les flavonoïdes agissent en donneur d'hydrogène pour le radical  $\alpha$ -tocophéryl qui est un pro-oxydant potentiel. De plus en interagissant avec l' $\alpha$ -tocophéryl, les flavonoïdes retardent l'oxydation des LDL. Les catéchines en effet régénèrent l' $\alpha$ tocophérol de manière plus efficace que l'acide ascorbique. On observe également une régénération graduelle de l' $\alpha$ -tocophérol au niveau des LDL humaines en présence d'extraits de catéchines de thé vert (305).

De nombreux auteurs ont montré qu'une augmentation de l'effet antioxydant au niveau du plasma ou du sérum était observée suite à la consommation d'aliments riches en flavonoïdes. Cette élévation serait en relation avec l'augmentation des taux d'acide urique (anti-oxydant le plus important du plasma) induite par la consommation de flavonoïdes (306).

Cependant, les flavonoïdes sont susceptibles de provoquer un effet pro-oxydant. En effet, plusieurs d'entre eux ont été décrits comme responsables d'auto-oxydation et de génération d'ERO comme le peroxyde d'hydrogène. En effet ces composés sont capables de réduire les métaux comme le  $Fe^{3+}$  pour donner  $Fe^{2+}$  lequel réagira avec  $O_2$  ou  $H_2O_2$  avec génération d'initiateurs de l'oxydation (307).

Enfin, et en fonction des informations précédentes, on peut dire que ces effets protecteurs des flavonoïdes inhibent les 3 voies (montré dans la figure 25) qui donnent la nécrose des cellules, à cause de la relation entre la structure des flavonoïdes et son activité antioxydante.

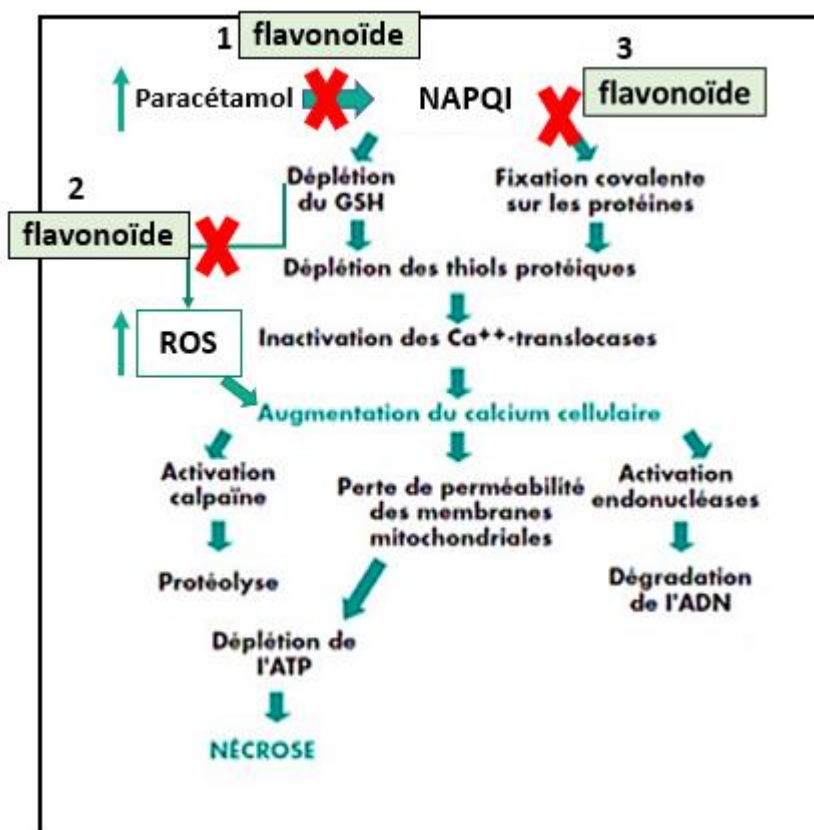


Figure 25 : L'inhibition des voies qui conduisent à la nécrose par les flavonoïdes (figure modifier). (284 ; 288 ; 303).

### Conclusion :

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

Dans nos recherches, nous avons appris que l'utilisation de fortes doses du paracétamol, donne une production accrue et rapide de NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant et provoque ainsi une néphrotoxicité ou une nécrose rénale papillaire, corticales ou tubulaire.

Il existe plusieurs causes et mécanismes qui mènent à cette nécrose rénale, parmi eux la déplétion d'ATP, la transition de perméabilité mitochondriale, l'augmentation de la concentration du calcium cytosolique, la production élevée de radicaux libres, l'oxydation des lipides membranaires.

Ces dommages des cellules poussent les chercheurs à extraire des composants de plantes médicinales tels que les polyphénols.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de certains composants de cette plante médicinale comme les flavonoïdes pour son effet anti-inflammatoire et antioxydant, ce dernier comprend le piégeage direct des RL, de chélater les ions métalliques impliqués dans la production des ROS et d'inhiber quelques enzymes.

Ces effets protecteurs de polyphénol permettent de la régulation du stress oxydatif qui résulte la nécrose rénale par la génération des protéines antioxydantes et l'inhibition des cytokines inflammatoires.

### Résumé :

Les reins c'est un organe important qui est exposé à la toxicité par des substances et des médicaments tels que le paracétamol, Dans le cas du surdosage par le paracétamol résulte une augmentation de la production du NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant, ce métabolite s'accumule et se lie aux protéines cellulaires et mitochondriales des cellules rénales et conduit à la production des ROS et de lésions Cellules et finalement nécrose rénale.

Les phénols produits par les plantes peuvent agir des différentes manières dans la régulation du stress oxydatif en capturant directement les espèces réactives de l'oxygène.

---

**Mots clés :** Reins, néphrotoxicité, paracétamol, Insuffisance rénale, stress oxydatif, nécrose, polyphénol.

**المخلص:**

تعتبر الكلى من الأعضاء الهامة التي تتعرض للتسمم بمواد وأدوية مثل الباراسيتامول، في حالة تناول جرعة زائدة من الباراسيتامول ينتج عنه زيادة في إنتاج مادة NAPQI التي تتجاوز قدرة نظام مضادات الأكسدة، هذا يؤدي الى تراكم المستقلب ليرتبط بالبروتينات الخلوية والميتوكوندريا لخلايا الكلى ثم يؤدي إلى إنتاج الجذور الحرة وتلف الخلايا وفي النهاية حدوث نخر كلوي.

يمكن أن تعمل الفينولات التي تنتجها النباتات بطرق مختلفة في عمليات تنظيم الإجهاد التأكسدي عن طريق الالتقاط المباشر لأنواع الأكسجين التفاعلية .

---

**الكلمات المفتاحية :** الكلى، سمية الكلوية، الباراسيتامول، الفشل الكلوي، الاجهاد التأكسدي، النخر، البوليفينول.

### **Abstract:**

The kidneys are one of the important organs that are exposed to poisoning with substances and drugs such as paracetamol. In the event of an overdose of paracetamol, an increase in the production of NAPQI exceeds the capacity of the antioxidant system. This leads to the accumulation of the metabolite to bind to the cellular proteins and mitochondria of the kidney cells and then lead to the production of roots. Free cell damage and eventually renal necrosis.

Phenols produced by plants can act in different ways in the regulation of oxidative stress by directly capturing reactive oxygen species.

