

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم علم الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

N° d'ordre :
N° de série :

Spécialité : *Toxicologie.*

Intitulé :

L'effet protecteur de l'extrait butanolique de la plante *Hertia* sp. vis-à-vis la pneumotoxicité induite

Présenté par : BENARIBA Manel
CHETTAT Soundous

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MENAD AHMED

Pr. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur 1 : BENREBAI MOUAD

MC. Université Frères Mentouri, Constantine 1

Examineur 2 : BAHRI LAID

Dr. Grade - Université Frères Mentouri, Constantine 1

Année universitaire
2021 - 2022

Remercime nt

Tous d'abord nous tenons à remercier le bon **Dieu** tout puissant et miséricordieux De nous avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances A Mon Enseignante Madame **AMEDAH SOUAD** j'ai eu l'honneur d'être parmi vos élèves et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration. Veuillez bien Madame recevoir mes remerciement .

A Mon Encadreur Mr **MENAD AHMED** Votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité mon profond respect. Je vous remercie pour votre accueil et vos conseils. Veuillez trouver ici, l'expression de mes gratitude et de ma grande estime.

Nos remerciements vont aux membres du jury Monsieur : **Dr. BENREBAI MOUAD** et **BAHRI LAID** . qui m'ont fait l'honneur d'accepter de jurer notre travail Nous adressons aussi nos vifs remerciements à tous nos **professeurs** qui ont Contribué à notre formation au long de ces années.

DÉDICACE

En témoignage d'amour et d'affection, je dédie ce modeste travail avec une grande Fierté à tous ceux qui me sont chers :

*A MA CHÈRE PÈRE **SMAIN** : qui a œuvré pour ma réussite, de par son Amour, Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines M'ont permis de vivre ce jour.

*A MA CHÈRE MÈRE **WARDA** : Symbole d'intelligence, de persévérance et de générosité. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. En témoignage d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de tous vos efforts. Puisse Dieu vous préserver et Vous procurer santé et bonheur.

*A Mes SCEURES **Roumaissa** et **RANDA** : Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tous les deux pour moi une véritable amie sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous Unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés

ensemble, je te dédie ce Travail et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

*A Mes frères **Moncef** et **Raouf** : Mes frères, mes anges gardiens et mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de Cette vie, Je te dédie ce travail avec tout mon amour et mes meilleures vœux.

*À Mes chères tantes et les roses de la famille : **NADIA, CHAHRAZAD** Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.

*Pour La source du plus grand soutien : **MOUHAMED BOUTEBAN ALADIN.**

* A mon cousin : **AYOUB TBOUB** Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.

*A L'EPOUSE DE mon frère **lilya** : Puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.

*A MON CHER BINOME **Sondous** : Merci pour tous les Bons moments et les bons souvenirs, je te souhaité d'avantage de réussite Dans ta vie.



Manel

*A mon très cher père **Nabil** : Décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme.

*A ma très chère mère **Hafida** : Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

*A mon mari **Mouhamed** : Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves

* A ma fille **Sidra Rital** : Tu es mon petit miracle, tu débordes de vie! Ton rire est la plus belle des musiques, tes yeux pétillent comme des étoiles et tes câlins me réchauffent mieux que la plus chaude des couvertures.

*A Mes sœurs **Lamia, Zizou et Yousra** : Mes soeurs, mes anges gardiens et mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de Cette vie, Je te dédie ce travail avec tout mon amour et mes meilleures vœux.

*A ma chère binôme **Manel** : ma douce soeur qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, je t'aime beaucoup ma chère.



Soundous

Tables des matières

Page

Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Liste des tableaux	
Résumés	
I. INTRODUCTION	1
Références	5
II. Synthèse Bibliographique	6
1. système respiratoire	6
1.1. Anatomie et Physiologie du poumon	8
1.1.1. L'épithélium respiratoire	9
1.1.1.1. Structure de l'épithélium respiratoire	12
1.1.1.2. L'épithélium alvéolaire	12
1.1.1.2.1. Types de cellules alvéolaires	14
1.1.1.3. Le surfactant	16
1.1.3. Anatomie fonctionnelle de la barrière alvéolocapillaire	18
1.1.4. Les fibres de la matrice extracellulaire interstitielle :	20
1.1.5. Les voies sanguines et lymphatiques	20
2. Les maladies respiratoires	21
3. La pneumotoxicité	26
3.1. Le tabagisme	26
3.1.1 Les effets des cigarettes sur les poumons et les voies respiratoires	27
3.1.1. Résorption de l'œdème alvéolaire par l'épithélium	30
3.2. Pneumotoxicité médicamenteuse	32
3.2.1. Mécanismes en Toxicologie Pulmonaire	34
3.3. Sécrétion de médiateurs de la réponse inflammatoire	36
4. Cyclosporine	39
4.1. Les propriétés physico-chimiques de la cyclosporine	40
4.2. Mécanisme d'action de la Cs-A	41
4.3. Propriétés pharmacodynamiques	42
4.3.1. Effets pharmacologiques :	43
4.3.2. Métabolisme de la cyclosporine	44
4.3.3. Effets secondaires de la cyclosporine	44
5. Flavonoïdes	45
5.1. Les Plantes Médicinales Contenant Des Flavonoïdes	46
6. La plante <i>Hertia</i> sp.	51
6.1. Description botanique et aire géographique	51
6.2. Usage traditionnel et propriétés biologiques	51
6.3. Propriétés pharmacologiques	51

6.3.1. Activité antioxydante	51
6.3.2. Activité anti-inflammatoire	52
Références	53
III. Matériels et méthodes	60
III.1. Matériel végétal	60
III-1.1. Classification de Hertia sp.	60
III-1.2. Extraction des Flavonoïdes	61
III-2. Les animaux d'expérimentation.	61
III-2.1. Induction de la pneumotoxicité par la cyclosporine	61
III-2.2. Préparation de l'homogénat et de la fraction cytosolique	62
III-3. Les marqueurs du stress oxydant	62
III-3.1. Le malondialdéhyde (MDA)	62
III-3.2. Le glutathion réduit (GSH)	62
III-3.3. Dosage de l'activité enzymatique de superoxydedismutase (SOD) cytosolique	62
III-3.4. Analyses statistiques	63
Références	64
VI. Résultats et Discussion	65
VI.1-Résultats	65
VI.1.1. Effet de Hertia sur le poids corporel et le poids des poumons chez les rats traités par la cyclosporine	65
VI.1.2. Effet de l'extrait BEH sur le stress oxydatif dans les poumons des rats traités par la cyclosporine	65
VI.2. Discussion	68
Références	70
VII. Conclusion	

Listes des abréviations

l'IL- : Interleukine

INH : Isoniazide

PZA : la pyrazinamide

TNF- α : Tumor necrosis factor

HP : Pneumopathie d'hypersensibilité

BS : Le bronchopasme

BB : Bêtabloquants

CsA : La cyclosporine A

SDRA : détresse respiratoire aiguë

GPx : La glutathion peroxydase

CYC : Lacyclosporine

SOD : superoxide dismutase .

MDA : Le malondialdéhyde

GSH : Le glutathion réduit

CAT :La catalase

Listes des figures

	page
Figure 1: l'appareil respiratoire	6
Figure 2: Anatomie du système respiratoire	7
Figure 3: Les poumons humains	8
Figure 4: Les segments bronchopulmonaires des poumons	9
Figure 5 : Le poumon gauche et le poumon droit	9
Figure 6. Une sécrétion transcellulaire de Cl ⁻ , avec diffusion paracellulaire de Na ⁺ et d'eau	11
Figure 7 : Les alvéoles pulmonaires sont situés au bout des bronchioles et permettent les échanges gazeux respiratoires	13
Figure 8: Schéma des alvéoles pulmonaires	13
Figure 9 : Coupe du poumon à fort grossissement, montrant les pneumocytes fins de type I et les pneumocytes de type II et les macrophages	16
Figure 10 : Composant de surfactant	17
Figure 11 : Les protéines de surfactant	17
Figure 12 : Schématisation de la barrière alvéolocapillaire.	19
Figure 13 : La fine structure qui sépare le gaz alvéolaire de la circulation	19
Figure 14 : Radio d'un poumon sain d'un poumon de fumeur	26
Figure 15. Les particules nocives augmentent les taux d'apoptose et puis provoquent une lésion des cellules T2Pn	29
Figure 16 : le rôle des dysfonctionnements des surfactants pulmonaires dans la pathogenèse de la BPCO [47].	30
Figure 17 : Schématisation du transport d'ions et d'eau de l'espace alvéolaire vers l'interstitium à travers l'épithélium	31
Figure 18 : Les mécanismes de défense de l'épithélium respiratoire	37
Figure 19 : Tolypocladium inflatum, Le champignon qui produit la cyclosporine A comme métabolite.	39
Figure 20: Structure moléculaire de la cyclosporine	40
Figure 21 : Distribution de la cyclosporine A	43
Figure 22 : plantes Médicinales Contenant Des Flavonoïdes	47
Figure 23 : Classe des flavonoïdes	48

Figure 24 : <i>Hertia sp.</i>	60
Figure 25 : Effet de <i>Hertia sp.</i> sur l'activité de la SOD pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine	66
Figure 26 : Effet de <i>Hertia sp.</i> sur l'activité du GSH pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine	66
Figure 27 : Effet de <i>Hertia sp.</i> sur l'activité du MDA pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine.	67

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1 : Les maladies respiratoires	22
Tableau 2 Certains changements physiques courants	27
Tableau 3 Pneumotoxicité médicamenteuse	33
Tableau 4 : Médicaments à effets pulmonaires toxiques	
Tableau 5 : Le poids corporel et le poids des poumons chez les rats traités par <i>Hertia</i> sp. e la cyclosporine	65

Résumé

Cette étude est consacrée pour déterminer l'effet de la cyclosporine sur le tissu pulmonaire et pour déterminer si l'extrait *n*-butanolique de la plante *Hertia sp* a un effet protecteur possible vis-à-vis les toxicités pulmonaires induites par la cyclosporine (CYA), via l'évaluation du stress oxydative au niveau des poumons des rats traités par la CYA. Les animaux utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles de souche *Wistar Albinos* (200-230 g) issus d'un élevage local au niveau de l'animalerie la faculté des sciences et de la nature et de la vie. L'induction de la pneumotoxicité a été effectuée en administrant une dose de 25 mg/kg de CYA injectée par voie intra-péritonéale (ip). Les rats sont répartis en 3 groupes contenant chacun 6 rats. Le groupe 1 (groupe témoin) reçoit par gavage de l'NaCl 0.9 % quotidiennement durant 21, le groupe 2 (groupe toxique) rats reçoit quotidiennement durant 21 jours la cyclosporine (25 mg/kg, injection intra-péritonéale) et le Groupe 3 (groupe *Hertia*) reçoit quotidiennement pendant 21 jours de l'extrait *n*-butanolique *Hertia sp* (200 mg/Kg) par gavage puis la cyclosporine (25 mg/kg) après une heure. L'évaluation de l'activité antioxydante de cet extrait *in vivo*, à travers les marqueurs du stress oxydatif au niveau des tissus pulmonaires des rats traités par la cyclosporine, a montré que la plante *Hertia sp* a présenté une diminution significative des taux du MDA et une restauration de l'activité de la SOD cytosolique et a également restauré le taux du GSH vis-à-vis la pneumotoxicité induite par la CYC. Les résultats issus de cette étude encouragent à l'utilisation traditionnelle de cette plante dans la prise en charge des troubles surtout celles d'origine oxydant ou inflammatoire.

Mots-clé : *Hertia sp.*, stress oxydant, pneumotoxicité, cyclosporine

Abstract

This study is dedicated to determining the effect of cyclosporine on lung tissue and to determine whether the n-butanolic extract of the *Hertia sp* plant has a possible protective effect against cyclosporine-induced lung toxicities (CYA), by assessing oxidative stress in the lungs of rats. The animals used in this experiment are male rats of Wistar Albinos strain (200-230 g) from a local farm at the level of the pet store the Faculty of Science and Nature. Induction of pneumotoxicity was performed by administering a dose of 25 mg/kg of CYA injected intraperitoneally (ip), Rats are divided into 3 groups each containing 6 rats. Group 1 (control group) receives by gavage of NaCl 0.9% daily for 21, group 2 (toxic group) rats receive daily for 21 days cyclosporine (25 mg / kg, intraperitoneal injection) and Group 3 (*Hertia* group) receives daily for 21 days of the n-butanolic extract *Hertia sp* (200 mg/Kg) by gavage, cyclosporine (25 mg / kg) is administered one hour later. Evaluation of the antioxidant activity of this extract in vivo, through markers of oxidative stress in the lung tissues of rats treated with cyclosporine, showed that the *Hertia sp.* plant showed a significant decrease in MDA levels and a restoration of cytosolic SOD activity and also restored GSH levels against pneumotoxicity induced by CYC. The results of this study encourage the traditional use of this plant in the controlling of disorders mainly those of oxidative or inflammatory origin.

Keywords: *Hertia sp.*, oxidative stress, pneumotoxicity, cyclosporine

الملخص

يهدف هذا البحث لدراسة تأثير السيكلوسبورين على أنسجة الرئة ولتحديد ما إذا كان للمستخلص البيوتانولي المستخرج من نبات *Hertia sp* له تأثير وقائي محتمل ضد السمية الرئوية الناجمة عن السيكلوسبورين (CYA)، وذلك من خلال تقييم الإجهاد التأكسدي في رئتي الفئران. استخدمت في هذه التجربة فئران ذكور من سلالة *Wistar Albinos* وزنها (200-230 غ) تم جلبها من مستودع الحيوانات بكلية العلوم والطبيعة و الحياة. تم استحداث السمية الرئوية عن طريق إعطاء جرعة 25 مغ/كغ من CYA المحقونة داخل الصفاق (ip)، قسمت الجرذان إلى 3 مجموعات تحتوي كل منها على 6 فئران. المجموعة 1 (مجموعة الشاهد) تلقت كلوريد الصوديوم 0.9% يوميًا لمدة 21 عن طريق الفم، والمجموعة 2 (المجموعة سامة) تلقت السيكلوسبورين لمدة 21 يومًا (25 مغ/كغ، تحت الصفاق) وتلقت المجموعة 3 (مجموعة المستخلص البيوتانولي لنبات الـ *Hertia*) تلقت المستخلص النباتي يوميًا بجرعة 200 مغ/كغ عن طريق الفم، ثم تعطى السيكلوسبورين (25 غ / كغ) بعد ساعة. أظهر تقييم النشاط المضاد للأكسدة لهذا المستخلص (*in vivo*)، من خلال مؤشرات الإجهاد التأكسدي في أنسجة رئة الفئران المعاملة بالسيكلوسبورين ، أن مستخلص نبات *Hertia sp*. قد أبدى تخفيضًا كبيرًا في مستويات MDA واستعادة لنشاط SOD السيتوزولي وكذلك استعادة هامة لمعدلات GSH ضد السمية الرئوية المحرّضة بالسيكلوسبورين. إنّ نتائج هذه الدراسة تشجع على الاستخدام التقليدي لهذا النبات في معالجة الاضطرابات التي يكون منشؤها الخلل التأكسدي أو الالتهابي.

الكلمات الدالة: *Hertia sp*، الإجهاد التأكسد ، السمية الرئوية ، السيكلوسبورين

INTRODUCTION

La progression de la toxicité pulmonaire induite par les médicaments est souvent assez similaire. Elle implique des lésions parenchymateuses, le recrutement de cellules inflammatoires et la progression du processus inflammatoire [1]. Dans le cas où la réaction inflammatoire devienne sévère et dispersée, une augmentation du collagène peut s'observer dans les zones interstitielles et intra-alvéolaires [2]. La cyclosporine (CYC) est un agent immunosuppresseur fréquemment utilisé en médecine de transplantation pour prévenir le rejet et dans le traitement des maladies auto-immunes [1-4]. La transplantation d'organes telle qu'une transplantation pulmonaire est une procédure qui sauve des vies alors que le taux de son utilisation augmente dans les différents pays [5]. Bien que le risque d'incidence de carcinome bronchique et le développement de la fibrose pulmonaire avec l'utilisation de la cyclosporine A varié de 2 à 4 % dans certains cas [6]. Malheureusement, sa pleine utilité clinique est limitée en raison de certains effets indésirables, notamment la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité, les effets toxiques vasculaires et l'augmentation de la pression artérielle [2, 3, 7]. De nombreuses études antérieures ont indiqué qu'il existe une corrélation entre l'utilisation prolongée de la cyclosporine chez les patients transplantés d'organes et le développement d'une toxicité pour les organes vitaux. Cependant, ses effets néfastes sur les organes vitaux tels que les poumons sont encore obscurs en raison du manque de recherches qui se concentrent sur lui [8]. Il a été démontré que le CYC augmente la synthèse des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des produits de peroxydation lipidique *in vitro* et *in vivo* étudiés [10], mais ses éventuels effets toxiques sur le tissu pulmonaire n'ont pas encore été définis, plusieurs hypothèses essayent d'expliquer le mécanisme des effets indésirables induits par la CYA, notamment la formation des ROS et la peroxydation des lipides [8 -10]. Les effets des espèces réactives de l'oxygène (ROS) libérées par le système respiratoire normal sont contrecarrés par le glutathion et les enzymes antioxydantes telles que la catalase et la peroxydase ; par conséquent, une plus grande génération de ROS via la cyclosporine conduit à la perturbation de l'équilibre avec le mécanisme de défense antioxydants induisant des substances cellulaires toxiques qui conduisent à des changements fonctionnels et structuraux [11]. Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antioxydants, les polyphénols et surtout les flavonoïdes sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes. Le rôle de ces composés phénoliques est largement montré dans la protection contre certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leurs propriétés protectrices [12, 13]. Ainsi, la présente étude a

été conçue pour déterminer l'effet de la cyclosporine A sur le tissu pulmonaire et pour déterminer si l'extrait n-butanolique de la plante *Herthia* a un effet protecteur possible sur les toxicités pulmonaires induites par le CYA, par une évaluation du stress oxydative chez les poumons des rats. Notre travail est composé de deux volets, le premier est étude bibliographique comportant les trois chapitres suivants :

- Le chapitre 1 : met l'accent sur un rappel de l'anatomo-physiologie de l'appareil respiratoire et des poumons.
- Le chapitre 2 : concerne la pneumotoxicité médicamenteuse.
- Le chapitre 3 : Concerne la toxicité de la cyclosporine et expose les mécanismes moléculaires de la pneumotoxicité de la cyclosporine.
- L'approche adoptée est basée sur les étapes suivantes :

Le deuxième volet est une étude expérimentale effectuée au niveau de l'animalerie de la faculté SNV.

Références

- [1] R. Rezzani, "Cyclosporine A and adverse effects on organs: Histochemical studies," *Prog Histochem. Cytochem*, vol. 39, pp. 85-128, 2004
- [2] R. Brown, J. Cooper, and R. Maynard, "The ultrastructure of rat lung following acute primary blast injury," *Int. J Exp. Pathology*, vol.74, no. 2, pp. 151-62, 1993
- [3] R. Rezzani, "Exploring cyclosporine A-side effects and the protective role-played by antioxidants: the morphological and immunohistochemical studies," *Histology and Histopathology*-vol. 21, no. 1–3, pp. 301–316, 2006.
- [4] Said Said Elshama,^{1,2}Ayman El-Meghawry EL-Kenawy, and Hosam-Eldin Hussein OsmanHistopathological Study of Cyclosporine Pulmonary Toxicity in Rats Hindawi Publishing Corporation *Journal of Toxicology* Volume 2016, Article ID 2973274, 7 pages
- [5] T. Shiraishi, Y. Okada, Y. Sekine et al., "Registry of the Japanese society of lung and heart-lung transplantation: the official Japanese lung transplantation report 2008," *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 57, no. 8, pp. 395–401, 2009.
- [6] J. Mathew and R. A. Kratzke, "Lung cancer and lung transplantation: a review," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 4, no. 6, pp. 753–760, 2009.
- [8] O. Wongmekiat, N. Leelarugayub, and K. Thamprasert, "Beneficial effect of shallot (*Allium ascalonicum* L.) extract on cyclosporine nephrotoxicity in rats," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 46, no. 5, pp. 1844–1850, 2008
- [6] M. Sato, I. Tsujino, M. Fukunaga et al., "Cyclosporine A induces apoptosis of human lung adenocarcinoma cells via caspase dependent pathway," *Anticancer Research*, vol. 31, no. 6, pp.2129–2134, 2011.
- [7] O. M. Yousef and W. I. ALRajhi, "The probable protective role of vitamin C against cyclosporine an induced pulmonary changes in mice," *Journal of Life Sciences and Technologies*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2013
- [9] E. Katrin, R. Michael, K. Janette, R. Peter, and A. R. Glanville, "Cyclosporine A mediates fibro-proliferation through epithelial cell," *Transplantation*, vol. 77, no. 12, pp. 1886–1893, 2004.
- [10] C. Esposito, A. Fornoni, F. Cornacchia et al., "Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures," *Kidney International*, vol. 58, no. 1, pp.123–130, 2000
- [11] J. Lee, "Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity," *Toxicological Research*, vol. 26, no. 3, pp. 163–170, 2010

[12] A. Atessahin, A. Çeribas, and S. Yılmaz, “Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats,” *Basic Clinical Pharmacologic Toxicology*, vol. 100, pp.372–376, 200.

[12] J. Lee, “Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity,” *Toxicological Research*, vol. 26, no. 3, pp. 163–170, 2010.

II. Synthèse Bibliographique

II. Synthèse Bibliographique

1. système respiratoire

Le système respiratoire peut être divisé en trois parties physiologiques (Figure 1). Les voies respiratoires supérieures commencent au niveau des narines antérieures, s'étendent à travers le pharynx antérieur et se poursuivent à travers l'oropharynx postérieur jusqu'au niveau du larynx ou de l'épiglotte. La section suivante, la région trachéobronchique, comprend la trachée et l'arbre bronchique jusqu'aux bronchioles terminales incluses, où commence le transport mucociliaire proximal [1]. La partie trachéobronchique est souvent appelée voies respiratoires car sa fonction physiologique principale est de délivrer le gaz inhalé aux régions les plus distales des voies respiratoires. Les branches de l'arbre trachéobronchique sont appelées bifurcations. La carène est une crête cartilagineuse dans la trachée, située au niveau du dernier anneau de cartilage, où la trachée se ramifie dans les bronches principales. Les voies respiratoires supérieures et la région trachéobronchique constituent l'espace mort anatomique des voies respiratoires. La troisième partie, la région alvéolaire, se compose de plusieurs structures, dont les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires, les oreillettes, les alvéoles et les sacs alvéolaires. La zone alvéolaire est considérée comme la zone fonctionnelle d'échange de gaz des voies respiratoires, où l'oxygène est échangé contre du dioxyde de carbone [2] Figure (1).

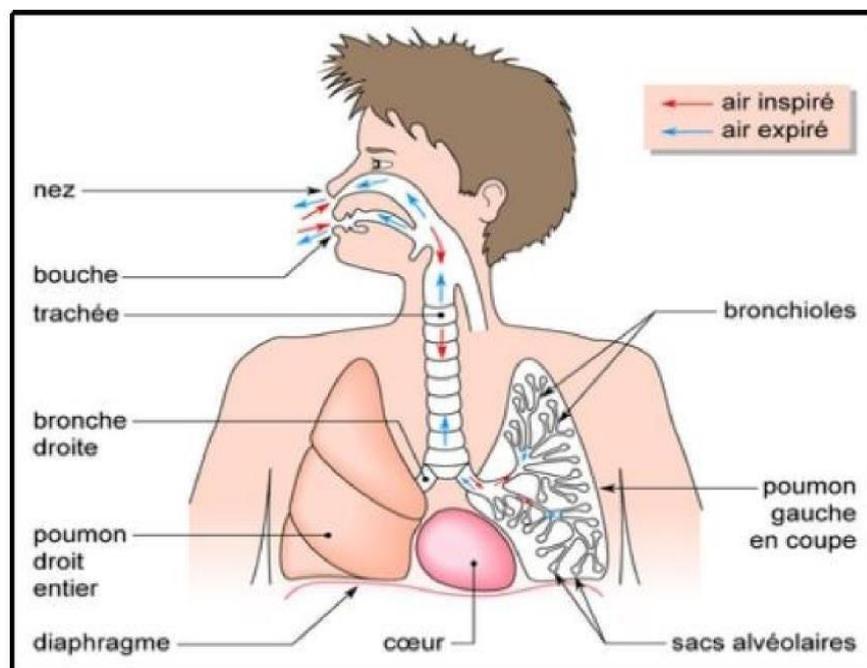


Figure 1: l'appareil respiratoire [1]

-L'anatomie de l'appareil respiratoire :

Les organes du système respiratoire comprennent le nez, le pharynx, le larynx, la trachée, les bronches et leurs plus petites branches, ainsi que les poumons contenant les alvéoles

* **Les fosses nasales** : elles ont pour fonction d'humidifier, de réchauffer et de filtrer les gaz inspirés.

***Le pharynx** : c'est à cet endroit que les voies aériennes et digestives se croisent. On parle de carrefour aéro-digestif.

* **Le larynx** : c'est un tube creux intercalé entre le pharynx et la trachée où se situent les cordes vocales. C'est l'organe de la phonation. En effet, l'air expiré fait vibrer les cordes vocales et a pour résultat l'émission de sons.

***La trachée** : c'est le conduit qui fait suite au larynx et donne naissance aux bronches. C'est un tube long de 12 cm environ, à peu près cylindrique qui traverse la partie basse du cou et la partie haute du thorax, elle se divise en deux bronches au niveau de la ligne médiane. La trachée est tapissée par une muqueuse qui contient des cellules sécrétant du mucus chargé d'agglutiner les impuretés de l'air inspiré, et des cellules à cils vibratiles repoussant vers le haut les poussières et protégeant les poumons

***Les bronches** : ce sont deux conduits nés par bifurcation de la trachée. Il existe une bronche droite et une bronche gauche chacune pénètre dans le poumon correspondant accompagné des artères et veines pulmonaire. A l'intérieur du poumon les bronches se divisent en bronches de plus en plus petites jusqu'aux branches ultimes appelés bronchioles terminales [3] (Figure 2).

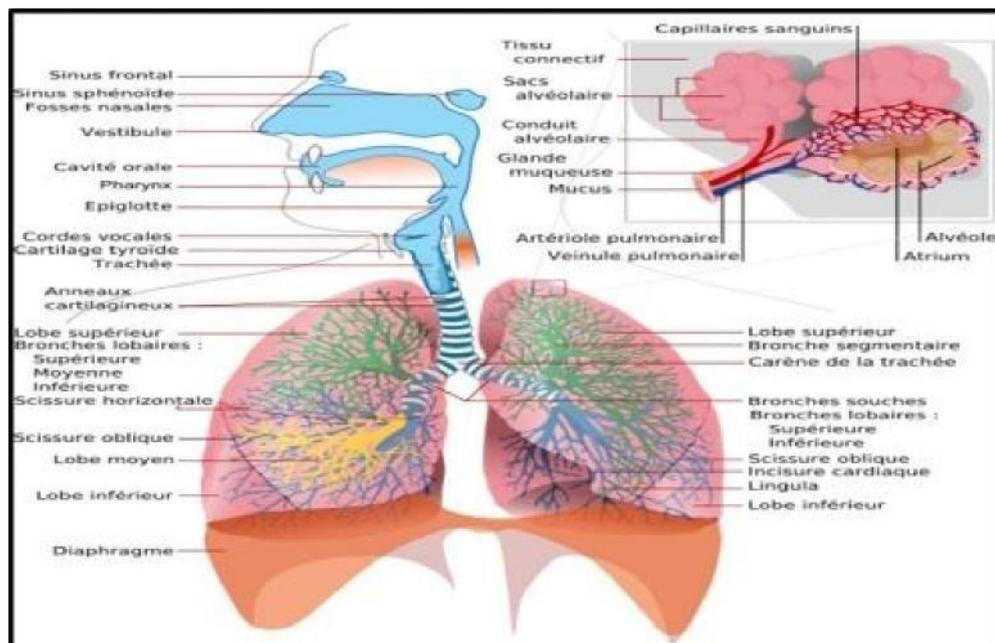


Figure 2: Anatomie du système respiratoire [3]

1.1. Anatomie et Physiologie du poumon

Les poumons sont des organes spongieux majeurs qui font partie du système respiratoire. Ils absorbent l'air frais et se débarrassent de l'air vieux et vicié. Ce mécanisme de respiration contribue également à vous permettre de parler. En aspirant de l'air frais, les poumons sont capables d'aider à oxygéner le sang pour qu'il soit transporté dans tout le corps. Cela se fait en inhalant l'air et en l'amenant vers les capillaires pulmonaires, qui deviennent alors des cellules remplies d'oxygène qui aident à la respiration [4].

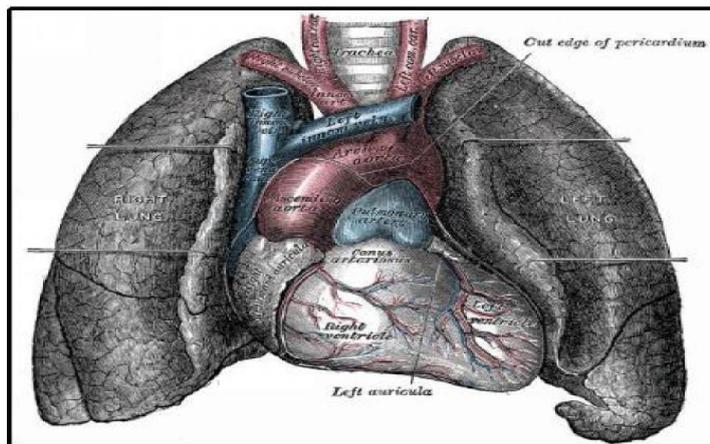


Figure 3: Les poumons humains [4]

Les poumons sont des viscères pairs composés de tissu spongieux. Asymétriques, chaque poumon a une morphologie et un poids légèrement différents :

- Le poumon gauche est légèrement plus petit que le poumon droit.
- En moyenne, les poumons sont plus lourds chez les hommes que chez les femmes

Chaque poumon a une base, un apex, 2 surfaces et 3 bordures

- La base repose sur le diaphragme
- L'apex dépasse la 1ère côte.
- 1 surface fait face aux côtes face (costale); l'autre est tournée vers le milieu (médiastinale) et contient le hile
- 3 bords : inférieur, postérieur et antérieur [5].

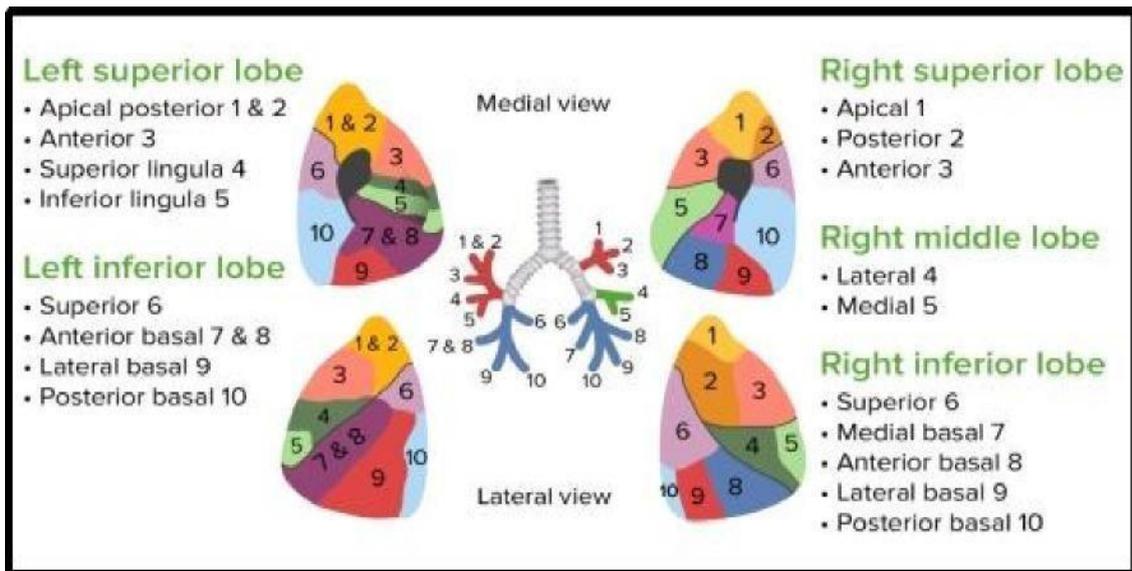


Figure 4: Les segments bronchopulmonaires des poumons [5]

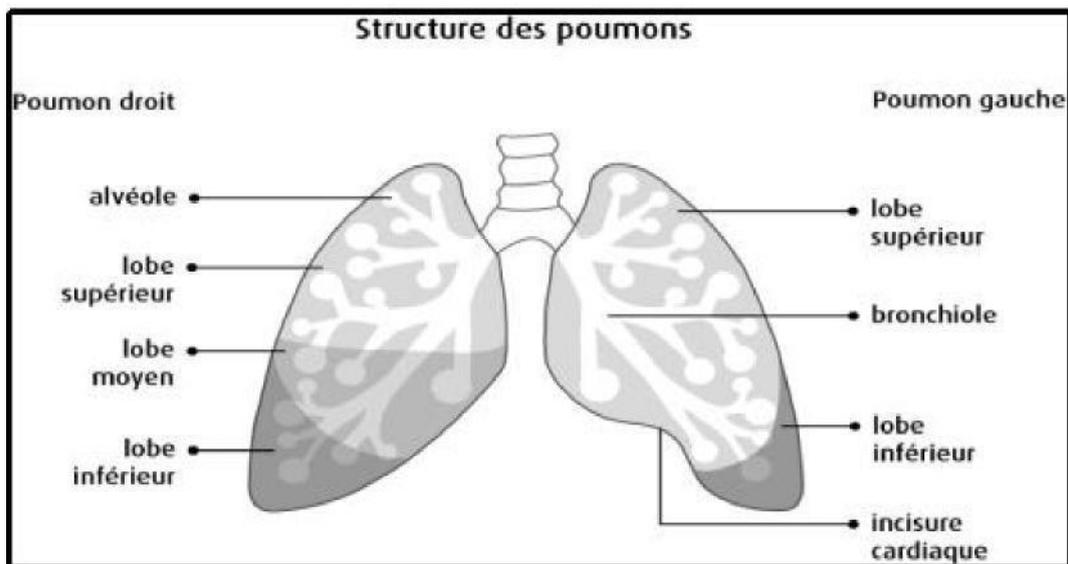


Figure 5 : Le poumon gauche et le poumon droit [5]

1.1.1. L'épithélium respiratoire

-L'épithélium respiratoire, comme tout épithélium simple est un épithélium polarisé. On peut distinguer 2 pôles (apicaux et baso-latéraux) séparés par le cadre de jonction constitué à la fois par les jonctions serrées (Tight junctions) et des desmosomes en ceinture (Belt junctions). Les protéines constitutrices de ces jonctions, notamment celles des jonctions serrées, forment une véritable barrière qui s'oppose à la diffusion des protéines membranaires. Cela génère donc une asymétrie de répartition des protéines et plus

particulièrement des canaux ioniques [6]. Cet épithélium est le siège de 2 types de flux hydro-électrolytiques : Flux transcellulaire (à travers les cellules ciliés) : ce flux, actif, ATP dépendant, est capable de générer un gradient électrochimique, autrement dit, une ddp entre les deux faces de l'épithélium. Il nécessite des pompes ioniques couplées à des ATPases et, de ce fait, est contrôlable par la cellule. Il justifie l'existence des micro-villosités apicales qui compensent l'exiguïté de cette face et explique l'abondance des mitochondries apicales (avec les molécules de dynéine des cils). Flux paracellulaire : c'est un flux passif qui est régi tout simplement par des règles physico-chimiques. Il s'effectue par diffusion à travers les jonctions serrées, qui ne sont donc pas aussi étanches qu'on le suppose. Il concerne l'ion associé à celui transporté par le flux transcellulaire (Na^+ et Cl^- , par exemple) et l'eau (son mécanisme tout simple sera illustré par les exemples concrets du paragraphe ci-dessous) : - Si une cellule peut maintenir une ddp transmembranaire, au prix d'une dépense énergétique considérable, un épithélium ne peut se le permettre. La ddp générée par le flux transcellulaire est neutralisée par diffusion passive de l'ion associé. Plus simplement, si l'on concentre un cation (Na^+) d'un côté de l'épithélium, cet excès de charge + va être neutralisé par diffusion passive d'anions (Cl^-). Ces deux flux (trans et paracellulaires) génèrent alors une différence de concentration d'un sel (formé par les 2 ions associés comme Na^+ et Cl^-) ce qui engendre une différence de pression osmotique entre les 2 faces de l'épithélium ; on remplace la ddp par une différence de pression osmotique (P_{osm}). L'épithélium respiratoire est, comme toute membrane biologique, sensible à la pression osmotique. Il va laisser diffuser de l'eau, à travers les jonctions serrées, jusqu'à équilibration des pressions osmotiques. La conséquence de ces flux concertés est donc un transfert d'eau et de sels minéraux à travers l'épithélium.