---

**Key words:** Kidneys, nephrotoxicity, Paracetamol, Renal failure, oxidative stress, necrosis, polyphenol.

Référence

- (1) REICHL FX. (2004). Guide pratique de toxicologie. 2<sup>eme</sup> Edition .Edition DeBoeck et Larcier Bruxelles. Page : 16.
- (2) TARLOFF JB et WALLACE AD. (2010). Nephrotoxicity: A Textbook of Modern Toxicology. Hoboken, New Jersey. Page : 291-302.
- (3) Garcia H, Aloy B, Isnard-Bagnis C, et Deray G. (2020). Toxicité rénale des médicaments. Réanimation 4<sup>e</sup> édition . Chapitre 237, page :1-19.
- (4) Rouas C. (2010). Etude des mecanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le systeme de detoxification in vivo et in vitro. Thèse pour l'obtention du grade de docteur de luniverscite de paris XI.
- (5) LAUWERYS R., HAUFROID V., HOET P., LISON D. (2007). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, Paris : MASSON, 5<sup>e</sup> édition. P : 1259.
- (6) MEGARBANE B., DEYE N., BAUD F. (2007). Foie toxique : mecanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques.- Réanimation. 16 : 632-642.
- (7) Balakumar P, Chakkarwar VA, Kumar V, Jain A, Reddy J, Singh M. (2008). Experimental models for nephropathy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. Page :189- 195.
- (8) Naga J i, Takano M. (2004). Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. Page:159–170.
- (9) Khan S, Priyamvada S, Farooq N, Khan S H, Khan M, Yusufi A N K. (2009). Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Page : 254–262.
- (10) Hynes M.J., O'Coinceanainn M. (2001). The kinetics and mechanisms of the reaction of iron(III) with gallic acid, gallic acid methyl ester and catechin. Journal of Inorganic Biochemistry. 85: 131–142.



- (11) **Jana Vaskovic (2020). Kidney. Dimitrios Mytilinalos MD.**
- (12) **Olmer M. (2003). Vivre avec une maladie des reins. FNAIR, La Fondation du Rein, La Ville de Marseille.**
- (13) **Houarou M. (2011). Traitement d'insuffisance rénal.**
- (14) **Vishy M (2019). Anatomy of the kidney and ureter.**
- (15) **Zia M., Raman D. (2015). Anatomy of the kidney and ureter, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Volume 16, Numéro 6, Pages 247-252.**
- (16) **Lacombe (2015). L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine 7eme édition, Edition Lamarre page 159.**
- (17) **Glenn M.2020. Preminger Calculs dans les voies urinaires.**
- (18) **Sherwood (2012). Physiologie humaine 2ém édition édition de Boeck, Page :406.**
- (19) **Matar J. (2014). Caractérisation biochimique et fonctionnelle du mutant T179N de l'aquaporine-2 humaine.**
- (20) **BEN RAIS, N. et GHFIR, I. (2002). Anatomie et physiologies de l'appareil urinaire, 5-10 p.**
- (21) **Marieb Eliane N. (2008). Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie .8 -ème édition. Edition Pearson éducation. Page : 547.**
- (22) **Lacombe M. (2005). Précis d'anatomie et de physiologie humaine.**
- (23) **Karim K., Benzaghadi H. (2015). Les infections urinaires chez les nourrissons.**
- (24) **Clémentine H. (2015). Étude du comportement interne de l'abdomen lors d'un impact, Observations par échographie ultrarapide.Édition De boeck, Bruxelles. P : 345.**
- (25) **Bommas-EU., Teubner Ph., Voss R. (2008). Cours d'anatomie, Edition De boeck, Bruxelles, Page : 150.**

- (26) Hélénon O., Khairoune A., Correas J .,M. , MerranS., Balleyguier C., Cornud F., et Moreau JF .(2000). Le sinus du rein : imagerie pathologique et pièges, Journal de radiologie, Vol 81, N° 9, P 1055.
- (27) Balas D. (2008). Histologie de l'appareil urinaire, 1-50.
- (28) Godin-ribuot D. (2011). Le néphron et la circulation rénale, UE3-2 - Physiologie rénale, Université Joseph Fourier de Grenoble -Tous droits réservés.
- (29) Kutchaw L.(2009). La structure et la fonction du rein. SBI4U.
- (30) Massé C. (2010). Physiologie du rein, Laboratoire de physiologie, PCM2-MI4 Faculté de Médecine, Montpellier.
- (31) Kévin D. (2013). Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale.
- (32) Chalamet M. J. (2015). Toxiques rénaux et biomarqueurs : essai de cartographie des différents modes d'action des substances néphrotoxiques en médecine vétérinaire.
- (33) Godin-ribuot D. (2011). Le néphron et la circulation rénale. UE3-2 - Physiologie rénale, Université Joseph Fourier de Grenoble -Tous droits réservés.
- (34) Henri-Gabriel Dupuy. (2009) . Anatomie, histologie et cytologique animales.
- (35) Newman D.J. (2012). The influence of natural products upon drug discovery Natural Product Report, vol (17): 215-234.
- (36) Mathon L.,O.,L. (2016). Contribution à la communication vétérinaire-propriétaire : réalisation de fiches de recommandations nutritionnelles à destination de propriétaires de chiens et de chats atteints de maladies chroniques.
- (37) Hugol M. (2014). Prédicativité des paramètres urinaires dans les études précliniques.

- (38) Grucker S. (2004). Toxicité rénale des ains, de l'éthylène glycol et des végétaux chez les Carnivores domestiques.
- (39) GIMIÈ F. (2010). Evaluation des ARNm circulants sanguins comme nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité chez le rat.
- (40) HEBERT F. (2004). Guide Pratique d'Uro-Néphrologie vétérinaire. Med. Com, Paris, 252.
- (41) EATON DC., POOLER JP. (2009). Vander's Renal Physiology, 7th ed, The McGraw-Hill Companies, 1-24.
- (42) Stéphanie L. (2014). Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients.
- (43) Elaine N., MARIEB. (1999). Anatomie et physiologie humaines, Traduction de la 4 -ème édition américaine, Édition D Boeck, Page :986-991.
- (44) Stephan, silbernagl, Agamemnon, Despopoulos (2001). Atlas de poche de physiologie, 3e édition, Page 126.
- (45) Stengel B., et Simon P. (1996). Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale, Insuffisance rénale chronique, 141-176.
- (46) Schortgen F. (2005). Néphrotoxicité et médicaments Drug and rénal toxicité. Réanimation. 14 : 436–441.
- (47) Ineris (2005). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Tétrachlorure de carbone. Version n° 2-1. pp : 3-52.
- (48) Jacqueline L., James V. (1980). Hepatic microsomal lipid damage induced by carbon tetrachloride, University of California, San Francisco. pp : 67.
- (49) Atsdr (2004). Toxicological Profiles for Carbon Tetrachloride, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Services.
- (50) Nadezda Petejova, Arnost Martinek, Josef Zadrazil, Vladimir Teplan (2019). Acute toxic kidney injury, Ren Fail. 41(1): 576–594.

- (51) Wunnapuk K., Liu X., Peake P., et al. (2013). Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat, *Toxicol Lett.* 222 :280–288.
- (52) Dinis-Oliveira RJ., Duarte JA., Sánchez-Navarro A., et al. (2008). Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment, *Crit Rev Toxicol.* 38:13–71.
- (53) Gyselynck A-M., Fleet WP., Forrey AW. (1972). Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life, *JAMA.* 219(8):1037-41.
- (54) Bochaton C., Rochegude S., Roubille R. (1997). Les aminoglycosides. Page : 226-239.
- (55) Lacarelle B., Baltasat A., Bouquet S., Venisse N. (2004). Suivi thérapeutique de la gentamicine, Marquet P Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments Paris: Elsevier. Pages :75-83.
- (56) Bennett W., Porter G. (1990). Nephrotoxicity of common drugs used by urologists, *The Urologic clinics of North America.* 17(1):145-56.
- (57) ABDULHAKEEM A. AL-MAJED, Mostafa A., Ammar Al Rikabib ,et Othman A .,schabanaha (2002). Protective effets of oral Arabic gum andministration on gentamicine -induced nephrotoxicity in rats, *pharmacological research.* vol 4.
- (58) Capet C., Bentot C., Druesne L., Chassagne PH., et amp , Doucet J. (2001). Les effets Indésirables des anti-inflammatoire es non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé, *La Revue de Gériatrie.* 26 : 379-384.
- (59) Danel V. (2001). Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique, *Infotox.* n°12,1\_14.
- (60) Lauriane Cipolata, Ouriel Loeb, Clotilde Latache, Elise Pape, Pierre Gillet, Nadine Petitpain, (2017). Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. Volume 72, Issue 4, Pages 453-463.