3. Les flux transcellulaires sont donc des flux actifs, réglables et, in fine, responsables des transferts globaux à travers l'épithélium, ce sont donc les plus importants. Ils ont été plus particulièrement étudiés. Ils peuvent se résumer à 2 flux antagonistes [7] (figure 6).

Transfert d'eau vers le mucus

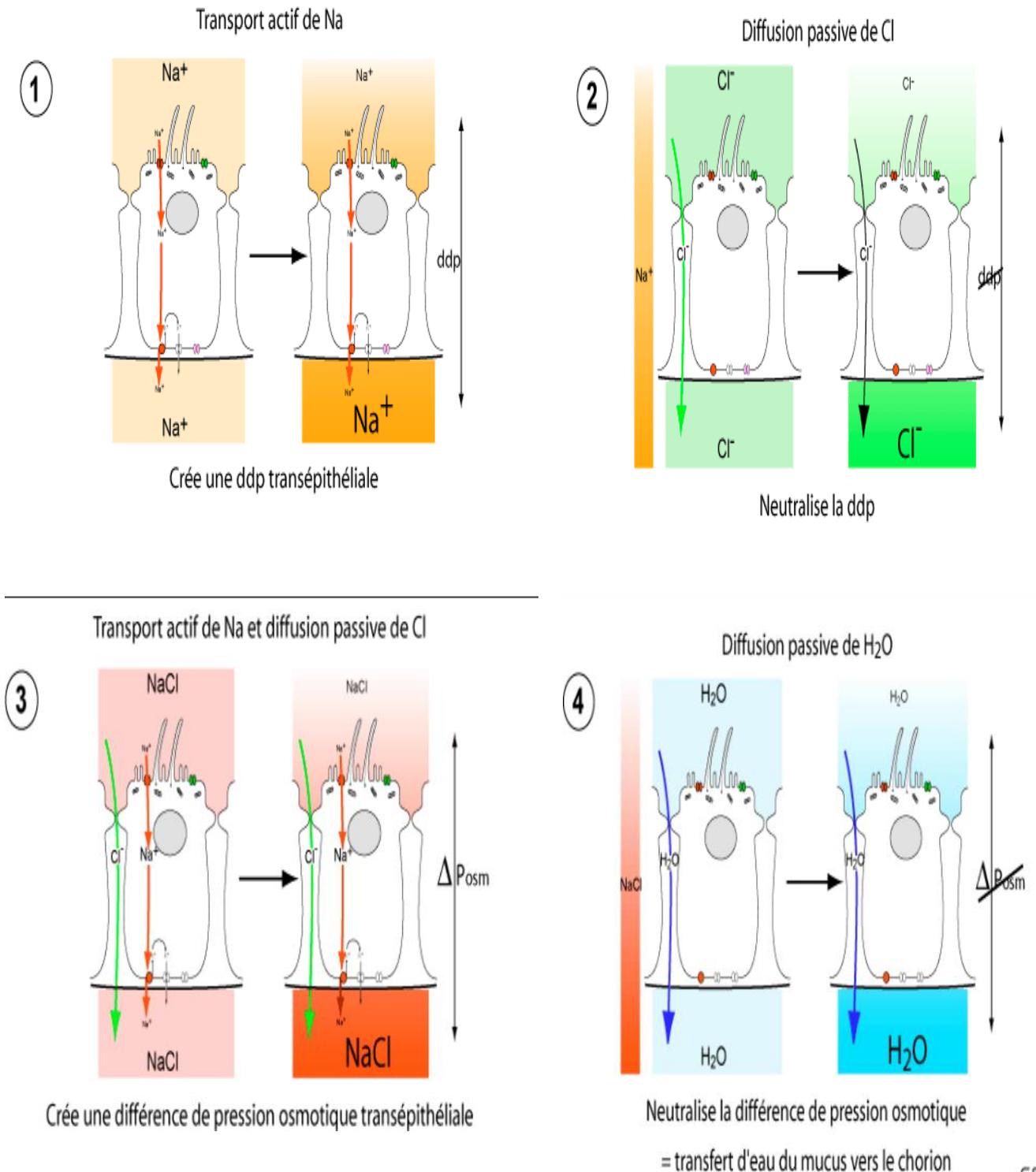


Figure 6. Une sécrétion transcellulaire de Cl^- , avec diffusion paracellulaire de Na^+ et d'eau. Il implique un symport baso-latéral ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2 \text{Cl}^-$; bloqué par un autre diurétique, le furosémide) et un canal apical, la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) [7].

1.1.1.1. Structure de l'épithélium respiratoire

L'épithélium respiratoire est donc une interface complexe qui a la double mission de permettre les échanges gazeux avec l'air inhalé, mais également de protéger le parenchyme pulmonaire des particules ou des microorganismes inhalés. Les cellules épithéliales couvrent la muqueuse respiratoire qui représente une surface immense d'environ 100 m². Elles sont adhérentes et jointives grâce à différents mécanismes de jonction, dont les zonula occludens, les zonula adhaerens, les desmosomes et les jonctions communicantes. Ces structures permettent de former une barrière physique efficace pour maintenir l'intégrité épithéliale. Les voies de conduction de l'air sont revêtues d'un épithélium cylindrique pseudostratifié, cilié et soutenu par un tissu conjonctif, le chorion. Celui-ci couvre les voies respiratoires des cavités nasales jusqu'aux bronchioles terminales. L'épithélium des voies aériennes supérieures est riche en cellules caliciformes (productrices de mucus). Progressivement, la proportion de ces cellules diminue. L'épithélium des voies aériennes distales est finalement cylindrique, unistratifié, dépourvu de cellules caliciformes. Un film de mucus recouvre l'épithélium respiratoire des voies aériennes. Il est formé en grande partie d'eau (95 %) mais aussi de glycosaminoglycanes, de glycoprotéines, de protéines et d'ions. À la surface cellulaire, le tapis muqueux est organisé en deux couches. La couche superficielle repose sur l'extrémité des cils. Elle est visqueuse, riche en glycosaminoglycanes. La couche profonde est beaucoup plus fluide et permet le battement ciliaire. Sous l'action des cils, la couche superficielle glisse en direction du pharynx, entraînant les grosses poussières de l'air inhalé et les agents pathogènes qui s'y trouvent piégés. Ainsi, environ 90 % des particules inhalées, y compris les pathogènes respiratoires, sont transportées, des bronchioles vers la trachée, par les battements ciliaires des cellules épithéliales des voies aériennes [8].

1.1.1.2. L'épithélium alvéolaire

Au niveau alvéolaire, l'épithélium est constitué à parts égales de pneumocytes de types 1 et 2. Les pneumocytes 1 sont des cellules très étendues et aplaties et représentent 95 % de la surface alvéolaire. Ils assurent une épaisseur minimale de la barrière alvéolocapillaire (approximativement 0,5 µm). Les pneumocytes 2 sont responsables de la synthèse du surfactant, film lipoprotéique aux propriétés tensioactives et immunomodulatrices [9]. Les alvéoles sont de petits sacs d'air situés dans le parenchyme pulmonaire qui proviennent des extrémités terminales des sacs et des canaux alvéolaires (Figure 7). Le système respiratoire de

l'adulte compte environ 300 millions d'alvéoles, dont la surface moyenne totale est de 143 m². Chaque alvéole a un diamètre moyen de 200 µm et est composée d'une seule couche épithéliale de cellules et de matrice extracellulaire entourée de capillaires. Ceci afin d'assurer une distance de diffusion minimale (aussi peu que 0,2 µm) entre l'atmosphère et les capillaires sanguins pour les échanges gazeux [10]. La paroi alvéolaire est composée principalement de cellules alvéolaires de type I et de type II (pneumocytes) [11].

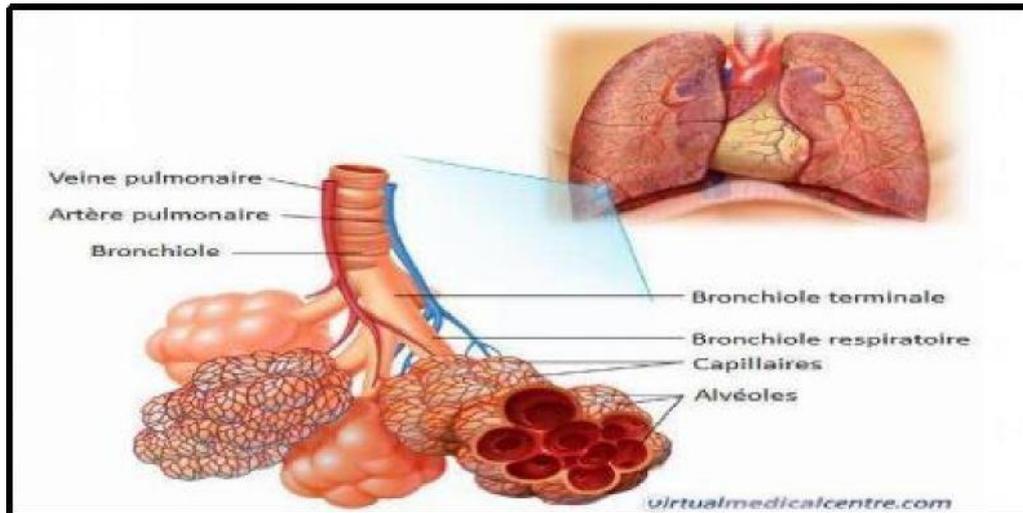


Figure 7 : Les alvéoles pulmonaires sont situés au bout des bronchioles et permettent les échanges gazeux respiratoires [11].

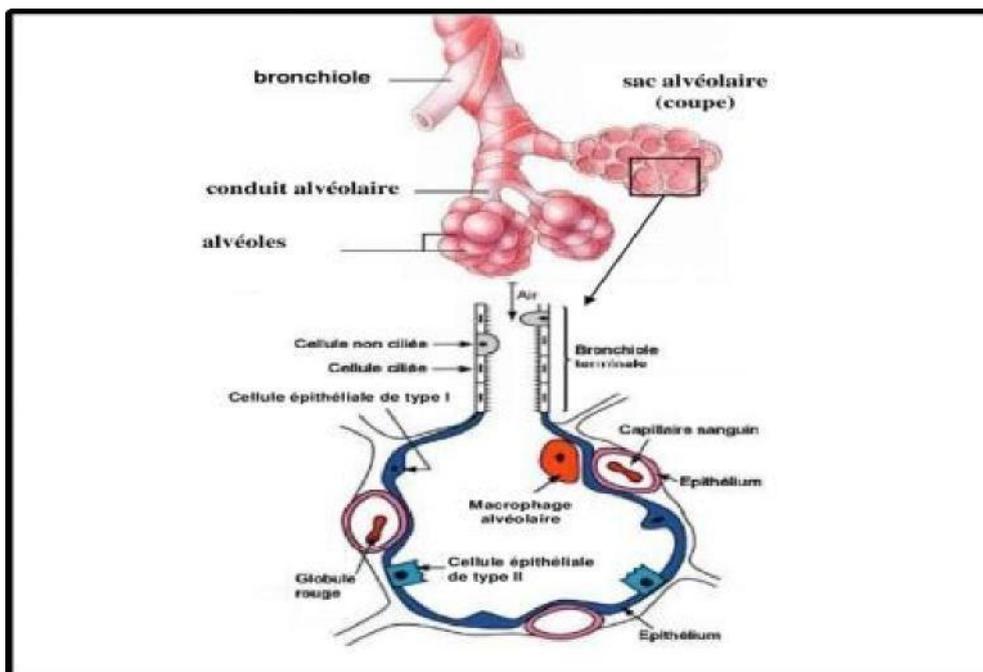


Figure 8 : Schéma des alvéoles pulmonaires [11].

1.1.1.2.1. Types de cellules alvéolaires

-Pneumocytes de type I

Les pneumocytes de type I couvrent environ 95 % de la surface alvéolaire. Leur diamètre est de 50 μm , et leur extension globale est de 2300 μm . Ces cellules ont peu d'organites. Ils se caractérisent par un aspect plat et ont une épaisseur de 0,1 à 0,2 μm . Les saillies cytoplasmiques plates se chevauchent et se touchent pendant l'inspiration et l'expiration. Entre les cellules adjacentes, des jonctions serrées sont présentes et entourent les pneumocytes comme un collier. Les pneumocytes de type I ont une membrane basale continue qui est fusionnée avec la membrane basale des cellules endothéliales des capillaires alvéolaires. Ces capillaires sont situés directement sous les cellules de revêtement alvéolaire. Les cellules épithéliales, la membrane basale et les cellules endothéliales des capillaires forment la barrière des échanges gazeux dans la paroi alvéolaire. L'épaisseur de cette barrière mesure 0,5 à 0,7 μm septainteralvéolaires [12].

Leur principale **fonction** est d'assurer les échanges gazeux entre l'organisme et son environnement (diffusion « passive » et active de l'oxygène et de l'anhydride carbonique).

Le cytoplasme des pneumocytes de type I contient des **vésicules demicropinocytose**, désignées par des flèches, d'abondants **ribosomes** et quelques **lysosomes**.

La membrane basale de l'épithélium, désignée par des têtes de flèche, est nette à certains endroits. Ailleurs, elle est remplacée par de petites fibres de collagène, souvent coupées transversalement. Elle est séparée de la membrane basale d'un capillaire par les prolongements de cellules interstitielles. Dans la lumière du capillaire se trouve un lymphocyte (L) [11].

-Type II pneumocytes

Les cellules alvéolaires de type II, plus petites, sont associées aux pores interalvéolaires de Kohn et synthétisent le surfactant, un phospholipide qui tapisse les alvéoles et réduit la tension de surface [12]. Les pores interalvéolaires de Kohn relient les espaces aériens alvéolaires adjacents et, typiquement, chaque alvéole humaine peut avoir jusqu'à sept pores. Ces pores sont également essentiels en tant que passage pour la migration des macrophages alvéolaires, qui sont indispensables pour phagocyter les particules inhalées qui peuvent atteindre les alvéoles

Les pneumocytes de type II ont une forme cubique et un diamètre de 9 μm . Ils sont isolés parmi les pneumocytes de type I. Rarement, de petits groupes de deux ou trois pneumocytes de type II peuvent être observés. [13]. A leur surface, elles contiennent de manière caractéristique de nombreuses microvillosités. Le cytoplasme est riche en organites. Un réticulum endoplasmique rugueux, des ribosomes libres, des mitochondries, des lysosomes, des corps multivésiculaires et un appareil de Golgi proéminent peuvent être trouvés. Le noyau est situé

au centre et a un nucléole bien formé. Les traits morphologiques les plus impressionnants et les plus caractéristiques sont les corps lamellaires, qui mesurent de 0,2 à 2 µm de diamètre. Ils constituent 25 % du cytoplasme des pneumocytes de type II. Ces corps lamellaires sont censés être le substrat de l'activité synthétique des pneumocytes. Ces structures sont assimilées aux substances **tensioactives** (tensioactifs) qui se forment dans le cytoplasme de ces cellules.

Les cellules de type II sont capables de se diviser et de se différencier en cellules de type I. Le principal type de cellule que l'on trouve à la surface des alvéoles, qui couvre environ 95 % de la surface, est constitué de cellules minces et larges appelées cellules alvéolaires squameuses (type I), également connues sous le nom de pneumocytes de type I. Les parois minces de ces cellules permettent une diffusion rapide des gaz entre l'air et le sang, et donc un échange gazeux. Les parois fines de ces cellules permettent une diffusion rapide des gaz entre l'air et le sang, et permettent donc un échange gazeux. Les autres 5 % de la surface d'une alvéole sont couverts par de grandes cellules alvéolaires rondes à cuboïdales (type II). Bien que les cellules alvéolaires de type II couvrent moins de surface, elles sont beaucoup plus nombreuses que les cellules alvéolaires pavimenteuses [14].

Macrophages alvéolaires

Les plus nombreuses de toutes les cellules du poumon sont les macrophages alvéolaires (cellules de la poussière), qui dérivent dans les lumières alvéolaires et dans le tissu conjonctif qui les sépare pour éliminer les débris par phagocytose. Ces macrophages "mangent" les particules de poussière qui s'échappent du mucus dans les parties supérieures des voies respiratoires, ainsi que les autres débris qui ne sont pas piégés et éliminés par votre mucus. Si vos poumons sont infectés ou saignent, les macrophages ont également pour fonction de phagocyter les bactéries et les cellules sanguines détachées. À la fin de chaque journée, jusqu'à 100 millions de ces macrophages alvéolaires expirent en montant l'escalator mucociliaire pour être avalés par l'œsophage et digérés - c'est ainsi que les débris des poumons sont éliminés [15].

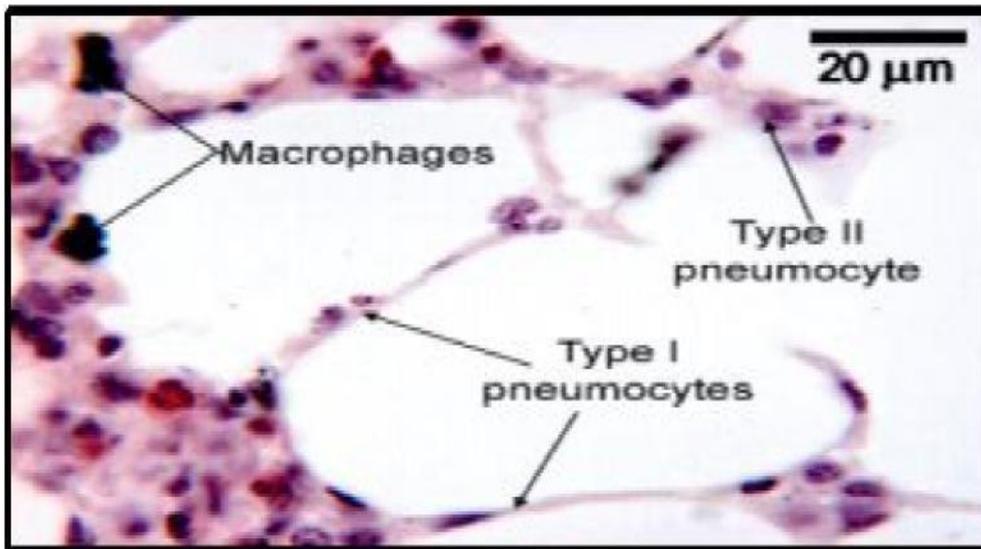


Figure 9 : Coupe du poumon à fort grossissement, montrant les pneumocytes fins de type I et les pneumocytes de type II et les macrophages [15].

1.1.1.3. Le surfactant

Est la mince couche de liquide qui recouvre la surface des alvéoles. C'est une substance complexe, qui empêche l'affaissement des alvéoles en fin d'expiration mais il joue également un rôle dans la défense des poumons contre les bactéries et les virus. Les poumons commencent à fabriquer le surfactant vers la 24^{ème} semaine de gestation, soit 4 mois avant la naissance (le terme se situe entre la 37 et la 40^{ème} semaine [16].