- (61) Tieg G., Karimi K., Brune K., et Arck P. (2014). New problems arising from old drugs: second generation effects of acetaminophen, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(5), 655–662.
- (62) Ama P., J., et Schiff E., R. (2007). Acetaminophen safety and hepatotoxicity – where do we go from here, *Expert Opinion on Drug Safety*, 6(4), 341–355.
- (63) Driad Y. (2009). Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature. P 47, 49, 58. Université de Lorraine.
- (64) Craig R C., Stitzel R. (1994). Modern pharmacologie, In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : résultats d’une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. P :33-37.
- (65) Kerckhove N., Mallet C., François A., Boudes M., Chemin J., Voets T., Bourinet E., Alloui A., et Eschalier A. (2014). Cav 3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol, *J Pain*, 15(4):764-72.
- (66) Boucher Y., Pionchop P. (2006). Douleurs or-faciales : diagnostic et traitement, Paris : Editions CdP 159 p.
- (67) Prescott L F.( 2000) .Paracetamol : past, present, futur. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etudesretrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p (15-18). Université de limoges.
- (68) Marec C. (2005). Histoire du paracétamol. Le praticien en anesthésie. Réanimation. In : Aissat S 2010 : Mesure de l’impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques marqueurs hépatique, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- (69) Lechat P ., Lagier G ., Boiteau J .(1978) .Le paracétamol. In : Clementguercia S M M 2003 : Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usages humain ; p (99-100). Ecole nationale veterinaire d’alfort.

- (70) Monnot J., (2014). Prise en charge de la douleur de l'otite de l'enfant de moins de 3 ans en médecine générale ; thèse de doctorat ; p 28, 30. Université Paris didert-Paris 7.
- (71) Lechat P.(2006).Pharmacologie, Niveau DCEM 1 ; p 195. Université Pierre et Marie Curie.
- (72) Sidibé K. (2003). Utilisation des antalgiques ou analgésiques dans le Service de Chirurgie Orthopédique de l'Hôpital Gabriel Touré ; Thèse de doctorat ; p 26. Université de Bomako.
- (73) Clayden J., Warren S .,Greeves N ., Wothers P. (2003). Chimie organique. In : Aissat S 2010 : Mesure de l'impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques moqueurs hépatique, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- (74) Mesplede, Saluzzo C. (2004). Cent manipulations en chimie organique et inorganique. In :Aissat S 2010 : Mesure de l'impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques mauqueurs hépatique, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- (75) Bannwarth B., Pehourcq F. (2003). Pharmacological Rationale for the Clinical Use of Paracetamol. Drugs. 63 : 5-13.
- (76) Dangoumau J. (2006). Pharmacologie générale, Département de pharmacologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2.
- (77) Kreienbühl S. (2006). Paracétamol : efficace et sûr aux doses thérapeutiques.
- (78) Muzard L. (2007). Intoxication chronique au paracétamol. Urgences Poissy.
- (79) Bessems JGM, Vermeulen NPE. (2001). Paracetamol (acetaminophen) - induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit Rev Toxicol. 31 : 55-138.

- (80) Hodgman MJ., et Garrard AR. (2012). A Review of Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin* 28, 499-516.
- (81) Gelotte CK., Auiler JF., Lynch JM., Temple AR., et Slattery JT. (2007). Disposition of Acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 Days in Healthy Young Adults. *Clin. Pharmacol. Et Ther.* Vol. 81 :6 p. 840-848.
- (82) McGill MR., et Jaeschke H .(2013). Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis. *Pharm Res* 30, 2174-2187.
- (83) James, L.P., P.R. Mayeux and J.A. Hinson (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.* 31 : 1499-1506.
- (84) Gimenez F., Calop J., Limat S., et al. (2012). *Phrmacie clinique et thérapeutique*. 4<sup>ème</sup> éd. Issy Les Moulineaux : ElsevierMasson. Chap.30, traitement de la douleur, p.575-602.
- (85) Beaulieu P. (2013). *La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique*. p 51, 49, 50 ; Maloine. Canada
- (86) Flower RJ., et Vane JR. (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 240 : 410-411.
- (87) Funk CD., (2001). Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science*. 294 (5548) : 1871-1875.
- (88) Muth-Selbach US., Tegeder I., Brune K., et Geisslinger G. (1999). Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthésiologie*. 91(1) :231-9.
- (89) Graham GG., et Scott KF. (2005). Mechanism of action of paracetamol». *American journal of therapeutics*. 12 (1) : pp. 46–55.
- (90) Anderson BJ. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth*. 18 : 915-92.
- (100) Hogestatt ED., Jönsson Bo AG., Ermund A., Andersson DA., et al. (2005). Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via

**Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. J Biol Chem. 280 :31405-31412.**

**(101) Saliba SW., Marcotegui AR., Fortwängler E., Ditrich J., Perazzo JC., et al. (2017). AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. Journal of Neuroinflammation. 14 : 246.**

**(102) Breyer RM., Bagdassarian CK., Myers SA., et Breyer MD. (2001). Prostanoid receptors: subtypes and signaling. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 661–690.**

**(103) Nakamura K., Li YQ., Kaneko T., Katoh H., et Negishi M .(2001). Prostaglandin EP3 receptor protein in serotonin and catecholamine cell groups:a double immunofluorescence study in the rat brain Neuroscience 103 (3), 763-775.**

**(104) Aronoff DM., Oates JA., et Boutaud O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol. Ther.79 (1), pp. 9-19.**

**(105) Bertolini A., Ferrari A., Ottani A., Guerzoni S., Tacchi R., et Leone S. (2006). Paracetamol:New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Rev 12, 250-275.**

**(106) Graham GG., Davies MJ., Day RO., Mohamudally A., et Scott KF. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology. 21, 201-232.**

**(107) Nowak JZ., et Bebenista MJ. (2013). Paracetamol phenomenon: unprecedented worldwide popularity vs. toxic effects. Military Pharmacy and Medicine. V I - 4, 1- 16.**

**(108) Sharma C. et Mehta V. (2014). Paracetamol: Mechanisms and updates. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 14(4) : 153–8.**

**(109) James W., Dear D., Nicholas Bateman (2019). Paracétamol poisoning, MEDICINE. 48(3) : 208-210.**



- (110) Yu-Guang Chen, Cheng-Li Lin, Ming-Shen Dai, Ping-Ying Chang, Jia-Hong Chen, Tzu-Chuan Huang, Yi-Ying Wu, and Chia-Hung Kao (2015). Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients With Acetaminophen Intoxication. *Medicine (Baltimore)*. 94(46).
- (111) Schiavone S., Jaquet V., Trabace L., Krause K.H (2013). Severe Life Stress and Oxidative Stress in the Brain: From Animal Models to Human Pathology /*Antioxid Redox Signal*. 18(12): 1475–1490.
- (112) Ríos-Arrabal S., Artacho-Cordón F., León J., Román-Marinetto E., Salinas-Asensio M.M., Calvente I. and Núñez M.I. (2013). Involvement of free radicals in breast cancer. *Springerplus* 2(404) : 1-12.
- (113) Collard J. (2014). Stress oxydant. (WWW. Labocollard .be J. Collard: Stress oxydant.
- (114) Sies H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 4: 180–183.
- (115) Kumar R.S., Narasingappa R.B., Joshi C.G., Girish T.K., Prasada Rao U.J., Danagoudar A. (2017). Evaluation of Cassia tora Linn. against Oxidative Stress-induced DNA and Cell Membrane Damage/*J Pharm Bioallied Scim*,9(1):33-43. Doi: 10.4103/0975-7406.206215.
- (116) Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? / *Free Rad Biol Med*, 49: 1603-1616.
- (117) Rosaria Vari, Roberta Masella (2010). In *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*.
- (118) Ortiz G.G., Pacheco-Moisés F.P., Bitzer-Quintero O.K., Ramírez-Anguiano A.C., Flores-Alvarado L.J., Ramírez-Ramírez V., Macias-Islas M.A. and Torres-Sánchez E.D. (2013). Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013; 1-14.
- (119) Kang S., Lee Y.H., Lee J.E. (2017). Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease/*Yonsei Med J*. 58(3):479-488.

- (120) Gonzalez-Vicente A., Garvin J.L. (2017). Effects of Reactive Oxygen Species on Tubular Transport along the Nephron/Antioxidants. (Basel).23 :6(2).
- (121) Tanguy M., Begué-Simon A.M. (2009). Antioxydants Première partie : Les antioxydants dans l'alimentation /Médecine. 5 (6) :256-260.
- (122) Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology. 585: 325-337.
- (123) Wang J., Zhanga Q., Zhang Z., Songa H., Li, P. (2010). Potential antioxidant and anticoagulant capacity of low molecular weight fucoidan fractions extracted from Laminaria japonica. International Journal of Biological Macromolecules. 46 : 6-12.
- (124) Favier A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique. 108-115.
- (125) Kohen R., Nyska A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. Toxicologic Pathology. 30 : 620-650.
- (126) Phaniendra A., JestadiD.B., PeriyasamyL (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases / Indian J Clin Biochem. 30 (1) : 11 à 26.
- (127) Gutowski M. and Kowalczyk S. (2013). A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. ACTA biochimica polonica. 60(1) : 1-16.
- (128) Merksamer P.I., Liu Y., He W., Hirschey M.D., Chen D. and Verdin E. (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. Aging, 5 (3); 144-150.
- (129) Zhou Y., Yan H., Guo M., Zhu J., Xiao Q. and Zhang L. (2013). Reactive oxygen species in vascular formation and development. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013V; 1-14.

- (130) De Marco F. (2013). Oxidative stress and HPV Carcinogenesis. *Viruses*, 5; 708-731.
- (131) Lagouge M. and Larsson N.G. (2013). The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Journal of internal medicine*, 273; 529-543.
- (132) Mohammed M.T., Kadhim S.M., Jassim A. M.N., Abbas S .I (2015). Free radicals and human health/*International Journal of Innovation Sciences and research*. 4(6) : 218-223.
- (133) Li C., Miao X., Li F., Wang S., Liu Q., et al. (2017). Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy/*Oxid Med Cell Longev*.
- (134) Baskaran A., Chua K.H., Sabaratnam V., Ram M.R., Kuppusamy U.R. *Pleurotus giganteus* (Berk. Karun et Hyde). (2017). The giant oyster mushroom inhibits NO production in LPS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulated RAW 264.7 cells via STAT 3 and COX-2 pathways/*BMC Complement Altern Med*. 17: 40.
- (135) Noori S. (2012). An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System/*Open Access Scientific Reports*. 1 : 413.
- (136) Di Meo M.T.S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions /*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Page :44.
- (137) Zeeshan H.M.A. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS/*Int J Mol Sci*. 17 (3): 327.
- (138) Li A.N., Li S., Zhang Y.J., Xu X.R., Chen Y.M. and Li H.B. (2017). Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 6 : 6020-6047.
- (139) Migdal C., Serres M. (2011). Reactive oxygen species and oxidative stress/*Med Sci*. 27 (4): 405 – 412.
- (140) O'Mahony J.A., Fox P.F. and Kelly A.L. (2013). Indigenous enzymes of milk advanced dairy chemistry: Volume 1A: Proteins: Basic Aspects. 4th Edition, Springer Science Business Media New York. Pages : 337-385.

- (141) Sandalio L.M., Rodriguez-serrano M., Romero-puertas M. and Ddel rio L. (2013). Role of peroxisomes as a source of reactive oxygen species (ROS) signaling molecules. In: peroxisomes and their key role in cellular signaling and metabolism, subcellular biochemistry. Springer Scienceec Business Media Dordrecht. Pages : 233-249.
- (142) Wages P.A., Silbajoris R., Speen A., Brighton L., Henriquez A., Tong H., Bromberg P.A., Simmons S.O. and Samet J.M. (2014). Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the oxidative effects of zinc exposure in human airway epithelial cells Redox Biology. 3 : 47–55.
- (143) Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S. and Dhama K. (2014). Oxidative stress, prooxidants and antioxidants: the interplay. BioMed Research International. Pages : 1-14.
- (144) Franco Ro., Sánchez-Olea R., Reyes-Reyes E.M. and Panayiotidis M.I. (2009). Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis. Mutation Research. 674 : 3-22.
- (145) Mena S., Ortega A. and Estrela J.M. (2009). Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. Mutation Research. 674 : 36-44.
- (146) Wages P.A., Silbajoris R., Speen A., Brighton L., Henriquez A., Tong H., Bromberg P.A., Simmons S.O. and Samet J.M. (2014). Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the oxidative effects of zinc exposure in human airway epithelial cells Redox Biology. 3 : 47–55.
- (147) Migliore L. and Coppedè F. (2009). Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. Mutation Research. 674 : 73-84.
- (148) Pickering A.M., Vojtovich L., Tower J. and Davies J.A. (2013). Oxidative stress adaptation with acute, chronic and repeated stress. Free radical biology and medicine. 55 : 109-118.
- (149) Chalouhi N., Ali M.S., Starke M.R., Jabbour P.M., Tjoumakaris S.I., Gonzalez L.F., Rosenwasser R.H., Koch W.J. and Dumont A.S. (2012). Cigarette smoke and inflammation : role in cerebral aneurysm formation and rupture. Mediators of inflammation. ID 271582 : 1-12.

- (150) Haj Mouhamed D., Ezzaher A., Neffati F., Douki W., Gaha L., et Najjar M.F. (2012). Etude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 27 : 153-158.
- (151) Ouellet C., Bilodeau G. et Cantin A.M. (2007). Stress oxydatif, tabagisme et CFTR : est-ce que le tabagisme peut conduire à la mucoviscidose. *Nouvelle médecine*. 1(23) : 1-2.
- (152) Shah D., Mahajan N., Sah S., Nath S.K., Paudyal B. (2014). Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus/J*Biomed Sci*. 21(1) : 23.
- (153) Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 82 : 47-95.
- (154) Gasparrini M., Forbes-Hernandez T.Y., Giampieri F., Afrin S., Mezzetti B. et al. (2017). Protective Effect of Strawberry Extract against Inflammatory Stress Induced in Human Dermal Fibroblasts/*Molecules*, ;22(1).
- (155) Palipoch S., Koomhin P. (2015). Oxidative Stress-Associated Pathology: A Review/*Sains Malaysian*. 44 (10) : 1444–1446.
- (156) Ouznadj Amira (2020). Stress et pathologie.
- (157) Menon R. (2014). Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Frontiers in Immunology*. 5(567) : 1-14.
- (158) Moukette B., Pieme C.A., Nya Biapa P.C., Ngogang J.Y. (2015). In vitro antioxidant and anti-lipoperoxidative activities of bark extracts of *Xylopi aethiopica* against ion-mediated toxicity on liver homogenates/*J Complement Integr Med*. 12(3) :195-204.
- (159) Burton G. and Jauniaux E. (2011). Oxidative stress. Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. 25 : 287-299.
- (160) Charbon G., Bjorn L., Mendoza-Chamizo B., Frimodt-Moller J. and Lobner-Olesen A. (2014). Oxidative DNA damage is instrumental in hyperreplication stress-induced inviability of *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research*. 42(21) : 13228-13241.