-Source de sécrétion du surfactant pulmonaire

Le surfactant pulmonaire est sécrété par deux types de cellules :

1. Les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans les poumons, qui sont appelées cellules alvéolaires sécrétant le surfactant ou pneumocytes. - La caractéristique de ces cellules est la présence de microvillosités sur leur surface alvéolaire.
2. Les cellules de Clara, qui sont situées dans les bronchioles. Ces cellules sont également appelées cellules exocrines bronchiolaires [17].

-Chimie du tensioactif :

Le tensioactif est un complexe lipoprotéique formé par des lipides, notamment des phospholipides, des protéines et des ions.

A/ Phospholipides : Les phospholipides constituent environ 75 % du tensioactif. Le principal phospholipide présent dans le tensioactif est la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC).

B/ Autres lipides : Les autres substances lipidiques du tensioactif sont les triglycérides et le phosphatidylglycérol (PG) [18].

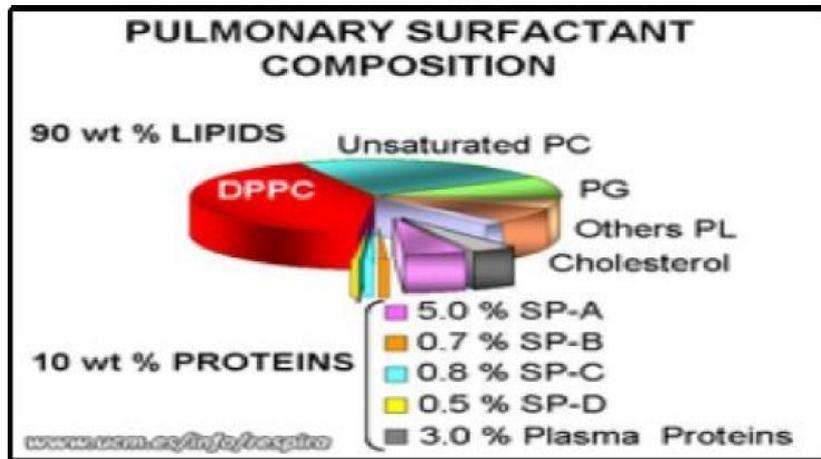


Figure 10 : Composant de surfactant [18].

C/ Protéines : Les protéines du tensioactif sont appelées protéines spécifiques du tensioactif. Il existe quatre protéines tensioactives principales, appelées SPA, SPB, SPC et SPD.

SPA et SPD sont hydrophiles, tandis que SPB et SPC sont hydrophobes.

* SP-A, SP-D est une glycoprotéine. Les deux SP-A et SP-D sont des membres de la famille des collectines et sont impliqués dans l'immunité innée dans les voies aériennes de conduction ainsi que dans les alvéoles.

* La SP-A est une grande glycoprotéine et possède un domaine de type collagène dans sa structure. Elle a de multiples fonctions, y compris la régulation de l'assimilation du surfactant par les cellules épithéliales alvéolaires de type II qui le secrètent.

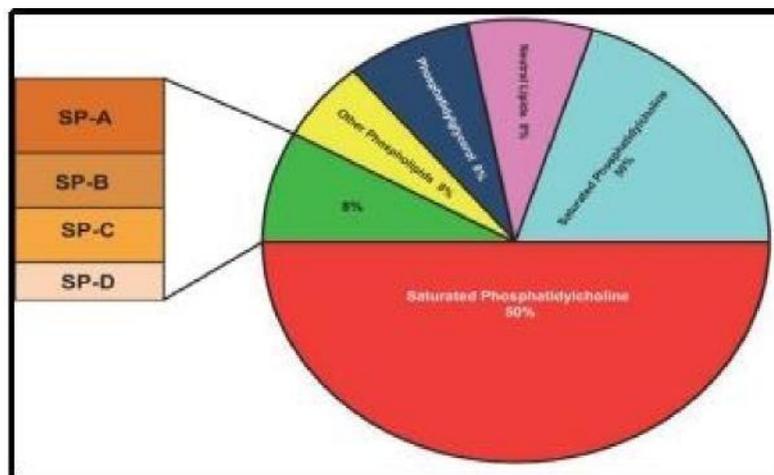


Figure 11 : Les protéines de surfactant [18].

D/Ions: Les ions présents dans le tensioactif sont principalement des ions calcium. *La SP-B et la SP-C sont des protéines plus petites, qui sont les membres protéiques clés du film monomoléculaire du tensioactif.

1.1.3. Anatomie fonctionnelle de la barrière alvéolocapillaire

La barrière alvéolocapillaire doit satisfaire à deux exigences contradictoires [19]. D'un côté, elle doit être extrêmement fine pour faciliter les échanges gazeux. Même si son épaisseur ne dépasse pas 0,2 μm , elle ne semble jamais être assez fine puisque la capacité de diffusion de la barrière semble dépassée en cas d'effort intense [20].

D'un autre côté, la barrière doit être suffisamment solide pour éviter la rupture mécanique lorsque la pression capillaire augmente. La fine structure qui sépare le gaz alvéolaire de la circulation est composée de trois couches : l'épithélium alvéolaire, un interstitium d'épaisseur variable. Ces couches constituent les septa alvéolaires, qui séparent et soutiennent à la fois les alvéoles. La structure alvéolaire est principalement soutenue par les fibres élastiques qui trament l'interstitium. De part et d'autre des septa sont apposés l'endothélium capillaire et l'épithélium alvéolaire. Les septa sont parcouru par un réseau de fibres de collagène de type I formant un continuum entre la périphérie et les bronchioles proximales. Le réseau capillaire est lui-même emmêlé dans ce réseau de fibres. Ainsi, les capillaires passent d'un côté à l'autre de la structure de fibres, celle-ci se situant toujours du côté dit « épais » de la barrière alvéolocapillaire, permettant à l'autre côté « fin » de bomber dans la lumière alvéolaire (**Figure. 14**). Du côté fin, où les échanges gazeux sont les plus efficaces, l'épaisseur de l'air au sang ne dépasse pas 0,2 μm [21].

L'interstitium n'étant constitué que de la fusion des membranes basales de l'endothélium capillaire et de l'épithélium alvéolaire. Du côté épais, l'épaisseur de la barrière alvéolocapillaire atteint 1 à 2 μm . Lors d'une accumulation liquidienne interstitielle, le côté fin de la barrière semble épargné, expliquant en partie l'absence de traduction gazométrique de l'oedème interstitiel, alors que le côté épais est distendu par l'oedème. En coupe, la petite taille des capillaires explique que chaque alvéole soit en contact avec plusieurs centaines de capillaires, qui rencontrent eux-mêmes plusieurs alvéoles au cours de leur passage pulmonaire [22].

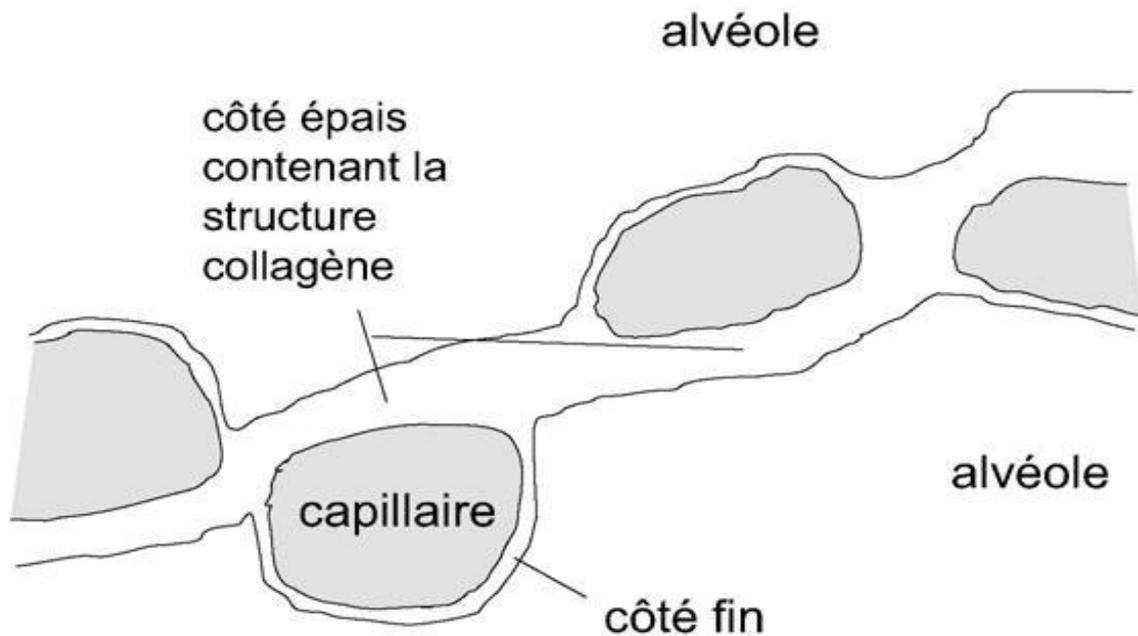


Figure 12 : Schématisation de la barrière alvéolocapillaire. Le côté fin n'est constitué que de l'endothélium, de l'épithélium et de la fusion de leurs membranes basales. Ce côté bombé dans la lumière alvéolaire, il est le siège préférentiel des échanges gazeux et il est la zone de fragilité. Le côté épais contient un réseau de fibres de collagène I qui maintient la [22].

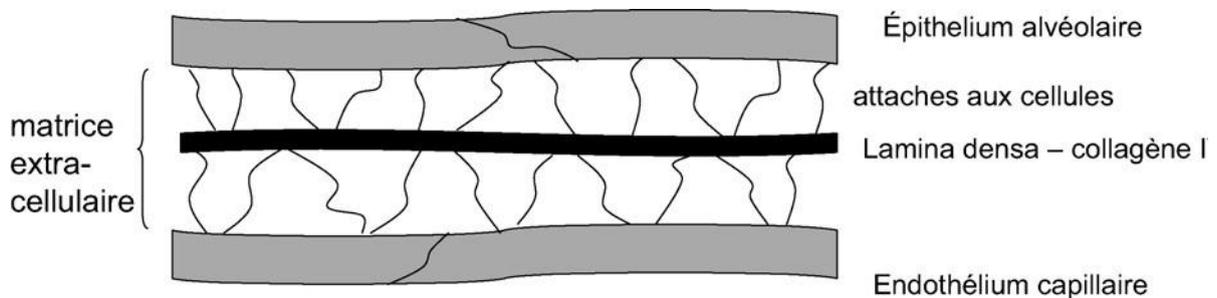


Figure 13 : La fine structure qui sépare le gaz alvéolaire de la circulation est composée de trois couches : l'épithélium alvéolaire, un interstitium d'épaisseur variable mais faible et l'endothélium capillaire [1].

Ces couches constituent les septa alvéolaires, qui séparent et soutiennent à la fois les alvéoles. La structure alvéolaire est principalement soutenue par les fibres élastiques qui trament l'interstitium. De part et d'autre des septa sont apposés l'endothélium capillaire et l'épithélium alvéolaire. Les septa sont parcourus par un réseau de fibres de collagène de type I formant un continuum entre la périphérie et les bronchioles proximales [23].

1.1.4. Les fibres de la matrice extracellulaire interstitielle :

-Fibres élastiques :

Très abondantes, elles représentent 1/3 de la masse sèche du poumon. De structure classique, elles sont composées d'élastine associée à diverses microfibrilles. L'élastine est un composant stable dont le turn-over est inférieur à celui du collagène ; elle n'est dégradée que par des élastases, sécrétées principalement par des cellules infiltrantes (polynucléaires et monocytes). Cette enzyme est normalement inhibée par des protéines sériques telle que α_1 anti protéase, anciennement α_1 anti trypsine (2 à 4g/l). Collagène Composé essentiellement de collagène I et III La perte de cette rétraction est responsable :

-De la distension des alvéoles

-De la nécessité, chez l'emphysémateux, de suppléer par l'emploi systématique des muscles expiratoires qui ne sont que des muscles respiratoires accessoires non prévus pour un fonctionnement continu.

Le seul muscle respiratoire adapté à un fonctionnement continu est le diaphragme qui ne peut fonctionner qu'en inspiration (insertion de sa périphérie musculaire, cf. cours d'anatomie); à l'expiration, on supplée par l'emploi des muscles de la paroi abdominale pour faire remonter les coupes diaphragmatiques.

La rupture des parois alvéolaires s'explique par la perte de l'élasticité qui générerait une force de rétraction proportionnelle à l'étirement. Les contraintes mécaniques ne sont plus supportées que par les fibres de collagène I, avec rupture lorsqu'elles dépassent les capacités de ce collagène. Ainsi, on peut observer des ruptures lors de la production d'un effort violent, tel que nécessité de soulever des charges, pousser une charge, mais aussi défécation voire toux violente [24].

1.1.5. Les voies sanguines et lymphatiques

- La circulation sanguine

En préambule, il faut retenir que la circulation pulmonaire ne présente pas de particularité histologique, elle est strictement structurée comme la circulation générale, avec des artères élastiques (jusqu'aux artères segmentaires), puis des artères musculaires, des artérioles, métaartérioles, capillaires, veinules post-capillaires. Donc, nous ne reverrons pas la structure histologique de ces vaisseaux qui est vue par

- La circulation pulmonaire est une circulation sous basse pression. La pression artérielle pulmonaire est 5 à 6 fois plus faible que la pression artérielle systémique : La structure histologique de la barrière alvéolo-capillaire est donc constituée par

-Les voiles cytoplasmiques des pneumocytes 1

-La lame basale commune

-Les extensions cytoplasmiques des cellules endothéliales

Son épaisseur histologique est comprise entre 0,2 et 0,5 μm .

Toutes les autres structures de la paroi alvéolaire en sont exclues :

-Les pneumocytes 2 et le péricaryon des pneumocytes 1

-L'interstitium interalvéolaire

- La circulation lymphatique

Elle est organisée en deux réseaux :

-Réseau superficiel, sous pleural

-Réseau profond, dans le mésenchyme axial

Il n'y a pas de lymphatique dans le parenchyme.

Ces deux réseaux convergent au niveau du hile du poumon où ils drainent dans les nœuds (ganglions) médiastinaux. [25].

2. Les maladies respiratoires

Les maladies respiratoires restrictive peuvent être due à une réduction de la compliance des poumons ou de la paroi thoracique. La perte de surfactant (par exemple, dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë) peut également rendre les poumons moins compliants. De plus, les lésions occupant de l'espace dans les poumons ou la plèvre peuvent réduire l'observance. D'autre part, la perte de tissu élastique dans l'emphysème peut provoquer des augmentations inappropriées de la compliance des poumons. Les affections pouvant provoquer une inflammation (gonflement, irritation et douleur) ou autrement affecter le système respiratoire comprennent [2].

Tableau 1 : Les maladies respiratoires

Condition	Maladie	définition	Médicaments
Allergie	Allergies respiratoire	L'inhalation de protéines, peut provoquer des allergies respiratoires chez certaines personnes. Le corps réagit en produisant des anticorps allergiques (IgE). Le travail de ces anticorps est de trouver les allergènes et d'aider à les éliminer de système. En conséquence, un produit chimique appelé histamine est libéré et provoque des symptômes d'allergies [26].	Les médicaments tels que les antihistaminiques (par exemple, Allegra, Zyrtec) les décongestionnants (par exemple, Sudafed, Contact) Les sprays nasaux tels que les stéroïdes nasaux topiques (par exemple, Flonase, Nasonex) le cromolyne sodique et les antihistaminiques nasaux topiques.
	Inflammations des voies respiratoires	asthme	L'asthme est une autre maladie respiratoire obstructive chronique, il est réversible. Cette maladie se caractérise par une hyperréactivité et une inflammation des voies respiratoires. Les macrophages alvéolaires sont responsables de la régulation des réponses pro- et anti-inflammatoires dans les poumons, il est donc possible que ces cellules jouent un rôle dans l'asthme. [27].
Fibrose pulmonaire		Une maladie restrictive des voies respiratoires inférieures caractérisée par une fibrose et une inflammation des alvéoles. Après l'insulte initiale, une inflammation des voies respiratoires en résulte. La réparation et la contraction tissulaires ultérieures entraînent une fibrose et une capacité réduite à développer les alvéoles. Dans une tentative de remplacer l'épithélium alvéolaire endommagé, les pneumocytes de type II deviennent hyperplasiques et prolifèrent et se différencient de manière chaotique [29].	Pirfénidone. La pirfénidone est un médicament anti-cicatrisation (anti-fibrotique) qui ralentit la progression de la FPI. Nintedanib. Comprimés de corticostéroïdes. N-Acétylecystéine (prise orale ou en aérosol).