- (161) Miwa S., Muller F.L. and Beckman K.B. (2008). The basics of oxidative biochemistry. In: Oxidative stress in aging. Aging Medicine. Pages :11-35.
- (162) Cotticelli M.G., Crabbe A.M., Wilson R.B. and Shchepinov M.S. (2013). Insights into the role of oxidative stress in the pathology of Friedreich ataxia using peroxidation resistant polyunsaturated fatty acids. Redox Biology. 1 : 398-404.
- (163) Baudin B. (2006). Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. Médecine Thérapeutique Cardiologie. 2 : 43-52.
- (164) Martínez-Cayuela M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. Biochimie. 77: 147-161.
- (165) Cillard J., Cillard P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. Oleagineux, Corps gras, Lipides. 13 : 24-29.
- (166) Sachdev S., Davies K.J.A. (2008). Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. Free Radical Biology and Medicine. 44 : 215-223.
- (167) Zegarac J.P. (2017). PhD. Oxidative Stress: Effects on Lipids, Proteins, and DNA. Bioanalytical Testing and Research Laboratories. Brunswick Labs.
- (168) Důračková Z. (2008). Oxidants, antioxidants and oxidative stress. In: Mitochondrial medicine. Springer Science and Business Media. Pages : 19-54.
- (169) Shinde A., Ganu J., Naik P. (2012). Effect of Free Radicals et Antioxidants on Oxidative Stress: A Review/Journal of Dental & Allied Sciences. 1(2):63-66.
- (170) Pieme C.A., Tatangmo J.A., SiSmo G., Nya P.C.B., Moor V.J.A., et al. (2017). Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes/BMC Res Notes. 10(1):141.
- (171) Oltra M.A., Carbonell, F., Tormos, C., Iradi, A., Sáez, T.G. (2001). Antioxidant enzyme activities and the production of MDA and 8-oxo-dG in chronic lymphocytic leukemia. Free Radical Biology and Medicine. 30 : 1286-1292.

- (172) Devi P R., Kumari, S K., Kokilavani, C. (2007). Effect of vitex negundo leaf extract on the free radicals scavengers in complete freund's adjuvant induced arthritic rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22: 143-147.
- (173) Flora S.J.S. (2009). Aspects chimiques et biologiques des antioxydants pour les stratégies contre l'exposition aux métaux et métalloïdes/*Oxid Med cellulaire Longev*. 2 (4): 191-206.
- (174) Castaldo S.A., Freitas J.R., Conchinha N.V., Madureira P.A. (2016). The Tumorigenic Roles of the Cellular REDOX Regulatory Systems/*Oxidative. Medicine and Cellular Longevity*. Pages :17.
- (175) Starlin T., Gopalakrishnan V.K. (2013). enzymatic and non-enzymatic antioxidant properties of tylophora pauciflora wight and arn:an in vitro study/*Asian J Pharm Clin Res*. 6 : 68-71.
- (176) Papa L., Manfredi G. and Germain D. (2014). SOD1, an unexpected novel target for cancer therapy. *Genes and Cancer*. 5 (1-2) :15-21.
- (177) Peng C., Wang X., Chen J., Jiao R., Wang L., Li Y.M., Zuo Y., Liu Y., Lei L., Ma K.Y., Huang Y. and Chen Z.Y. (2014). Antioxidants biology of ageing and role of dietary. *BioMed Research International*. ID 831841 : 1-13.
- (178) Jacquot J.P., Dietz K.J., Rouhier N., Meux E., Lallement P.A., Selles B. and Hecker A. (2013). Redox regulation in plants: glutathione and "redoxin" related families. In: *Oxidative stress and redox regulation*. Springer Science Business Media Dordrecht. Pp : 213-291.
- (179) Foyer C.H., Trebst A. and Noctor G. (2008). Signaling and integration of defense functions of tocopherol, ascorbate and glutathione. In: *photoprotection, photoinhibition, gene regulation and environment*. Springer Science Business Media, pp; 241-268.
- (180) Lonn M.E., Dennis J.M., Stocker R. (2012). Actions of antioxidants in the protection against atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 53 : 863-884.
- (181) Sorg O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies*. 327 : 649-662.

- (182) Kinsky N. (1989). Antioxidants function of carotenoid. *Free.Rad. Biol.Med*,7,617.
- (183) Surai P. F. (2002). Naturel antioxidants in avian nutrition and reproduction (pp .5\_9). Nottingham : Nottingham university press.
- (184) Grimm M.O., Mett.J., Hartmann T. (2016). The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer´s Disease/*Int J Mol Sci*. 17(11).
- (185) Limbach S. and Guillard J.C. (2007). Vitamines. Dans : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2eme éd, France, Springer- Verlag. pp : 127-143.
- (186) Evans W.J. (2000). Vitamin E, vitamin C and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*. 72 : 647-652.
- (187) Foyer C.H. and Noctor J. (2005). Redox homeostasis and antioxidants signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses. *The plant cell*. 17(7) : 1866-1875.
- (188) Leverve X. (2009). Stress oxydants et antioxydants ? *Cahiers de nutritions et de diététique*. 44(5) : 219-224.
- (189) Mehta S.K., Joghi S., Gowde T. (2015). *Members of Antioxidant Machinery and Their Functions*.
- (190) Tanumihardjo S.A. (2013). *Carotenoids and Human Health*. Humana Press, Springer. USA.
- (191) Powers S.K. et Jackson M.J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *physiological reviews*. 88(4) : 1243-1276.
- (192) Belviranli M., Okudan N. (2015). *Well-Known Antioxidants and Newcomers in Sport Nutrition /Antioxidants in Sport Nutrition*.
- (193) Khan H, Jawad M, Kamal MA, Baldi A, Xiao J, Nabavi SM, Daglia M. (2018). Evidence and prospective of plant derived flavonoids as antiplatelet agents: strong candidates to be drugs of future. *Food Chem Toxicol*. 119 : 355-367.