	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Caractérisé par un œdème pulmonaire non cardiogénique causé par une affection inflammatoire qui provoque une fuite endothéliale capillaire. Le liquide finit par disparaître, mais certains patients peuvent développer un tissu fibreux résiduel .En cas de détresse respiratoire infantile, les prématurés ne peuvent pas surmonter la tension superficielle effondrée de leurs alvéoles car leurs pneumocytes de type II n'ont pas été capables de sécréter complètement le surfactant.	Corticostéroïdes, surfactants, N-acétylcystéine, statines et bêta-agonistes [30].
Troubles respiratoires	Cancer du poumon	Le cancer du poumon se développe lorsque les processus normaux de division et de croissance cellulaires sont perturbés, laissant place à une croissance anormale et incontrôlable. Les cellules se développent en une masse ou une tumeur . Toute croissance anormale dans le corps qui envahit directement les tissus et organes environnants, se propage à d'autres parties du corps ou a le potentiel de repousser après avoir été retirée est appelée « maligne » ou cancéreuse.	Chimiothérapie et thérapies ciblées : La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments conçus pour tuer les cellules à croissance rapide, telles que les cellules cancéreuses [31]. Des médicaments opioïdes (morphine, tramadol, promedol) , des médicaments anti- inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, indométacine) . [32].
	MPOC (bronchite chronique et emphysème)	une maladie respiratoire obstructive chronique et irréversible caractérisée par une réduction de l'élasticité des poumons. La MPOC est le plus souvent causée par le tabagisme, qui entraîne la perte de cellules épithéliales alvéolaires , de macrophages alvéolaires et de cellules endothéliales par apoptose . Lorsque les macrophages alvéolaires sont perturbés, ils sont incapables de phagocyter les bactéries, ce qui conduit ces patients à avoir une sensibilité accrue aux infections pulmonaires [33].	Bronchodilatateurs : ces médicaments détendent les voies respiratoires, tel que aclidinium (Tudorza) arformotérol (Brovana) formotérol (Foradil, Perforomiste) Glycopyrrolate (Seebri/Neohaler) Indacatérol (Arcapta) olodaterol (Striverdi Respimat) salmétérol (Serevent)
			Médicaments anti-inflammatoires : les médecins prescrivent généralement des stéroïdes pour réduire l'inflammation des poumons, tel que: théophylline Antibiotiques : la MPOC vous rend vulnérable aux infections pulmonaires, tel que Fluticasone (Flovent) Le budésonide (Pulmicort)

	Fibrose kystique	La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive caractérisée par le dysfonctionnement du régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) situé sur les pneumocytes de type II et d'autres zones du corps. La protéine CFTR est responsable de la production de sueur, des fluides digestifs et des [34].	Trikafta est un médicament transformateur qui peut traiter jusqu'à 90 % des Canadiens atteints de fibrose kystique . C'est un médicament de précision composé d'une trithérapie (ivacaftor , tézacaflore et élexacaftor).
	Tuberculose	La tuberculose survient lorsque les macrophages alvéolaires phagocytent la bactérie Mycobacterium tuberculosis . M. les macrophages alvéolaires tentent de murer l'infection en l'encerclant, formant des cellules géantes multinucléées (ou cellules géantes de Langerhans). Ils sont entourés de lymphocytes T , et c'est la communication entre les macrophages alvéolaires et les lymphocytes T via le TNF-alpha et l' IFN-gamma qui forment un granulome .	l'isoniazide (INH), aussi appelée Dom- Isoniazid , Isotamine ou PMS- Isoniazid , offert en comprimés ou en sirop; la rifampine (RMP), aussi appelée Rifadin ou Rofact , offerte en comprimés; la pyrazinamide (PZA), aussi appelée PMS-Pyrazinamide ou Tebrazid , offerte en comprimés; l'éthambutol (EMB), aussi appelé Etibi , offert en comprimés [35].
	L'insuffisance cardiaque congestive du côté gauche	une accumulation de sang dans le système vasculaire pulmonaire. Lorsque cela se produit, les érythrocytes peuvent passer dans le septum alvéolaire, où ils sont absorbés par les macrophages alvéolaires , qui se remplissent d' hémossidérine ces cellules au microscope, elles prennent un aspect de granule brun en raison de l'hémossidérine présente dans le cytoplasme .	les bêtabloquants (bisoprolol , carvédilol , métoprolol , nébivolol) sont les plus souvent prescrits. Ils améliorent la survie, soulagent les symptômes et réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë [36].
	La grippe	Infection respiratoire causée par un virus (germe). La grippe survient le plus souvent pendant l'hiver et se transmet facilement d'une personne à l'autre. La "saison de la grippe" dans l'hémisphère nord s'étend d'octobre à mai et culmine généralement entre décembre et février [37].	l'acétaminophène (comme le Tylenol) pour réduire la fièvre et soulager les douleurs musculaires. Les médicaments antiviraux contre la grippe comprennent le phosphate d'oseltamivir (Tamiflu); zanamivir (Relenza); péramivir (Rapivap); et baloxavir (Xofluza). un vaccin antigrippal chaque année.

Infection	Les pneumoconioses	<p>sont des maladies pulmonaires interstitielles causées par l'inhalation de particules organiques et inorganiques phagocytées par les macrophages alvéolaires. Par la suite, ils sécrètent des cytokines qui provoquent une inflammation des poumons. Ce processus conduit à des maladies particulières, telles que la pneumoconiose du charbonnier, la silicose et l'asbestose. Lorsque les macrophages alvéolaires englobent l'amiantose, on parle de corps ferrugineux dans le cytoplasme, qui apparaissent en forme d'haltère.</p>	<p>Pneumonie bactérienne : La pneumonie bactérienne est généralement traitée avec des antibiotiques. Pneumonie virale : les antibiotiques ne sont pas utilisés pour combattre les virus. tels que l'oseltamivir (Tamiflu), le zanamivir (Relenza) ou le péramivir (Rapivab) [38].</p>
	Bronchite	<p>la bronchite aiguë est provoquée par une infection virale, bien qu'elle puisse également être causée par une infection bactérienne. Mucus dans les bronches en cas de bronchite</p>	<p>l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (antibiotique) des céphalosporines (céfuroxime, cefpodoxime, céfotiam) Le Solupred [39].</p>
dommage	<p>Les dommages au système respiratoire peuvent causer des problèmes respiratoires [1].</p>		

3. La pneumotoxicite

Ensemble des altérations fonctionnelles et structurales du système respiratoire, induites directement ou indirectement par les xénobiotiques ou leurs métabolites, quelle que soit la voie de pénétration. [40] Ces dommages peuvent inclure une inflammation (pneumonie) ou des cicatrices (fibrose). L'inflammation réduit la quantité d'oxygène que vos poumons peuvent absorber. La cicatrisation réduit la quantité d'air que vous pouvez respirer. La pneumotoxicite peut être causée par la chimiothérapie, la radiothérapie aux poumons, les toxines environnementales ou professionnelles, les médicaments ou la génétique. La toxicité pulmonaire liée au traitement du cancer peut se développer pendant ou peu de temps après le traitement ou peut être un effet tardif du traitement, survenant des mois à des années après la fin du traitement. Les lésions pulmonaires qui provoquent une toxicité pulmonaire peuvent être temporaires ou permanentes, les modifications tardives ayant plus de chances d'être permanentes. Les problèmes de toxicité pulmonaire peuvent avoir un impact sur notre capacité à mener à bien nos activités quotidiennes. On peut avoir des difficultés à respirer, être essoufflé, on peut fatiguer facilement, on peut avoir une toux chronique ou avoir une gêne respiratoire lorsque on est allongé sur le dos [41].

3.1. Le tabagisme

Le **tabagisme** est l'une des plus grandes **menaces** pour la fonction **pulmonaire**. Il modifie la structure et la fonction des poumons, rendant la respiration difficile et augmentant le risque de nombreuses conditions médicales [42].



Figure 14 : Radio d'un poumon sain d'un poumon de fumeur [42].

Fumer peut modifier l'apparence physique des poumons. Des tests de diagnostic, tels qu'un tomodensitogramme et une radiographie pulmonaire, peuvent identifier certains des changements.

Tableau 2 Certains changements physiques courants [42].

Poumons sains	Poumons de fumeur
Rose	Gris ou noir
Taille normale	Hypergonflé
Pas d'inflammation	Plaques d'inflammation
Diaphragme en forme de dôme	Perturbé musculaire du diaphragme

Fumer provoque non seulement des changements physiques, mais **altère** également la **fonction** des poumons. Le temps nécessaire pour que les changements se développent varie selon les individus.

3.1.1 Les effets des cigarettes sur les poumons et les voies respiratoires

Les substances irritantes, très diverses, se révèlent lors de la combustion de la cigarette. Comprenant entre autres de l'acétone, des phénols et de l'acide cyanhydrique, elles s'attaquent directement à notre appareil respiratoire. Ces substances agressent les muqueuses, modifient le tapis mucociliaire des bronches et petites bronchioles, tout en altérant la protection des parois alvéolaires ; ce qui entraîne une diminution des capacités respiratoires. Combinées aux goudrons de la fumée de cigarette, elles favorisent l'inflammation des bronches et la toux. Ces substances irritantes sont également à l'origine de certaines maladies comme sont également à l'origine de certaines maladies comme la bronchite chronique [43]. Les goudrons inhalés via la fumée de cigarette se déposent dans les bronches et poumons des fumeurs, provoquant une diminution importante du souffle. Le monoxyde de carbone se fixe aux globules rouges et perturbe l'oxygénation de l'organisme, diminuant votre résistance à l'effort et votre énergie. Les substances irritantes telles que l'acétone entraînent une inflammation des bronches et vous font tousser.

La fumée de cigarette est une agression directe du système respiratoire qui explique la survenue chez les fumeurs de différents types de maladies [44].

- **Maladies infectieuses** : les fumeurs font plus fréquemment des otites, sinusites, angines, bronchites, gripes et pneumonies ; ce risque est d'autant plus élevé que leur consommation est importante.

- **Maladies inflammatoires** : il s'agit essentiellement de bronchites chroniques et d'emphysèmes (dilatation permanente des alvéoles pulmonaires) ; ces maladies sont dues à la destruction progressive des bronches et poumons des fumeurs par le tabagisme.

-Maladies allergiques : la maladie asthmatique est plus fréquente et plus grave chez les fumeurs ; il en est de même du rhume des foins.

-Maladies cancéreuses : la fumée de cigarette provoque des **cancers** dans tout l'appareil respiratoire : lèvres, langue, gorge, cordes vocales, trachée, bronches, poumons, etc. Le risque de cancer augmente en fonction de la quantité de tabac fumée et du nombre d'années de tabagisme, le nombre d'années étant le facteur le plus important.

Les premiers signes de dommages pulmonaires causés par la fumée de tabac sont la toux chronique, l'essoufflement (dyspnée) et les expectorations, trois éléments qui à eux seuls sont sous-estimés et insuffisants pour convaincre un fumeur dépendant d'arrêter de fumer.

Il existe plusieurs conséquences négatives du tabac sur les poumons :

Des conséquences inflammatoires avec l'apparition de bronchites chroniques mais aussi des conséquences physiques avec une perte de l'élasticité des poumons [45].

Dans le cas de la bronchite, l'inflammation commence par la toux et des difficultés respiratoires. Lorsque les symptômes durent plus de trois mois et se manifestent pendant au moins deux années consécutives, on considère alors la bronchite comme étant chronique. Les adultes qui ont été exposés enfants au tabagisme passif et qui ont fréquemment souffert d'infections respiratoires des voies inférieures sont aussi exposés au risque de contracter une BPCO. La croissance et la fonction pulmonaires sont davantage susceptibles d'être altérées chez les fumeurs que chez les enfants de parents fumeurs. Ces derniers souffrent de symptômes respiratoires similaires et d'une diminution de leur fonction respiratoire pendant toute leur enfance [45].

Des changements dans les poumons et les voies respiratoires

Fumer provoque des changements importants dans les poumons et les voies respiratoires. Certains changements sont soudains et ne durent que peu de temps. Les rhumes et les pneumonies en sont des exemples. D'autres changements plus chroniques se produisent lentement et peuvent durer toute une vie, comme l'emphysèm [46].

Voici quelques-uns des changements qui se produisent dans les poumons et les voies respiratoires :

Plus de mucus et d'infections

Lorsque vous fumez, les cellules qui produisent le mucus dans les poumons et les voies respiratoires augmentent en taille et en nombre. En conséquence, la quantité de mucus augmente et s'épaissit.

Les poumons ne peuvent pas nettoyer efficacement cet excès de mucus. Ainsi, le mucus reste dans vos voies respiratoires, les obstrue et vous fait tousser. Ce mucus supplémentaire est également sujet aux infections.

Fumer accélère le vieillissement de vos poumons et empêche leurs mécanismes de défense naturels de vous protéger contre les infections.

Moins de flux d'air

Fumer enflamme et irrite les poumons. Même une ou deux cigarettes provoquent une irritation et une toux.

Fumer peut également détruire les poumons et les tissus pulmonaires. Cela diminue le nombre d'espaces aériens et de vaisseaux sanguins dans les poumons, ce qui entraîne moins d'oxygène dans les parties critiques de notre corps.

Moins de cils

Les poumons sont tapissés de poils en forme de balai appelés cils, qui nettoient les poumons.

Quelques secondes après avoir allumé une cigarette, les cils ralentissent leur mouvement. Fumer une seule cigarette peut ralentir l'action de vos cils pendant plusieurs heures. Fumer réduit également le nombre de cils dans vos poumons, ce qui en laisse moins pour nettoyer correctement l'organe [44].

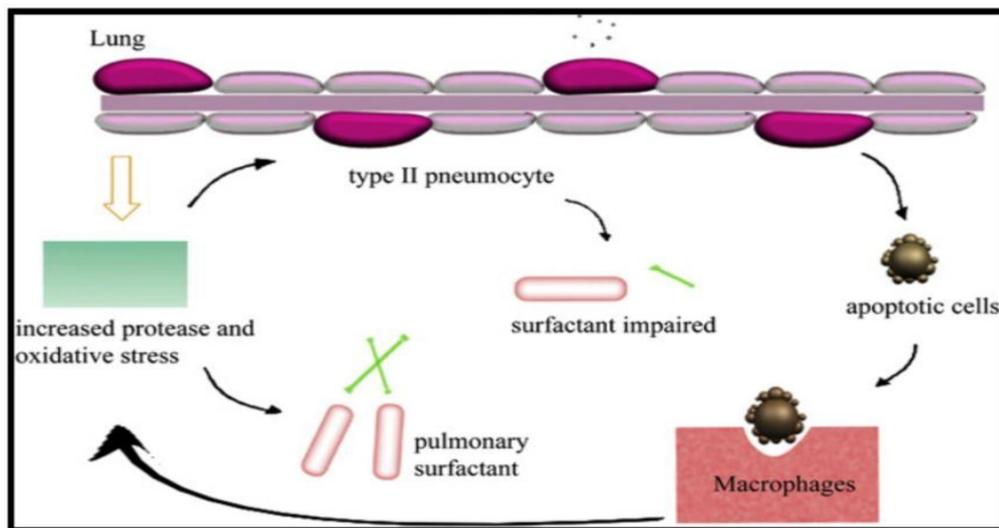


Figure 15 : Les particules nocives augmentent les taux d'apoptose et puis provoquent une lésion des cellules T2Pn. Les macrophages s'activent et se préparent pour la phagocytose des cellules apoptotiques. Les T2Pn altérées peuvent diminuer la production principale et la fonction du surfactant pulmonaire qui conduit à l'augmentation des activités des enzymes protéases puis le stress oxydatif [47].

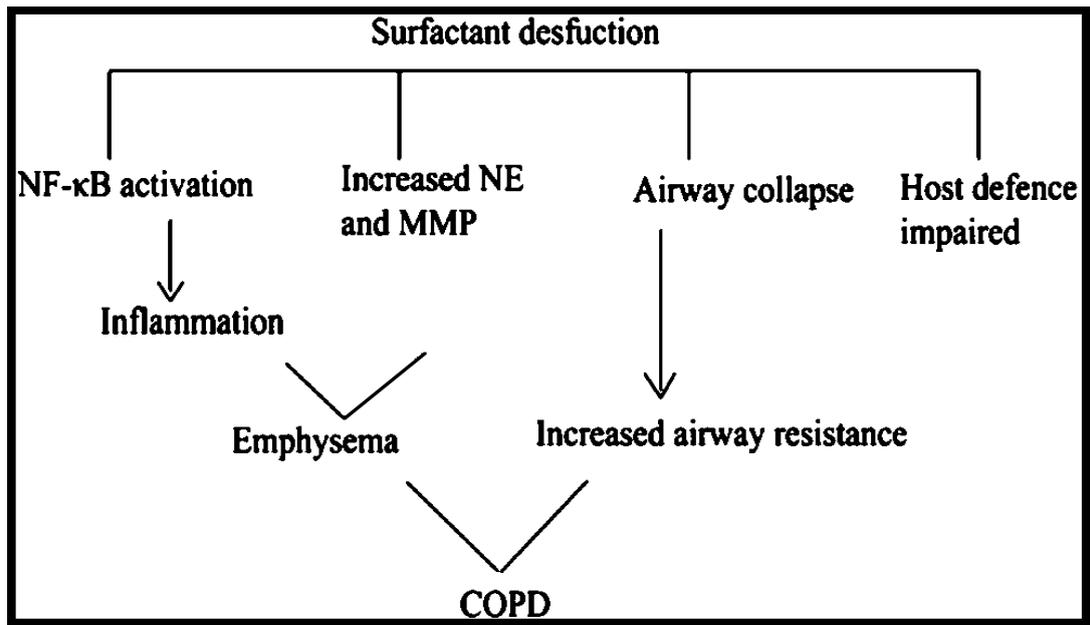


Figure 16 : le rôle des dysfonctionnements des surfactants pulmonaires dans la pathogenèse de la BPCO [47].

3.1.1. Résorption de l'œdème alvéolaire par l'épithélium

La réabsorption du liquide d'œdème pulmonaire depuis l'alvéole vers l'interstitium est nécessaire à la guérison de l'œdème. On a longtemps pensé que la résorption de l'œdème de l'alvéole vers l'interstitium était régie par les forces de Starling. Or, l'épithélium étant beaucoup moins perméable que l'endothélium, cette clairance dépend d'un transport ionique actif transépithélial qui crée un gradient osmotique menant à une réabsorption d'eau vers l'interstitium [48]. Schématiquement, le transport d'eau suit un gradient de concentration ionique, principalement de sodium [6] (Fig.1 7). Au pôle basal des pneumocytes (surtout de type II), côté interstitium, la pompe Na/K consommatrice d'ATP (Na/K-ATPase) maintient des gradients transmembranaires de Na⁺ et de K⁺ dans la cellule.

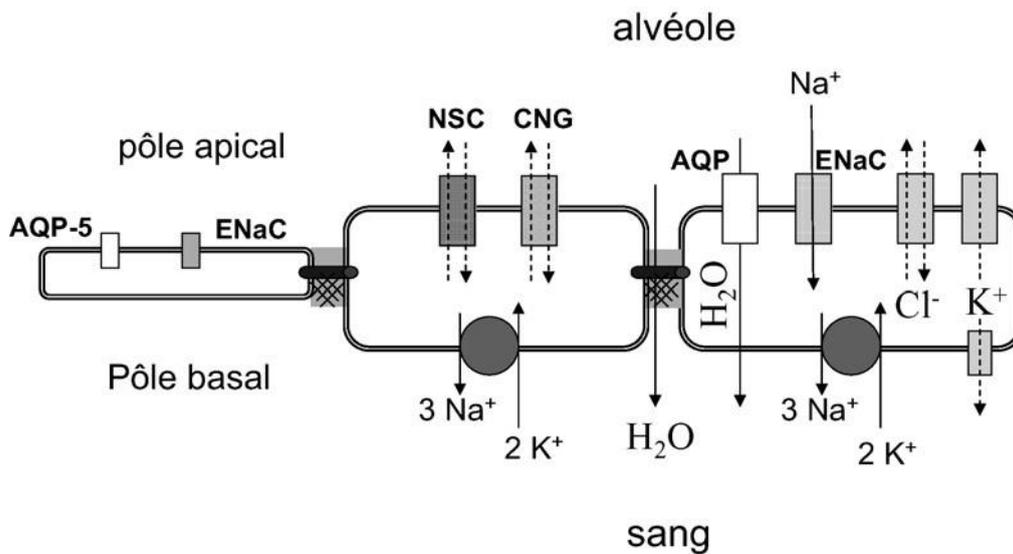


Figure17 : Schématisation du transport d'ions et d'eau de l'espace alvéolaire vers l'interstitium à travers l'épithélium. Le sodium est transporté vers la cellule à travers des canaux sélectifs (EnaC), des canaux non sélectifs (non-selective channels) [NSC] et cyclonucleotidégatés [CNG] ou par des cotransporteurs avec du potassium, du chlore ou d'autres substances [48].

Au pôle basal, la pompe Na/K-ATPase exporte le sodium vers l'interstitium. L'eau suit le gradient osmotique par un transport principalement paracellulaire et via les aquaporines [48]. Au pôle apical, la pompe Na/K-ATPase exporte le sodium vers l'interstitium. L'eau suit le gradient osmotique par un transport principalement paracellulaire et via les aquaporines. En réponse à une concentration intracellulaire basse, le sodium alvéolaire pénètre de manière passive dans la cellule épithéliale par son pôle apical à travers des canaux plus ou moins sélectifs. L'eau suit ce gradient osmotique en traversant l'épithélium principalement au niveau paracellulaire et par des pores cellulaires appelés aquaporines. Un autre exemple est la mise en évidence d'une altération du transport sodium via une diminution de l'activité de la Na/K-ATPase au cours de lésions induites par la ventilation [49]. Au cours du SDRA, le transport actif d'ions et de liquide par l'épithélium est aussi altéré en raison d'une fuite de liquide persistante liée à l'altération majeure de la barrière alvéolocapillaire. Ainsi, la réabsorption nécessite que la fuite liquidienne soit préalablement réduite, par la diminution de la perméabilité endothéliale mais aussi possiblement par des modifications de la forme des cellules épithéliales rendant l'épithélium plus solidement imperméable. La clairance alvéolaire liquidienne peut être estimée par des mesures séquentielles des concentrations protéiques après prélèvement d'œdème dans les voies aériennes. Cette approche a permis notamment de montrer que la clairance alvéolaire était altérée chez une majorité des patients présentant un SDRA et que le maintien d'une clairance normale, ou son

augmentation était associé à un meilleur pronostic Malgré des lésions épithéliales sévères, la clairance alvéolaire reste le plus souvent stimuable pharmacologiquement [49].

3.2. Pneumotoxicité médicamenteuse

Il existe des médicaments qui peuvent fortement endommager les poumons. Lorsqu'une atteinte pulmonaire d'origine toxique médicamenteuse est détectée à temps, l'arrêt du médicament déclenchant et une corticothérapie systémique permettent dans la plupart des cas d'obtenir une amélioration rapide.

L'atteinte pulmonaire d'origine toxique médicamenteuse ne se présente pas de manière uniforme et elle n'est dès lors le plus souvent pas évidente d'emblée. Outre une pneumopathie manifeste, une pneumonie organisée, une pneumonie éosinophilique, une fibrose pulmonaire ou d'autres formes d'atteinte du tissu pulmonaire peuvent également survenir. Parmi les médicaments pneumotoxiques classiques figurent l'amiodarone, le méthotrexate, la bléomycine et la nitrofurantoïne. Toutefois, aujourd'hui, ce sont avant tout les anticorps modernes qui sont en cause, à savoir les médicaments biologiques, tels que le rituximab, et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, tels que le nivolumab, le pembrolizumab, l'ipilimumab ou le durvalumab. Concernant le mécanisme causal, outre une toxicité directe d'origine immunologique de ces médicaments, il convient également de mentionner les infections pulmonaires associées au traitement [50].

Les Maladies Pulmonaires Interstitielles Induites Par Les Médicaments

Les lésions pulmonaires d'origine médicamenteuse peuvent impliquer les voies respiratoires, le parenchyme pulmonaire, le médiastin, la plèvre, le système vasculaire pulmonaire et/ou le système neuromusculaire. La forme la plus courante de toxicité pulmonaire induite par les médicaments est la maladie pulmonaire interstitielle induite par les médicaments (DILD). Les voies orales et parentérales d'administration de médicaments sont le plus souvent citées comme causant DILD ; cependant, l'administration nébulisée et intrathécale a également été impliquée. La toxicité pulmonaire des médicaments peut résulter d'un effet médicamenteux direct ou indirect. Les effets directs peuvent être soit idiosyncrasiques, soit dus à une réaction toxique du médicament ou de l'un de ses métabolites. Les principaux représentants du DILD comprennent les agents cytotoxiques, cardiovasculaires, anti-inflammatoires, antimicrobiens, biologiques et divers médicaments (Tableau 3) [51].

Tableau 3 Pneumotoxicité médicamenteuse [51]

Antimicrobial Agents	Amphotericin, Isoniazid, Nitrofurantoin, Sulfasalazine
Anti-Inflammatory Agents	Aspirin, Etanercept, Gold, Infliximab, Methotrexate, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Penicillamine
Biological Agents	Adalimumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Rituximab, Trastuzumab, Tumornecrosis, factor (TNF)- α blockers
Cardiovascular Agents	ACE inhibitors, Amiodarone, Anticoagulants, β -Blockers, Flecainide, Hydrochlorothiazide, Procainamide, Statins, Tocainide
Chemotherapeutic Agents	Azathioprine, BCNU, Cyclophosphamide, Cytarabine, Deferoxamine, Docetaxel, Doxorubicin, Erlotinib, Etoposide, Fludarabine, Flutamide, Gefitinib, Gemcitabine, Hydroxyurea, Imatinib, Interferons, Lomustine, Melphalan, Methotrexate, Methyl-CCNU, Mitomycin-C
Miscellaneous	Bromocriptine, Carbamazepine, Cabergolide, Methysergide, Penicillamine, Phenytoin, Sirolimus, Talc

Pneumopathie d'hypersensibilité (HP)

L'hypersensibilité médicamenteuse résulte d'interactions entre un agent pharmacologique et le système immunitaire humain. Histologiquement les signes de pneumonie interstitielle sont retrouvés avec infiltration de l'espace interstitiel par des lymphocytes et des plasmocytes. À ce stade, d'autres pneumonies interstitielles doivent être envisagées. Une autre caractéristique importante de HP est l'apparition de petits granulomes interstitiels non caséux avec un nombre variable de cellules géantes, par exemple provoqués par des agents anti-TNF, le méthotrexate et la thérapie par le BCG [51].

Tableau 4 : Médicaments à effets pulmonaires toxiques [50].

Condition	Médicaments
Interstitial pneumonia	Adalimumab, Amphotericin B, Amiodarone, Azathioprine, Bleomycin, Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Etanercept, Flecainide, Gold, Interferon alfa, Interferon beta, Infliximab, Melphalan, Methadone, Methotrexate, Mexiletine, Nitrofurantoin, Paclitaxel, Penicillamine, Phenytoin, Rituximab, Sirolimus, Statins,
Hypersensitivity pneumonitis	Azathioprine, 6-Mercaptopurine, beta-blockers, Busulfan, Fluoxetine, Nitrofurantoin, Procarbazine
Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia	Amiodarone, Amphotericin, Bleomycin, Carbamazepine, Cocaine, Cyclophosphamide, Interferon alfa, Interferon beta, Methotrexate, Penicillamine, Phenytoin, Sulfasalazine, Tetracyclines
Granulomatous pneumonitis	Cocaine, Cromolyn sodium, Fluoxetine, Methotrexate, Nitrofurantoin, Pentozocine, Procarbazine

3.2.1. Mécanismes en Toxicologie Pulmonaire

Le mécanisme de DILD n'est pas entièrement compris. La toxicologie pulmonaire peut être divisée en deux grandes catégories en fonction de la voie d'exposition à l'agent incriminé. Les cellules épithéliales alvéolaires et bronchiques peuvent être lésées par l'inhalation d'un médicament ou par le système vasculaire. Diverses raisons peuvent être avancées pour expliquer pourquoi certains médicaments provoquent une toxicité spécifiquement dans les poumons. Certaines substances atteignent des concentrations cellulaires ou tissulaires plus élevées dans les poumons que dans d'autres organes [52].

- (1) Un modèle ou une étendue spécifique de bioactivation se produit dans le poumon.
- (2) Les conséquences de la bioactivation sont spécifiques aux poumons. De plus, certains composés étrangers peuvent s'accumuler préférentiellement dans le tissu pulmonaire.

Les lésions pulmonaires induites par des agents pneumotoxiques provoquent des alvéolites et des œdèmes. En réponse à une lésion du parenchyme pulmonaire, il est nécessaire d'initier immédiatement la réparation tissulaire et de restaurer la fonction de barrière.

Une lésion aiguë peut évoluer vers une inflammation chronique et éventuellement conduire à un changement fibrotique qui finit par interférer avec les échanges gazeux. Les médicaments chimiothérapeutiques peuvent en outre provoquer une réaction toxique directe, et la toxicité directe se produit généralement au fil du temps avant de se manifester cliniquement [52].

- Les effets secondaires médicamenteux :

Les effets secondaires médicamenteux sont un problème de santé important. L'œdème bucco-laryngé, la toux et le bronchospasme représentent les principales manifestations à l'étage des voies aériennes [53].

Concernant le parenchyme pulmonaire, les manifestations recouvrent la plupart de la sémiologie des pathologies interstitielles, majoritairement diffuses. Certains médicaments causent des entités particulières (amiodarone, méthotrexate). Parfois, les vaisseaux pulmonaires, les plèvres, le thorax peuvent être atteints. En général, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion ; les autres étiologies possibles doivent être recherchées. L'éviction du médicament constitue la principale manœuvre thérapeutique. Les corticoïdes sont utiles mais peuvent gêner l'analyse de causalité. Le site internet constitue une aide précieuse dans ce domaine [49].

Bronchospasme (BS)

Le bronchospasme (BS) est un effet secondaire causé par de nombreux médicaments couvrant plusieurs classes thérapeutiques. Les mécanismes physiopathologiques sont différents selon les substances. Il peut s'agir de réactions de type anaphylactique, d'un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique (aspirine, AINS) ou de substances agissant sur la musculature lisse

Bronchique (bêtabloquants).

Un tabagisme actif, une maladie bronchique préexistante, un antécédent allergique ou d'accident bronchospastique médicamenteux, un âge avancé, ou une infection respiratoire sont autant de facteurs qui augmentent le risque de BS.

Selon une étude suisse ayant analysé 187 cas de BS d'origine médicamenteuse, il s'avère que l'aspirine et les AINS sont la cause la plus fréquente avec 24% des cas. Les agents anti-infectieux et les médicaments cardiovasculaires sont également fréquemment impliqués. Un facteur de risque (asthme, atopie, allergie médicamenteuse) est retrouvé dans 27% des BS en général. Si l'on considère uniquement les BS sur prise d'AINS, de vaccins et d'immunoglobulines, une anamnèse d'asthme, d'atopie ou d'allergie médicamenteuse est retrouvée dans 50% des cas. Il est à noter que les coxibes étaient rarement en cause [50].

Bêtabloquants (BB)

Toutes les voies d'administration des bêtabloquants (BB) sont concernées (y compris les gouttes oculaires) dans le déclenchement d'un BS.

Les f31-sélectifs, bien que théoriquement plus sûrs, peuvent également être impliqués. Cependant, selon deux méta-analyses, il semble que l'administration de f31-sélectifs chez les patients souffrant d'un syndrome obstructif réversible léger à modéré et non réversible, ne s'accompagne pas d'une aggravation des symptômes, d'une augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs ou d'un changement du volume expiré en une seconde (VEMS) par rapport au placebo. L'administration de BB chez les patients asthmatiques sévères ou non reste totalement déconseillée [50].

On rappellera qu'en cas de BS induit par les BB, les agents anticholinergiques inhalés (ipratropium par exemple) restent le traitement de choix, les bêta-stimulants pouvant être moins efficaces qu'attendus.

Divers

L'administration de médicaments par inhalation (asthme, COPD) peut induire un BS paradoxal. Cet effet est généralement dû à des substances autres que l'agent bronchodilatateur

contenu dans le générateur d'aérosol (spray, inhalateur à poudre). Un changement de molécule ou de système d'administration est alors nécessaire.

Toux

La toux est également un effet secondaire fréquemment rencontré dans la pratique courante notamment en anesthésie avec l'utilisation des gaz (isoflurane, desflurane), des opiacés de synthèse (fentanyl, sufentanyl) et du propofol.

Autres

L'**oedème**buccopharyngé est un autre exemple d'effets secondaires potentiellement mortels par asphyxie. Il est associé à l'administration d'IEC, mais est également rapporté plus rarement pour l'amiodarone ou le méthotrexate [48.]

3.3. Sécrétion de médiateurs de la réponse inflammatoire

La voie majeure pour la production et la sécrétion de médiateurs inflammatoires et notamment la production des cytokines qui sont elles-mêmes divisées en plusieurs familles. On peut citer notamment les familles du TNF- α , de l'IL-6, de l'IL-1 (IL-1, IL-18), des interférons (IFN) de type I, de l'IL-10 et des chémokines. Ces dernières sont une famille de cytokines de faible poids moléculaire (8 à 14 kDa). Elles sont impliquées dans le trafic (d'où leur nom : chemotactic cytokines) et l'activation cellulaire, aussi bien e condition physiologique que pathologique (inflammation, organogénèse, angiogénèse, diffusion métastatique, polarisation de la réponse immunitaire, etc.). Leur sécrétion dans un contexte infectieux induit la migration de cellules immunitaires vers le pathogène (Fig18). On dénombre une quarantaine de chémokines qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs couplés à des protéines G, présents sur de très nombreux types cellulaires. Les cellules épithéliales ont la capacité de sécréter des médiateurs inflammatoires et de participer au recrutement des cellules immunitaires (Tableau 3). Les cellules épithéliales ont également la capacité de sécréter des médiateurs capables de réguler la réponse inflammatoire. En effet, celle-ci n'est pas sans conséquence sur l'épithélium respiratoire. Les protéases sécrétées par les cellules immunitaires (neutrophiles essentiellement) permettent la destruction des pathogènes, mais peuvent aussi contribuer à générer des dommages tissulaires [54] plus, l'oedème inflammatoire, secondaire à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et aux variations de pressions oncotiques de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire, n'est pas compatible avec la fonction première de cet épithélium : permettre les échanges gazeux entre capillaires et alvéoles. Les cellules épithéliales régulent donc aussi la réponse inflammatoire pour limiter les dommages tissulaires, notamment par la production de cytokines antiinflammatoires, comme l'IL-10 et le TGF β [54] Enfin, il a plus

récemment été mis en évidence des molécules dérivées d'acides gras polyinsaturés ayant un rôle actif dans la résolution des processus inflammatoires [55]. Ces molécules, regroupées sous le terme générique de « médiateurs prorésolutifs », appartiennent à plusieurs classes, en fonction de leur origine biochimique : lipoxines, résolvines, protectines, marésines. La biosynthèse de ces médiateurs a lieu localement, sur le site de l'inflammation, par des interactions cellulaires (dont des interactions avec les cellules épithéliales respiratoires). Les effets biologiques de ces médiateurs prorésolutifs sont notamment la diminution du recrutement des polynucléaires neutrophiles, l'induction de la phagocytose des cellules en nécrose ou apoptose ainsi que la stimulation de la régénération tissulaire [56].

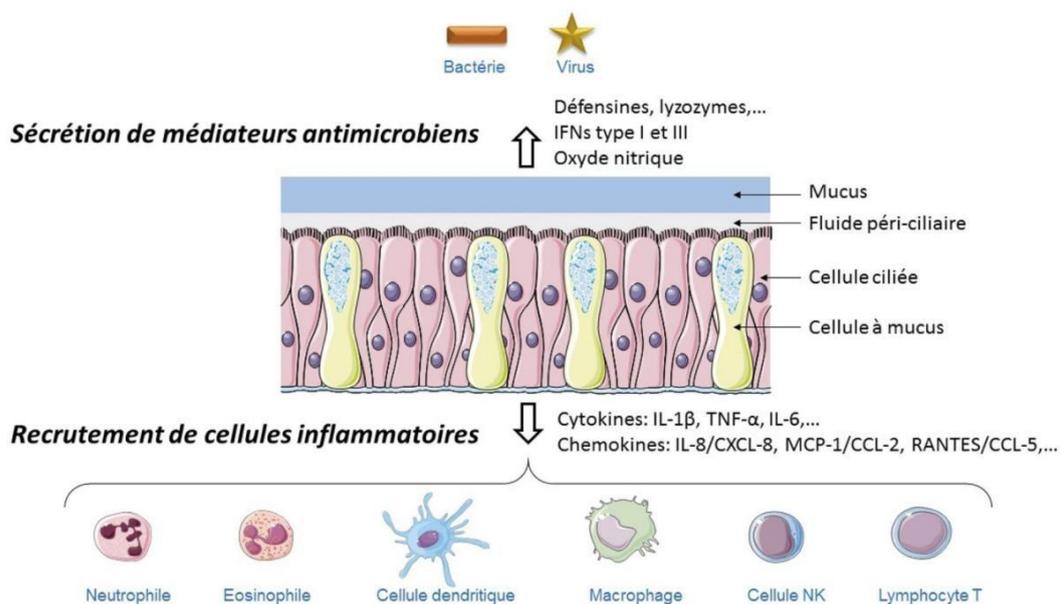


Figure 18 : Les mécanismes de défense de l'épithélium respiratoire. Les cellules épithéliales respiratoires modulent les réponses immunitaires en produisant des substances antimicrobiennes comme le lysozyme, les β -défensines et l'oxyde nitrique, et en sécrétant des cytokines et des chémokines qui permettent le recrutement de cellules inflammatoire [56].

Concernant les mécanismes ultimes de régulation de la réponse inflammatoire de la muqueuse respiratoire, deux cytokines méritent d'être abordées ici : l'IL-17 et l'IL-22. Ces deux cytokines, au niveau pulmonaire, sont largement produites par des contingents cellulaires innés découverts relativement récemment. Ces cellules appartiennent à la réponse immunitaire innée, mais elles possèdent des traits ontogéniques communs avec la lignée lymphoïde : il s'agit essentiellement des lymphocytes $T\gamma\delta$, des cellules NKT (de l'anglais natural killer T cell) et des innate lymphoid cells de type 3. En cas d'agression pulmonaire, et notamment d'origine microbienne, leur production peut être très rapidement importante. L'action conjointe de ces

deux cytokines aboutit localement à amplifier la réponse inflammatoire en augmentant la réponse inflammatoire, notamment par le recrutement de polynucléaires neutrophiles [57]. L'IL-22 a des caractéristiques importantes pour nos problématiques. En effet, outre son action pro-inflammatoire lorsqu'elle agit conjointement avec l'IL-17, elle possède des propriétés de réparation tissulaire lorsqu'elle est localement produite seule. Par ailleurs, il s'agit de la seule cytokine dont les récepteurs sont présents quasi exclusivement sur les cellules épithéliales et absents sur les cellules leucocytaires, la production d'IL-22 permet la reconstitution de l'épithélium et donc le maintien de l'intégrité du tissu [58].