- (194) Lu, W., Kelly, A.L., Miao, S. (2016). Emulsion-based encapsulation and delivery systems for polyphenols. *Trends Food Sci. Technol.* 47 : 1–9.
- (195) Li A, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R , Chen Y-M , Li H-B. (2014). Resources and Biological Activités of Natural Polyphénols.
- (196) Herzi, N. (2013). Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l'extraction au CO<sub>2</sub> – surpercritique et des techniques conventionnelles ( Doctoral dissertation, INPT).
- (197) K. Chira, J.-H. Suh, C. Saucier, P.-L. Teissèdre (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie.* 6 : 75–82.
- (198) Crozier A. (2003). Classification and biosynthesis of secondary plant products: An overview. In: Goldberg G (ed) *Plants: Diet and Health.* British Nutrition Foundation, Chapman Hall, Londres. pp. 27-48.
- (199) Hoffmann, D. (2003). *Medical Herbalism : The Science and Practice of Herbal Medicine.* Edition Inner Traditions / Bear & Co., p 90.
- (200) Ramirez-Tortosa MC , Granados S, Quiles JL. (2006). Chemical composition, types and characteristics of olive oil In *Olive oil and health.* CABI Publishing. 45-62.
- (201) Macheix, J.J., Fleriet, A et Christian, A. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaire d'importance économique. PPTUR Lausanne.
- (202) Papuc C , Gheorghe V. Goran, Corina N. Predescu, Nicorescu V, Stefan G. (2017). Plant Polyphenols as Antioxidant and Antibacterial Agents for Shelf-Life Extension of Meat and Meat Products: Classification, Structures, Sources, and Action Mechanisms. 1243-1268.
- (203) John Ralph, Catherine Lapierre et Wout Boerjan (2019). Lignin structure and its engineering. *Current Opinion in Biotechnology.* 56 : 240–249.
- (204) Claudio Giuliano B.Sc, Francesca Siani Ph.D, Liudmila Mus Ph.D, Cristina Ghezzi B.Sc, Silvia Cerri Ph.D, Barbara Pacchetti Ph.D, Chiara Bigogno Ph.D, Fabio Blandini M.D. (2020). Neuroprotective effects of lignan 7-

hydroxymatairesinol (HMR/lignan) in a rodent model of Parkinson's disease. *Nutrition*. 69, 110494.

(205) Esra Küpeli Akkol, Yasin Genç, Büsra Karpuz, Eduardo Sobarzo-Sánchez and Raffaele Capasso (2020). Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer . *Cancers*. 12, : 1959.

(206) Qin Gao, Chunrong Zhong, Xuezhen Zhou, Renjuan Chen, Ting Xiong, Miao Hong, Qian Li, Man Kong, Guoping Xiong, Weizhen Han, Guoqiang Sun, Xuefeng Yang, Nianhong Yang, 1 , Liping Hao (2020). Inverse association of total polyphenols and flavonoids intake and the intake from fruits with the risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Clinical Nutrition*.

(207) Gerard Bryan Gonzales, Guy Smagghe, Charlotte Grootaert, Moises Zotti, Katleen Raes, and John Van Camp (2015). Flavonoid interactions during digestion, absorption, distribution and metabolism: a sequential structure–activity/property relationship-based approach in the study of bioavailability and bioactivity. *Drug Metabolism Reviews*, Early Online. 1–16.

(208) During A, Larondelle Y. (2013). The O-methylation of chrysin markedly improves its intestinal anti-inflammatory properties: structure-activity relationships of flavones. *Biochem Pharmacol*. 86 :1739-1746.

(209) Fusi F, Spiga O, Trezza A, Sgaragli G, Saponara S. (2017). The surge of flavonoids as novel, fine regulators of cardiovascular Cav channels. *Eur J Pharmacol*. 796 :158-174.

(210) Clark JL, Zahradka P, Taylor CG. (2015). Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure. *Nutr Rev*. 73 : 799-822.

(211) Mark F. McCarty, Simon Iloki Assanga, Lidianys Lewis Lujan (2020). Flavones and flavonols may have clinical potential as CK2 inhibitors in cancer therapy. *Medical Hypotheses*. Vol 141, Article 109723.

(212) Dina Maaliki, Abdullah A Shaito, Gianfranco Pintus, Ahmed El-Yazbi and Ali H Eid (2019). Flavonoids in hypertension: a brief review of the underlying mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology*. 45 :57–65.

- (213) Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*. 45 :1-15.
- (214) Wolfe, K. L., & Liu, R. H. (2008). Structure–Activity Relationships of Flavonoids in the Cellular Antioxidant Activity Assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56(18) : 8404–8411.
- (215) Kumar S, Pandey AK. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J*. 162750.
- (216) Mangels DR, Mohler ER 3rd (2017). Catechins as potential mediators of cardiovascular health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 37 :757-763.
- (217) K.C. Duru, E.G. Kovaleva, I.G. Danilova, P van der Bijl, A.V. Belousova (2018). The potential beneficial role of isoflavones in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*. Vol 59 : 1-15.
- (218) Ezinne O. Igwe, Steven Roodenrys, Yasmine C. Probst, Vinicius do Rosari, Michael E. Netze, Hung T Hong, Gabriele Netzel, Anh D. T Phan, Karen E. Charlton (2020). Low anthocyanin plum nectar does not impact cognition, blood pressure and gut microbiota in healthy older adults: A randomized crossover trial. *Nutrition Research*. Journal Pre-proof. Page 4.
- (219) Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, Franz M, Eliassen AH, Rimm EB. (2013). High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*. 127 : 188-196.
- (220) Antonella Smeriglio, Davide Barreca, Ersilia Bellocco, Domenico Trombetta (2017). Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *Br J Pharmacol*. 174 (11) :1244-1262.
- (221) Antonio Pizzi (2019). Tannins: Prospectives and Actual Industrial Applications. *Biomolecules*. 9, 344.
- (222) Scott A Harding (2019). Condensed tannins: arbiters of abiotic stress tolerance?. *Tree Physiology*. 39 : 341–344.

- (223) Kateřina Macáková, Vít Kolečkář, Lucie Cahliková, Jakub Chlebek, Anna Hošťálková, Kamil Kuča, Daniel Jun, Lubomír Opletal (2014). Chapter 6 - Tannins and their Influence on Health. Recent Advances in Medicinal Chemistry. Volume 1, Pages 159-208.
- (224) Maksimiljan Brus, Tomaz Langerholc, Dejan Skorjanc (2013). Intracellular antioxidative properties of hydrolysable tannins on animal and human small intestinal enterocyte cell model. Current Opinion in Biotechnology. Vol 24 :28–47.
- (225) Ruisong Pei, Xiaocao Liu and Bradley Bolling (2020). Flavonoids and gut health. Current Opinion in Biotechnology. 61 : 153–159.
- (226) Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. Antioxid Redox Signal. 18: 1818-92.
- (227) Santhakumar AB, Battino M, Alvarez-Suarez JM. (2018). Dietary polyphenols: structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. Food Chem Toxicol. 113 : 49-65.
- (228) R M de Ferrars, C Czank, Q Zhang, N P Botting, P A Kroon, A Cassidy, and C D Kay (2014). The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolites in humans. Br J Pharmacol. 171(13) : 3268–3282.
- (229) Olivier Dangles (2020). Le potentiel antioxydant des aliments : mythes et réalités. Cahiers de nutrition et de diététique. 55 : 176-183.
- (230) Wang X, Chen L, T. Wang (2015). Ginsenoside Rg3 antagonizes adriamycin-induced cardiotoxicity By improving endothelial dysfunction from oxidative stress via upregulating the Nrf2-ARE pathway through the activation of akt, Phytomed. Int. J. Phytother. Phytopharmacol. 22 :875–884.
- (231) Ganesa K, Xu B. (2017). A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans. Nutrients. 9(5).
- (232) Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S. (2011). The biological relevance of

direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. 141(5) : 989-1009.

(233) Ondrej Zitka, Jiri Sochor, Otakar Rop, Sylvie Skalickova, Pavlina Sobrova, Josef Zehnalek, Miroslava Beklova, Boris Krska, Vojtech Adam and Rene Kizek (2011). Comparison of Various Easy-to-Use Procedures for Extraction of Phenols from Apricot Fruits. *Molecules*. 16 : 2914-2936.

(234) Ambriz-Pérez DL, Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Heredia JB (2016). Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. *Cogent. Food Agric*. 2 : 1131412.