Épithélium respiratoire en situation d'agression

Le double rôle de l'épithélium, « senseur » et effecteur immunitaire, le place au cœur de nombreuses situations pathologiques respiratoires, dont nous allons aborder des exemples en pratique clinique en réanimation. Altérations et réponses de l'épithélium respiratoire lors de pathologies inflammatoires

Aggression aiguë infectieuse : de la pneumonie au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SRA faisant suite à une pneumonie grave est une situation prototypique avec une agression importante de la muqueuse respiratoire par l'agent infectieux, induisant une réponse inflammatoire majeure qui elle-même est responsable de dégâts tissulaires importants. L'ensemble concourt notamment à une altération de la membrane alvéolocapillaire, avec augmentation de sa perméabilité, aboutissant à un œdème alvéolaire. Ces dégâts tissulaires sont à l'origine de la libération de DAMPs qui s'ajoutent aux PAMPs issus de l'infection et entretiennent un cercle vicieux qui amplifie la réponse inflammatoire. Le SDRA est ainsi un bon exemple de la traduction clinique d'une inflammation pulmonaire autoamplifiée et dérégulée. Le polynucléaire neutrophile est probablement une cellule clé dans l'immunopathologie du SDRA, de par son arsenal à haut potentiel de dégâts collatéraux [59]. Cependant, de nombreux autres acteurs cellulaires de la réponse immunitaire ont plus récemment été impliqués, appartenant aussi bien à des contingents innés (macrophages, cellules dendritiques, populations lymphocytaires innées) qu'adaptatifs (lymphocytes T régulateurs et helper). Leurs rôles restent encore à bien définir, mais il semble par exemple que les macrophages en situation de SDRA conservent un profil pro-inflammatoire et qu'il existe un déficit fonctionnel de lymphocytes T régulateurs [60, 61]. Concernant les populations lymphocytaires innées pulmonaires, un axe de recherche important semble se dessiner autour des sous-populations produisant l'IL-17 : des modèles animaux et des données chez l'homme montrent qu'il existe une augmentation d'IL-17 responsable du recrutement massif des polynucléaires neutrophiles dans les situations de SDRA [62, 63]. Si l'épithélium est impliqué dans l'amplification de la réponse inflammatoire locale, c'est également un acteur majeur de sa résolution. Cela se fait par la production de cytokines anti-inflammatoires et des

médiateurs lipidiques prorésolutifs abordés plus haut [64, 65]. Par ailleurs, les cellules épithéliales sont également impliquées activement dans la limitation et la résorption de l'œdème alvéolaire par la régulation des jonctions intercellulaires et par l'activation de canaux de transport apicaux [66]. Enfin, l'initiation d'un processus de régénération tissulaire va également être nécessaire pour restaurer l'intégrité de la muqueuse en situation pré- et postagressive. Dans ce cadre, l'IL-22 joue un rôle fondamental. Dans des modèles d'infections respiratoires grippales ou dans des modèles d'inflammation pulmonaire aiguë, l'IL-22 oriente les cellules épithéliales vers un profil de réparation et stimule la régénération tissulaire [57]. À l'inverse, un déficit de la voie IL-22 entraîne une altération de la résolution des dommages épithéliaux postagressifs dans ces modèles. Dans les SDRA graves et persistants, ce sont ces processus de contrôle des dégâts tissulaires et de réparation qui sont également mis en défaut. Logiquement, des perspectives thérapeutiques utilisant la voie de signalisation IL-22 ont été proposées et sont encourageantes [65]. Il faut cependant noter qu'un excès d'expression de cette voie de signalisation peut être associé à des pathologies tumorales pulmonaires [63].

4. Cyclosporine

La cyclosporine est un médicament appelé immunosuppresseur que les médecins utilisent pour traiter les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Les médecins utilisent également la cyclosporine pour empêcher le corps de rejeter un organe après une transplantation d'organe solide. Les noms de marque de la cyclosporine comprennent : *Gengraf *Neoral La cyclosporine A a été isolée du champignon *Tolypocladium inflatum*. L'activité immunosuppressive de la cyclosporine a été découverte en 1976, ce qui a conduit à des tests immunologiques et à des recherches sur sa structure et sa synthèse [66]

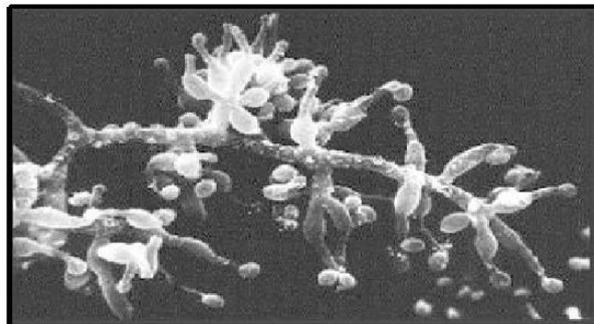


Figure 19 : *Tolypocladium inflatum*, Le champignon qui produit la cyclosporine A comme métabolite [66].

4.1. Les propriétés physico-chimiques de la cyclosporine

Des études récentes ont rapporté que l'utilisation à long terme de la cyclosporine A peut entraîner de nombreux effets toxiques systémiques tels que la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et l'affection cardiovasculaire en raison de son mécanisme de stress oxydatif qui génère des radicaux libres induisant la peroxydation lipidique dans les différents organes[67] D'autres études ont indiqué que les dommages oxydatifs peuvent développer des troubles pulmonaires lors de l'administration systémique ou locale de cyclosporine; par conséquent, la sécurité de son utilisation est toujours considérée comme une question controversée [68].

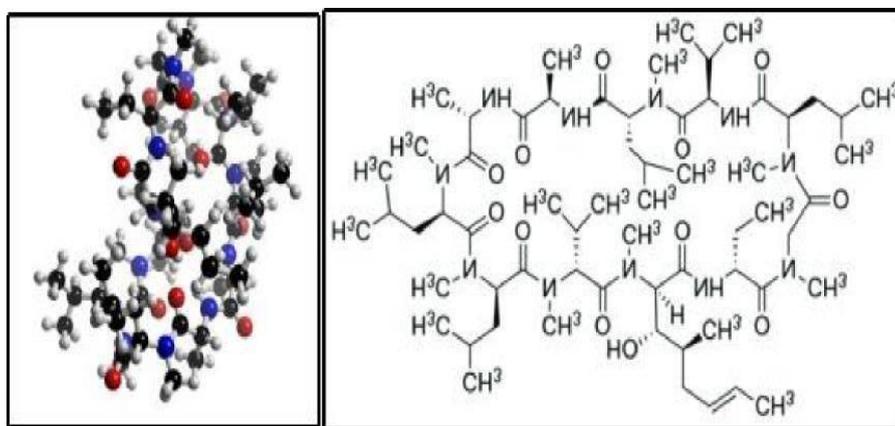


Figure 20: Structure moléculaire de la cyclosporine [68]

La CsA est un peptide hydrophobe dont la structure unique est constituée de 11 résidus d'acides aminés, dont sept sont N-méthylés (Figure 20). La méthylation étendue et le caractère hydrophobe des résidus d'acides aminés, associés à leurs quatre liaisons hydrogènes intramoléculaires, font de l'ASA un peptide unique. Quatre liaisons hydrogène intramoléculaires, qui confèrent une grande rigidité à la structure cyclique, font que le médicament a une très grande capacité d'absorption. La méthylation extensive et le caractère hydrophobe des résidus d'acides aminés ainsi que leurs quatre liaisons hydrogène intramoléculaires, qui confèrent une grande rigidité à la structure cyclique, signifient que le médicament a une très faible solubilité aqueuse. Il a un poids moléculaire de 1202,6 Da et sa formule moléculaire est $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$. La CsA est une poudre blanche ou presque blanche, avec une forme cristalline d'aiguilles prismatiques 141 aiguilles prismatiques blanches avec un point de fusion de 148-151°C. Sous forme de poudre sèche conservée dans l'obscurité à 2-8°C, elle reste stable pendant au moins 2 ans, et pendant

plus de 7 mois à 40 °C et 75 % de la surface de la terre. 7 mois à 40 °C et 75 % d'humidité relative [69].

4.2. Mécanisme d'action de la CsA

La cyclosporine se présente sous la forme d'une capsule ou d'un liquide à prendre par voie orale, ou d'une version intraveineuse (IV). Il existe deux types de cyclosporine orale, la version originale (Sandimmune®) et une version qui est plus rapidement disponible dans votre système (Neoral® et Gengraf®, également appelée cyclosporine modifiée). Comme l'organisme absorbe différemment ces deux types de médicaments, ils ne sont pas interchangeables et vous devez vous assurer de recevoir le type de médicament prescrit par votre médecin [70].

- l'inhibition de l'activation lymphocytaire T

La cyclosporine est une propriété anti-inflammatoire et immunomodulatrice. L'effet le plus important de la cyclosporine est de réduire l'activité des lymphocytes T et leur réponse immunitaire. Il le fait en se liant à la cyclophiline, une protéine multifonctionnelle qui facilite le repliement des protéines, agit comme un chaperon de protéines et régule l'activité d'autres protéines. Le complexe cyclosporine/cyclophiline qui en résulte inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine qui est à son tour nécessaire à l'activation des facteurs de transcription qui régulent l'expression des cytokines inflammatoires. Il est soluble dans l'éthanol. La biodisponibilité de la cyclosporine est variable, allant de moins de 10% à 89% dans diverses populations. En raison de sa lipophilie, la cyclosporine est largement distribuée en dehors du volume sanguin une fois qu'elle est absorbée [71]. La cyclosporine A forme au niveau membranaire des complexes avec la cyclophiline A, captant la calcineurine, inhibant ainsi la translocation du facteur nucléaire NF-AT et donc la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL2 qui active normalement les lymphocytes T, IL 4, 5 et interféron gamma) La cyclosporine A est un inhibiteur de la calcineurine qui exerce des effets immunomodulateurs en bloquant l'infiltration des lymphocytes T, l'activation et la libération subséquente de cytokines inflammatoires. Elle pénètre dans le cytoplasme des lymphocytes T, se lie à la cyclophiline et forme une cyclosporine A/cyclophiline complexe qui empêche la déphosphorylation médiée par la calcineurine du facteur nucléaire des lymphocytes T activés et la transcription des gènes de cytokines, y compris ceux de l'IL-2 et de l'IL-4. La cyclosporine A inhibe en outre l'activation de p38 et l'activation de JNK, qui conduisent à la production d'IL-2 La réduction subséquente des niveaux d'IL-2 réduit davantage la fonction des lymphocytes T L'action de la cyclosporine A sur les lymphocytes T est le principal mécanisme d'amélioration des symptômes du SSO ;

cependant, ses effets peuvent s'étendre au-delà de la modulation des lymphocytes T. Traitement biquotidien pendant 2 semaines avec la cyclosporine A diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines IL-1 β , TNF- α , IL-6, molécule d'adhésion intercellulaire 1 et molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 dans un modèle murin de SSO induit par le chlorure de benzalkonium .68 En dehors du SSO, la cyclosporine A affecté l'expression des cytokines et l'expression du CMH. Dans un modèle expérimental d'uvéite auto-immune chez le rat, la cyclosporine A a diminué les taux d'IL-1, d'IL-6 et de TNF- α par rapport au groupe placebo induit par l'uvéite [72].

De plus, la cyclosporine A protège les cellules épithéliales conjonctivales humaines via son action anti-apoptotique, et améliore la densité des cellules caliciformes conjonctivales et l'intégrité de la surface cornéenne via ses activités immunomodulatrices. La cyclosporine A bloqué l'ouverture des pores de transition de la perméabilité mitochondriale dans les mitochondries, Fas/Fas la régulation positive du ligand et l'activation de la caspase, qui sont considérés comme des aspects importants de son efficacité thérapeutique pour l'inflammation oculaire dans le SSO La réduction du recrutement et de l'activation des lymphocytes T par la cyclosporine A diminué l'expression de l'IFN- γ , qui a été liée à apoptose des cellules épithéliales et des cellules caliciformes [73].

- **inhibition de l'apoptose** : la cyclosporine A forme également des complexes avec la cyclophiline D, inhibant l'ouverture de certains pores mitochondriaux impliqués dans le stress oxydatif et l'initiation de l'apoptose. La cyclosporine est une molécule hydrophobe, lipophile, et plusieurs vecteurs ont été proposés tels que l'huile de castor, de maïs, d'olive, de cacahuète ou encore de ricin. Une délivrance par des gels d'acide hyaluronique thermosensibles ou encore des nanomicelles ont été évoquées [74].

4.3. Propriétés pharmacodynamiques

L'absorption dépend de la présence de la bile et est donc sujette à la variabilité. Le médicament est mal absorbé, variable et incomplet à partir du tractus gastro-intestinal après administration orale avec une biodisponibilité d'environ 30% (fourchette de 5% à 70%). La formule originale de la cyclosporine a montré une grande variabilité intra et inter-patient et une faible biodisponibilité. Une microémulsion Neural a été introduite pour remédier aux grandes différences intra et interindividuelles dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la formulation à base huile de la cyclosporine (Sandimmune). Le contrôle C2 permet une évaluation plus précise et plus fiable de l'exposition à la cyclosporine en maintenant

les patients transplantés d'organes. Identifier un pourcentage significatif de sujets surexposés. Limiter éventuellement le taux de progression de la dysfonction chronique du greffon [72].

4.3.1. Effets pharmacologiques :

*-Effets pharmacologiques : rein : Dans le rein, la ciclosporine a produit des modifications structurelles et fonctionnelles affectant principalement : le tubule proximal l'artériole afférente. L'augmentation des niveaux de thromboxane A₂ provoque une vasoconstriction rénale et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires dans l'intima. Réduction de la libération des kinines vasodilatatrices. La ciclosporine a donc un effet vasoconstricteur indirect, qui a été associé à l'hypertension et au dysfonctionnement rénal.

*Effets pharmacologiques sur le système cardiovasculaire :

- pression artérielle et hypertrophie cardiaque : La principale cause d'hypertension après une transplantation d'organe est le traitement par une ciclosporine qui est (CIN). Le(s) mécanisme(s) du prix ne sont pas connus.

*Effets pharmacologiques :

- Métabolismes lipidiques et profil athérogène : La pathogenèse de l'altération du métabolisme lipidique avec la ciclosporine n'a pas été entièrement élucidée.

- Métabolisme du glucose : La ciclosporine maintient la résistance à l'insuline mais diminue la sécrétion d'insuline (peut prédisposer au diabète sucré post-transplantation PTDM) de manière dose-dépendante et réversible.

3/Autres :

Élévation dose-dépendante des tests de la fonction hépatique sans anomalie histologique. Activation du système sympathique n'entraîne pas de suppression de la moelle osseuse . *Effets pharmacologiques : Autres : Élévation dose-dépendante des tests de la fonction hépatique sans anomalie histologique. Activation du système sympathique. Ne provoque pas de suppression de la moelle osseuse [73].

- Propriétés pharmacocinétiques : Distribution

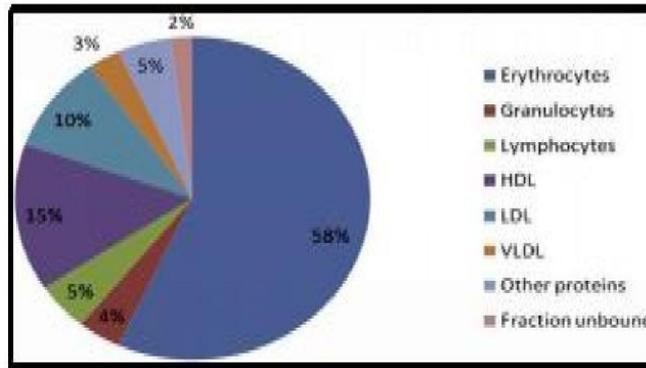


Figure 21 : Distribution de la cyclosporine A [73].

4.3.2. Métabolisme de la cyclosporine

La cyclosporine est principalement métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P-(CYP3A4 dans le foie, l'intestin et les reins. Au moins 25 métabolites ont été identifiés ; toutefois, l'activité biologique et la toxicité de ces métabolites sont considérablement inférieures à celles du composé parent. La cyclosporine et ses métabolites sont excrétés principalement dans la bile, avec seulement 6% de la dose éliminée dans l'urine. Hépatique largement métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 3A dans le foie. Il est également métabolisé dans le tractus gastro-intestinal et les reins dans une moindre mesure. Les métabolites sont significativement moins puissants que le composé parent. Les principaux métabolites (M1, M9 et M4N) résultent de l'oxydation aux positions 1-bêta, 9-gamma et 4-N-déméthylées, respectivement. [72]. L'élimination est principalement biliaire avec seulement 6% de la dose (médicament parent et métabolites) excrétée dans l'urine. Seulement 0,1% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé [74].

-Excrétion

L'élimination est principalement biliaire. Seulement 6 % de la dose (médicament mère et métabolites) sont excrétés dans l'urine. 0,1% d'une dose de cyclosporine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'absorption intestinale de la cyclosporine représente environ 30 % de la dose administrée par voie orale. Son caractère lipophile lui permet d'être rapidement disponible en intracellulaire dans la quasi-totalité des tissus de l'organisme. Son métabolisme est principalement hépatique avec une élimination dans les selles [75].

4.3.3. Effets secondaires de la cyclosporine

Les effets indésirables peuvent inclure l'élargissement des légumineuses, les convulsions, les ulcères peptiques, la pancréatite, la fièvre, les vomissements, la diarrhée, la confusion, l'hypercholestérolémie, la dyspnée, l'engourdissement et les picotements, en particulier des

lèvres, le prurit, l'hypertension artérielle, la rétention de potassium pouvant entraîner une hyperkaliémie, un dysfonctionnement rénal et hépatique (néphrotoxicité et hépatotoxicité), des sensations de brûlure au bout des doigts et une vulnérabilité accrue aux infections fongiques et virales opportunistes. Il est répertorié comme cancérigène du groupe 1 du CIRC (preuves suffisantes de cancérigénicité chez l'homme [70]).

La cyclosporine peut provoquer des effets secondaires légers ou graves. La liste suivante contient certains des principaux effets secondaires pouvant survenir lors de la prise de cyclosporine. Les effets secondaires les plus courants qui se produisent avec la cyclosporine comprennent La capsule orale de cyclosporine ne provoque pas de somnolence:

- hypertension artérielle
- faibles niveaux de magnésium dans votre corps
- caillots sanguins dans vos reins
- Douleur d'estomac
- la croissance des cheveux dans certaines zones
- acné
- tremblements
- mal de crâne
- augmentation de la taille de vos gencives

Si ces effets sont légers, ils peuvent disparaître en quelques jours ou quelques semaines. S'ils sont plus graves ou ne disparaissent pas, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien [76].