(235) Sofna D.S. Banjarnahor, Nina Artanti (2014). Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones*. Vol. 23 : No. 4.

(236) D. Procházková, I. Boušová, N. Wilhelmová (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 82 : 513–523.

(237) Jakub Treml and Karel Šmejka (2016). Flavonoids as Potent Scavengers of Hydroxy Radicals *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Vol 15.

(238) alešev D, Kunti V. (2007). Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *J Serb Chem Soc*. 72(10):921-39.

(239) Demóstenes Amorim Porfírio, Rafaelde Queiroz Ferreira, Andréa Renata Malagutti, Eliana Máira Agostini Valle (2014). Electro chemical study of the increased antioxidant capacity of flavonoids through complexation with iron (II) ions. *Electrochimica Acta*. 141 :33–38.

(240) Bubols GB, Vianna Dda R, Medina-Reimon A, von Poser G, Lamuela-Raventos RM, Eifler-Lima VL. (2013). The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini Rev Med Chem*. 13(3) :318-34.

(241) Chen-Chen Zhu, Min Hu, Ai-Zhi Wu, Zeren-Dawa Bairu, and Suolang-Qimei Kangsa (2014). Structure-activity relationships of antioxidant activity in vitro about flavonoids isolated from *Pyrethrum tatsienense*. *J Intercult Ethnopharmacol*. 3(3) : 123–127.

- (242) Mercader A.G; Duchowicz P.R; Fernandez .F.M ; Castro E.A ; Bennardi D. O; Autino J.C ; Romanell G .P. (2008). QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids . Bioorgan . Med. chem. 16 : 7470-7476.
- (243) Khebnikov .A .I ; Schepetkin I.A ; Domania N. G; Kirpotina L. N; Quinn M .T. (2007). improved quantitative structure activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids inchemical , enzymatic , and cellular systéme .Bioozan . Med. chem. 15 : 1749 – 1770.
- (244) Sroka Z. (2005). Antioxidative and properties plant phenolics. Z. Natur forech C. 60 : 833- 843.
- (245) Afans ‘ev .I. B ; Ostrakoritch E. A; Mikhalchi E. V; Ibragimova ; G.A ; Korkima L. G. (2001). Endancement of antioxidant and antinflamatory activites of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals .biochem . pharmacol. 61 : 677- 684.
- (246) Van Acker, S. A. B. E.; Van Den Berg, D.-j.; Tromp, M. N. J. L.; Griffioen, D. H.; Van Bennekom, W. P.; Van Der Vijgh, W. J. F.; Bast, A.( 1996 ) .Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. Free Radical Biology and Medicine. 20, (3) : 331-342.
- (247) Musialik M ; Kuzmien R ; Pawtowski T. S ; Litwinienko G. (2009) . Acidity of hydroxyl group : An overlooked influence on antiradical properties of flavonoids . Jorg chem. 74 : 2699 – 2709.
- (248) Ma .X .M ; Liu Y; Shi Y .P. (2007). Phenolic derivatives with free radical – scavenging activites from Ixeridium gracile ( D.C.) SHTH chem .Biodiv. 4 : 2172-2181.
- (249) Burda ,S ; Oleszek W. (2001). Antioxidant and antiradical activities of flavonoid , J Agric Food chem. 49 : 2774- 2779.
- (250) Seo EJ,Fischer N, Efferth T. (2018). Phytochemicals comme inhibiteurs de NF-kb pour le traitement de la maladie d&#39 ; Alzheimer.129 : 262-273.
- (251) Murray P.J., Wynn T.A. (2011). Protective and Pathogenic Functions of Macrophage Subsets. Nat. Rev. Immunol. 11 : 723–737.

- (252) González R., Ballester I., López-Posadas R., Suárez M.D., Zarzuelo A., Martínez- Augustin O., Sánchez de Medina F. (2011). Effects of Flavonoids and Other Polyphenols on Inflammation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51 : 331–362.
- (253) Josaphat Iba-Ba, Jean Cyr Yombi, Étienne Danse, Benoît Van Beers, Bernard Vandercam (2008). Nécrose papillaire bilatérale lorsd'un traitement par indinavir. *Presse Med.* 37 : 967–969.
- (254) C. Roy (2009). Imagerie actuelle de la nécrose des papilles rénales.
- (255) Verschuren F, Thys F, Kong Kam Wa I. (2008). Une étiologie inhabituelle d'hématurie macroscopique en salle d'urgence : la nécrose papillaire rénale chez le patient drépanocytaire hétérozygote. *Journal Européen des Urgences.* 21, Page :70-73.
- (256) Zhiwei Zhang (2019). Nécrose corticale rénale. Loma Linda University.
- (257) World J Nephrol (2015). Changing picture of renal cortical necrosis in acute kidney injury in developing country.
- (258) S. Luong (2017). Échographie Doppler du greffon rénal. *Guide Pratique D'écho-Doppler Vasculaire.* Pages 277-290.
- (259) A. Deevan Paul, C. Girish, T. N. Shilpa, Katta Manogna, A. Geetha Susmitha (2017). Renal Vascularisation Causing End - Stage Failures and Outcomes: A Pool Analysis of Community Based Studies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research.* 9 (5) : 256-262.
- (260) R. Bouzgarrou, A. Lautrette, B. Souweine et Ph. Vignon (2020). Défaillances d'organes postopératoires. *Réanimation.* Chapitre 353, 415-437.
- (261) Stéphane Honoré, Pierre Renaudin, Alain Ragon, Pascale Sebahoun1 (2018). Traitement de l'insuffisance rénale. Chapitre 55, 977- 1021.
- (262) David P. Basile, Melissa D. Anderson et Timothy A. Sutton (2012). Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol.* 2(2) : 1303–1353.
- (263) Kruidenier L. and Verspaget H.W. (2002). Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous? *Alimentatry Pharmacology and Therapeutics.* 16 : 1997-2015.

- (264) Robert W. Schrier, Wei Wang, Brian Poole, and Amit Mitra (2004). Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 114(1) : 5-14.
- (265) Vital I. (2015). Essential versus accessory aspects of cell death : recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death et Differentiation*. 22(1) : 58-73.
- (266) Orrenius S., Nicotera P., Zhivotovsky B. (2011). Cell death mechanisms and their implications in toxicology. *Toxicological Sciences*. 119(1) :3–19.
- (267) Duprez L., Wirawan E., Berghe T. V., Vandenabeele P. (2009). Major cell death pathways at a glance. *Microbes and Infection*. 11(13) :1050–1062.
- (268) Jaeschke H, Bajt ML (2006). «Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen- induced liver cell death». *Toxicol Sei* vol. 89, p. 31-41.
- (269) D C Dahlin, G T Miwa, A Y Lu, S D Nelson (1984). N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 81(5) : 1327-31.
- (270) Hinson JA, Reid AB, McCullough SS, James LP (2004). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: rôle of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metabolism Reviews*. 36(3–4) : 805–822.
- (271) Han D., Hanawa N., Saberi B., and Kaplowitz N. (2006). *Free Radic. Biol.Med.* 41 : 627-639.
- (272) Derick Han, Raffaella Canali, Daniel Rettori and Neil Kaplowitz (2003). Effect of Glutathione Depletion on Sites and Topology of Superoxide and Hydrogen Peroxide Production in Mitochondria. *Molecular Pharmacology* November. 64 (5) 1136-1144.
- (273) Tran Thi Oanh Yen, B.M. Prasanna, T.A.S. Setty & R.S. Rathore (2004). Genetic variability for resistance to sorghum downy mildew (*Peronosclerospora sorghi*) and Rajasthan downy mildew (*P. heteropogoni*) in the tropical/sub-tropical Asian maize germplasm. *Euphytica*. 138 : 23–31.



- (274) Hartmut Jaeschke (2003). Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning.
- (275) Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. (2006). Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochim Biophys Acta*. 1757 (9-10) : 1371-87.
- (276) Griffiths EJ, Halestrap AP. (1995). Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J*. 307 (Pt. 1) : 93-98.
- (277) Wang L, Du F, Wang X. (2008). TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 133 : 693-703.
- (278) Yamashima T, Kohda Y, Tsuchiya K, Ueno T, Yamashita J, Yoshioka T, Kominami E. (1998). Inhibition of ischaemic hippocampal neuronal death in primates with cathepsin B inhibitor CA-074 : a novel strategy for neuroprotection based on "calpain-cathepsin hypothesis." *Eur J Neurosci*. 10 :1723-1733.
- (279) Ma. Luisa Escobar, Olga M. Echeverría et Gerardo H. Vázquez-Nin (2015). Necrosis as Programmed Cell Death.
- (280) Kowaltowski A J , N.C de souza-pinto, R.F.Castilho, and A.E.Vercesi, « Mitochondria and reactive oxygen species », *Free Radical Biology and Medicine*, vol.47,N.4, P.333-343.
- (281) E. Basso, L. Fante, J. Fowlkes, V. Petronilli, M. A. Forte, and P. Bernardi (2005). "Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of cyclophilin D," *The Journal of Biological Chemistry*. vol. 280(19) : 18558–18561.
- (282) Ramachandran A, Jaeschke H. (2019). Acetaminophen hepatotoxicity : a mitochondrial perspective. *Adv Pharmacol*. 85 :195-219.
- (283) Magno G, Joris I. (1995). Apoptosis, oncosis y necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*. 146 : 3-16.
- (284) Berson A. (2005). Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *Hépatogastro*. 12 (3).

- (285) Robin M. A. (2005). Implications physiopathologiques des cytochromes P450. *Hépto-Gastro*. 12 (4) : 241-249.
- (286) Kaushal G., Basnakian A., and Shah S. (2004). Apoptotic pathways in ische-mic acute renal failure. *Kidney International*. 66 : 500–506.
- (287) R. Bonegio and W. Lieberthal (2002). Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 11 : 301–308.
- (288) Heim, K. E., Tagliaferro, A. R. & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*. 13 : 572-584.
- (289) Burda, S. & Oleszek, W. (2001). Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49 : 2774-2779.
- (290) Amic, D., Davidovic-Amic, D., Beslo, D., Rastija, V., Lucic, B. & Trinajstic, N. (2007). SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Current medicinal chemistry*. 14 : 827-845.
- (291) Lotito, S. B., Actis-Goretta, L., Renart, M. L., Caligiuri, M., Rein, D., Schmitz, H. H., et al. (2000). Influence of oligomer chain length on the antioxidant activity of procyanidins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 276 : 945-951.
- (292) Mishra, B., Priyadarsini, K. I., Kumar, M. S., Unnikrishnan, M. & Mohan, H. (2003). Effect of O-glycosilation on the antioxidant activity and free radical reactions of a plant flavonoid, chrysoeriol. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 11 : 2677-2685.
- (293) Sun, C., Fu, J., Chen, J., Jiang, L. & Pan, Y. (2010). On-line HPLC method for screening of antioxidants against superoxide anion radical from complex mixtures. *Journal of separation science*. 33 : 1018-1023.
- (294) Firuzi, O., Lacanna, A., Petrucci, R., Marrosu, G. & Saso, L. (2005). Evaluation of the antioxidant activity of flavonoids by —ferric reducing antioxidant power assay and cyclic voltammetry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1721 : 174-184.

- (295) Fernández, M., Caballero, J., Helguera, A. M., Castro, E. A. & González, M. P. (2005). Quantitative structure–activity relationship to predict differential inhibition of aldose reductase by flavonoid compounds. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 13 : 3269-3277.
- (296) Kim, H., Pham, H. & Ziboh, V. (2001). Flavonoids differentially inhibit guinea pig epidermal cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 65 : 281-286.
- (297) Chi, Y. S., Jong, H. G., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S. & Kim, H. P. (2001). Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid : cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochemical pharmacology*. 62 : 1185-1191.
- (298) Ursini, F., Maiorino, M., Morazzoni, P., Roveri, A. & Pifferi, G. (1994). A novel antioxidant flavonoid (IdB 1031) affecting molecular mechanisms of cellular activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 16 : 547-553.
- (299) Huk, I., Brovkovich, V., Nanobash Vili, J., Weigel, G., Neumayer, C., Partyka, L., et al. (1998). Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia–reperfusion injury: an experimental study. *British Journal of Surgery*. 85 : 1080- 1085.
- (300) Rubbo, H., Radi, R., Trujillo, M., Telleri, R., Kalyanaraman, B., Barnes, S., et al. (1994). Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. Formation of novel nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *Journal of Biological Chemistry*. 269 : 26066-26075.
- (301) Olszanecki, R., Gebaska, A., Kozlovski, V. & Gryglewski, R. (2002). Key words: flavonoids, nitric oxide synthase, macrophages. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 53 : 571-584.
- (302) Carocho, M. & Ferreira, I. C. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*. 51 : 15-25.
- (303) Nerland, D. E. (2007). The antioxidant/electrophile response element motif. *Drug metabolism reviews*. 39 : 235-248.

- (304) Hirano, R., Sasamoto, W., Matsumoto, A., Itakura, H., Igarashi, O. & Kondo, K. (2001). Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 47 : 357-362.
- (305) Zhu, Q. Y., Huang, Y., Tsang, D. & Chen, Z.-Y. (1999). Regeneration of  $\alpha$ -tocopherol in human low-density lipoprotein by green tea catechin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 47 : 2020-2025.
- (306) Cao, G., Russell, R. M., Lischner, N. & Prior, R. L. (1998). Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women. *The Journal of nutrition*. 128 : 2383-2390.
- (307) Kessler, M., Ubeaud, G. & Jung, L. (2003) Anti-and pro-oxidant activity of rutin and quercetin derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 55 : 131-142.

<b>Presente par : Megueneche Radia</b>	<b>le 15 -09-2020</b>
<b>Saifi Anfel</b> <b>Omeiche Sedjda</b>	
<b>Thème</b> <b>L'effet protecteur des polyphenols vis-à-vis à la nécrose rénale induite par le paracétamol</b>	
<b>Nature du diplom : Master II</b> <b>Doumain : Sciences de la nature et de la vie</b> <b>Montion : Toxicologie et santé</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Résumé :</b></p> <p>Les reins c'est un organe important qui est exposé à la toxicité par des substances et des médicaments tels que le paracétamol, Dans le cas du surdosage par le paracétamol résulte une augmentation de la production du NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant, ce métabolite s'accumule et se lie aux protéines cellulaires et mitochondriales des cellules rénales et conduit à la production des ROS et de lésions Cellules et finalement nécrose rénale.</p> <p>Les phénols produits par les plantes peuvent agir des différentes manières dans la régulation du stress oxydatif en capturant directement les espèces réactives de l'oxygène.</p>	
<b>Mots clés :</b> Reins, néphrotoxicité, paracétamol, Insuffisance rénale, stress oxydatif, nécrose, polyphénol.	
<b>Devant le jury :</b> <b>Président du jury :</b> Mr. Menad Ahmed (Pr-UFM- Constantine 1) <b>Rapporteur :</b> Mr. Boulkandoul Ramzi (MAA-UFM-Constantine 1) <b>Examineurs :</b> Mr. Bouldjadj Redouane (MAA-UFM-Constantine 1)	