5. Flavonoïdes

Les polyphénols alimentaires sont des composés naturels utilisés depuis des années comme nutraceutiques en raison de leurs divers effets bénéfiques sur la santé humaine. Ils sont répandus dans les fruits, les légumes, les grains entiers et les boissons à base de plantes. Les polyphénols sont caractérisés par des fragments phényle hydroxylés avec un nombre différent de cycles phénoliques et de groupes de substitution. Il s'agit d'un grand groupe hétérogène de composés qui peuvent être généralement classés en flavonoïdes et non-flavonoïdes [77].

Les flavonoïdes sont la plus grande classe de polyphénols et la plus importante dans la pigmentation des plantes. En plus d'être des pigments, les flavonoïdes assurent diverses fonctions biochimiques dans la maturation des graines, la protection contre différents stress biotiques et abiotiques, l'acclimatation à la chaleur et la tolérance au gel, et agissent comme

agents détoxifiants et défensifs. Il existe plus de 9000 flavonoïdes qui ont été décrits. La structure centrale des flavonoïdes est un squelette diphenylpropane (C6-C3-C6), qui contient deux cycles phényle et un cycle hétérocyclique (Figure 1) [40]. Leur capacité antioxydante a été largement attribuée à la présence de multiples groupes 3- et 5-hydroxyle ainsi que de groupes 3'- et 4'-catéchol [78].

- Caractéristiques

Les flavonoïdes sont des pigments donnant la coloration aux fleurs, aux fruits et dans certains cas aux feuilles. Ces substances peuvent être jaunes (origine du mot *flavo*, en latin flavus=jaune), rouges, bleues ou violettes.

Une étude de la prestigieuse université d'Harvard publiée en ligne le 28 juillet 2021 dans *Neurologya* montrait que les flavonoïdes pourraient jouer un rôle dans la protection de la cognition. Dans cette étude, les scientifiques ont évalué les données autodéclarées sur le régime alimentaire et la mémoire de plus de 77'000 hommes et femmes d'âge moyen, qui ont été suivis pendant 20 ans [79]. Les chercheurs ont constaté que les personnes ayant les apports quotidiens en flavonoïdes les plus élevés étaient 19% moins susceptibles de déclarer des troubles de la mémoire et de la réflexion, par rapport aux personnes ayant les apports quotidiens en flavonoïdes les plus faibles [80].

5.1. Les Plantes Médicinales Contenant Des Flavonoïdes

Nous pouvons trouver différents types de flavonoïdes dans la plante de cannabis, tels que la cannflavine A, la cannflavine B, la cannflavine C, la vitexine, l'isovitexine, l'apigénine, le kaempférol, la quercétine, la lutéoline et l'orientine. La distribution de ces derniers dans la plante, varie selon le type de flavonoïde, mais aucun n'a été trouvé dans le système racinaire de la plante de cannabis. La teneur totale en flavonoïdes dans les feuilles et les fleurs du cannabis peut atteindre 2,5 % de son poids sec, alors qu'elle est presque inexistante dans les graines et les racines. Certaines études suggèrent que la distribution et la concentration des flavonoïdes dans la plante de cannabis peuvent être utiles d'un point de vue chimique et taxonomique. Voici une brève description des propriétés thérapeutiques de ces flavonoïdes. La plupart de ces composés sont solubles dans l'eau, ce qui pourrait expliquer certains effets thérapeutiques des infusions et des décoctions dans l'eau de cannabis, car les cannabinoïdes sont partiellement solubles dans l'eau [81].



Figure 22 : plantes Médicinales Contenant Des Flavonoïdes [81]

- Structure

Sur la base de leur structure chimique, les **flavonoïdes** peuvent être classés en six sous-classes principales : les flavones, les **flavanones**, les **flavanols**, les **flavonols**, les **isoflavones** et les **anthocyanes/anthocyanidines** (Figure 22). D'autres flavonoïdes peuvent inclure des composés tels que les biflavonoïdes (par exemple, la ginkgétine), les flavanonols (par exemple, la taxifoline), les prénylflavonoïdes (par exemple, l'artocarpine), les flavonolignanes (par exemple, la silibinine), les flavonoïdes d'ester glycosidique et les chalcones. Chez les plantes, la majorité des flavonoïdes existent sous forme de glycosides [82]

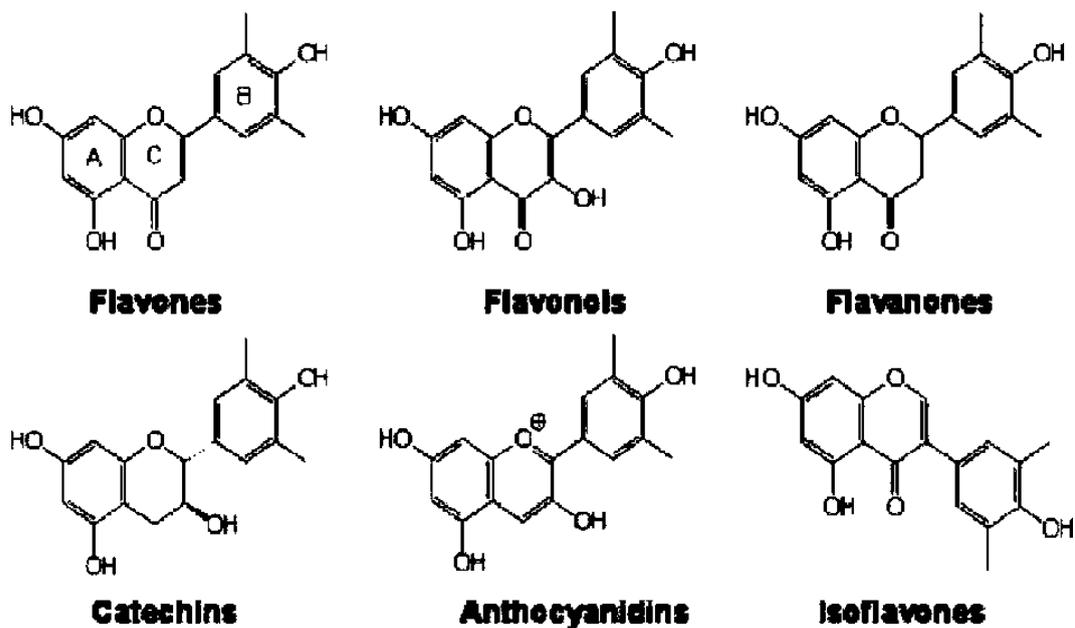


Figure 23 : Classe des flavonoïdes

- Flavones

Les flavones sont un groupe de flavonoïdes caractérisés par une double liaison entre C-2 et C-3 dans le squelette flavonoïde et une chaîne C-3 non saturée. Les flavones sont largement distribués parmi les plantes supérieures et jouent une variété de rôles importants [83]. Ce sont les pigments primaires ou co-pigments des fleurs blanches et bleues, respectivement. Les principales flavones étudiées sont l'apigénine et la lutéoline. L'apigénine est l'un des aglycones flavoniques les plus importants. On le trouve couramment dans les légumes, les herbes et les boissons à base de plantes telles que le vin, la bière et la camomille. Le céleri, les artichauts et le persil contiennent également de grandes quantités d'apigénine, tandis que l'apigénine-7-glucoside (A7G) est présente à des niveaux élevés dans le vin rouge, les artichauts et la camomille. L'apigénine a montré des effets antibactériens, anti-inflammatoires et antispasmodiques importants. La lutéoline, comme l'apigénine, est présente dans de nombreux

légumes et fruits tels que le brocoli, le céleri, les carottes, le persil, les choux, les poivrons et les peaux de pomme [43]. En tant qu'antioxydant qui récupère les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en tant que pro-oxydant dû à l'auto-oxydation, la lutéoline présente des effets anticancéreux, anti-allergiques et anti-inflammatoires [83].

Flavanones

La structure du squelette de la flavanone est la 2,3-dihydro-2-phénylchromène-4-one. Les flavanones représentent l'un des plus grands sous-groupes de flavonoïdes. Ils sont largement disséminés dans les plantes et particulièrement riches en espèces d'agrumes. Dans l'alimentation, le jus d'orange est le principal aliment qui fournit des flavanones. Les flavanones courantes sont les aglycones telles que la naringénine, l'hespérétine, l'ériodictyol, l'isosakuranétine et leurs glycosides respectifs. La naringénine et ses dérivés se trouvent généralement dans les pamplemousses et les oranges amères, tandis que l'hespérétine et ses dérivés sont des flavanones caractéristiques des oranges douces, des tangelos, des citrons et du citron vert. Les flavanones, dont la naringénine a été la plus étudiée, sont biologiquement actives avec des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes. L'activité antioxydante des flavanones est fortement dépendante d'un environnement hydrophile et de la présence d'un groupement catéchol [84].

- Flavanols

Les flavanols constituent un groupe très complexe de flavonoïdes avec la structure de squelette du 2-phényl-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol, également connu sous le nom de flavan-3-ol. Les flavanols existent principalement dans le thé, le vin, le cacao, les pommes et les jus ou confitures de fruits. Les catéchines, qui sont connues comme les éléments constitutifs majeurs des tanins, sont les représentants les plus importants des flavanols. Les catéchines se trouvent en abondance dans le thé vert et noir. Les différents types de catéchines comprennent la catéchine, la gallocatéchine, la catéchine 3-gallate, la gallocatéchine 3-gallate, l'épicatéchine, l'épigallocatéchine, l'épicatéchine 3-gallate et l'épigallocatéchine 3-gallate (EGCG). Les proanthocyanidines sont des dimères, des oligomères et des polymères de catéchines, qui sont connus comme un type de tanin **condensé** [85].

-Flavonols

Les flavonols sont une classe de flavonoïdes avec un squelette 3-hydroxy-2-phénylchromène-4-one. Cette classe de flavonoïdes est bien connue pour ses propriétés

antioxydantes et ses autres activités biologiques [86] Ce sont les flavonoïdes les plus courants dans les fruits et légumes, s'accumulant principalement dans la peau et les feuilles. Les oignons, les poireaux, le chou frisé, les pommes, les baies, les raisins et les produits à base de raisin sont toutes les principales sources alimentaires de flavonols. Les principaux représentants des flavonols sont la quercétine, le kaempférol, la myricétine et l'isorhamnétine [87].

- Isoflavones

Les isoflavones possèdent un squelette 3-phénylchromène dérivé du système 2-phénylchromène. Le soja et les aliments à base de soja sont la source la plus riche en isoflavones [41], et le trèfle rouge et le kudzu contiennent également une grande quantité d'isoflavones. La génistéine et la daidzéine sont les deux principales isoflavones et ont été largement étudiées. La génistéine, connue sous le nom de phytoestrogène, peut moduler les récepteurs des hormones stéroïdes et de multiples voies métaboliques, ce qui en fait un ingrédient alimentaire important qui peut prévenir et traiter les troubles courants. La daidzéine, une autre isoflavone présente dans le soja, est un analogue inactif de la génistéine. La daidzéine est également un phytoestrogène qui se lie aux récepteurs des œstrogènes avec des effets œstrogéniques faibles et anti-œstrogéniques faibles [88].

- Anthocyanes et anthocyanidines

Les anthocyanes et les anthocyanidines sont un groupe de pigments solubles dans l'eau avec une activité antioxydante importante responsable des couleurs bleu, rouge, violet et orange présentes dans de nombreux fruits et légumes, tels que les raisins à peau rouge, les pommes, les poires, les radis et le rouge/ chou violet [50]. Les anthocyanidines ont la structure de squelette du 2-phénylchroménylium et sont formées par l'ajout de glycoses (principalement du glucose), d'acyle, d'acide hydroxycinnamique ou d'autres fragments à la structure principale des principales anthocyanidines [89]. L'anthocyanine, par exemple, est la forme glycoside de l'anthocyanidine, l'aglycone. La cyanidine, la pélagonidine, la delphinidine, la malvidine, la pétunidine et la péonidine sont les anthocyanidines les plus couramment trouvées. La cyanidine est un puissant antioxydant présent dans la plupart des baies de couleur rouge telles que la myrtille, la mûre, la myrtille, la cerise, la canneberge, le sureau, l'aubépine, la mûre de Logan et la framboise, et dans d'autres fruits tels que les pommes, les poires, les pêches et les prunes [90].

6. La plante *Hertia* sp.

Hertia sp est une plante de la famille des Asteracées, endémique en Algérie jusqu'à l'atlas saharien et en Tunisie en zone aride sur les talus. Communément appelé Othonne ou Othonnopsis à feuilles de giroflée, Hémérocalle en français, barbary ragwort en anglais, timerzou en berbère et localement il est appelé Khertchoun. Cette plante (Figure 24) est un sous-arbrisseau vivace aromatique de 0.2 à 0.3 m de hauteur, ligneux à tiges dressés à fleurs, se reproduisant par des graines. Le feuillage est persistant, charnu vert de gris, glauque, feuilles alternes, spatulées, acuminées. Les fleurs sont réunies en capitule solitaires à bractées oblongue et pétiolées avec un bord entier, de couleur jaune citron [91].

6.1. Description botanique et aire géographique

Hertia sp. (Nom vernaculaire : Kerchoun en Arabe, Barbary ragwort en Anglais) [92], connue également sous le nom d'Othonnopsis [93] est une petite plante à fleurs jaunes, qui pousse dans la bordure des champs dans l'Est de l'Algérie et le Nord et le centre de Tunisie [94]. C'est une plante herbacée, très répandu sur les Hauts-plateaux [95], cet arbrisseau persistant touffu bas et rampant, d'environ 20 à 30 cm de hauteur, porte des feuilles spatulées charnues gris-vert, de 8 cm de longueur, alternes, sessiles [96]. Elle possède des tiges couchées à la base puis ascendante ([97]). *Hertia* sp. se caractérise par des fleurs jaunes réunies en capitules jaunes citron, solitaires sur des pédoncules nus et élargis au sommet, assez gros (2cm de diamètre) [98].

6.2. Usage traditionnel et propriétés biologiques

Hertia SPP est utilisée en médecine traditionnelle algérienne et tunisienne comme anti-inflammatoire et antispasmodique. Les infusats des feuilles de cette plante bouillie sont utilisés pour traiter les crampes, les douleurs à l'estomac et de l'intestin ainsi que certaines maladies gastro-intestinales telles que la dyspepsie, la diarrhée et pour traiter certaines infections, [99].

6.3. Propriétés pharmacologiques

6.3.1. Activité antioxydante

Le pouvoir antioxydant des différents extraits (methanolique, éther de pétrole, dichloromethane, extrait aqueux) des feuilles de la plante *Hertia* a été évalué par le test de blanchissement β -carotène et le test au DPPH [100]. Les résultats ont montré que l'extrait

méthanolique était parmi les extraits qui ont une activité importante et qu'il a montré une activité antioxydante plus élevée (72.97%) que celle évaluée par la méthode de DPPH (72.74%) [101]. L'extrait butanolique de la plante *Hertia* a également approuvée une activité anti-oxydante vis avis l'hématotoxicité induite par les antituberculeux [102].

6.3.2. Activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire des extraits bruts de la plante *Hertia* spp. et des composés stéroïdes isolés à partir de cette plante (stigmastérol et stigmastérol 3 β -glucoside), a été réalisée en provoquant l'œdème par le carraghénane ,(substance inflammatoire injecté au niveau de la jambe gauche du rat). Le traitement par les extraits acétate d'éthyle et chloroformique montre une réduction significative de l'œdème à une dose de 200 mg/kg et après 3 heures de l'injection du carraghénane. Les extraits méthanolique et acétate d'éthyle ont des pourcentages d'inhibition de l'œdème, respectivement de 64,1 et 57,3 %. A la dose de 100 mg/kg, l'extrait chloroformique est plus actif que les précédents (74,3%) et a même une activité plus importante que celle de la dexaméthasone. Le fractionnement de l'extrait chloroforme ayant une activité anti-inflammatoire intéressante a permis d'isoler cinq substances dont 3 en état pure [99]. Les études montrent que le stigmastérol 3 β -glucoside (hétérosidique) est plus actif que son aglycone (stigmastérol) avec des pourcentages d'inhibition respectifs de 78,8% et 69,9% à une concentration de 10mg/kg après 3 heures de l'injection du carraghénane [99].

Références

- [1]. Lumb AB, (2000) Functional anatomy of the respiratory tract: the alveoli. In: Lumb AB, editor. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Fifth edition. Oxford: Butterworth-Heinemann p. 27–36.
- [2]. Fishman AP, (1987) Pulmonary circulation. In: Fishman AP, Fisher AB, Geiger SR, editors. *Handbook of Physiology Section 3: The Respiratory System*. Bethesda: American Physiology Society. p. 93–7.
- [3] Michel Lacombe, (2006) *Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine*. Editions Lamarre.
- [4]. H. Guénard, Pradel, (2001) *Physiologie humaine*, Paris, France, 3ème édition.
- [5] Stanley Oiseth, Lindsay Jones, Evelin Maza, 9Mar, 2022.
- [6] Sartori C, Matthay MA, (2002) Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights. *Eur Respir J*; 20:1299–313.
- [7] S. Bukowski, (1994) Ultrastructural analysis of the type II epithelial cells and free alveolar cells in experimental lung emphysema, *Patologia -Polska*, vol. 45, no.1, pp. 63–71.
- [8] Saumon,G,(1999)*Médecine/Science: L'épithélium alvéolaire lors des œdèmes pulmonaires*. 15 : 778 – 787.
- [9] C. Prefaut, (1993) Saumon *L'essentiel en physiologie respiratoire*, Sauramps Médical, Montpellier, France.
- [10]. Matthias Ochs, Jens R Nyengaard, Anja Jung Lars, Knudsen Hannover Medic, (2004) The Number of Alveoli in the Human Lung, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169(1):120-4
- [11] H. E. Ward, t. E. Nicholas, (1984) *Australian and new zealand journal of medicine*, alveolar type i and type ii cells, volume 14, issues pages 731-734
- [12] Michael G. Cordingley, (2017) *Agents of Evolutionary Invention*, Agents of Evolutionary Invention, Viruses.
- [13]. Fehrenbach, (2001), *Institute of Texan Cultures Oral History Collection*
- [14]. Gordon and Read, (2002), *Annette Gordon-Reed Oxford University Press*, PAGE 2002 – 234.
- [15]. R Brown, J Cooper, and R Maynard, (1993) "The ultrastructure of rat lung following acute primary blast injury," *Int. J Exp. Pathology*, vol.74, no. 2, pp. 151-62.

- [16]. Rooney et al, (1987) Molecular and cellular processing of lung surfactant. *FASEB J.* 8: 957–967.
- [17]. P Engstrom et al., (1989) Surfactant replacement attenuates the increase in alveolar permeability in hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 67: 688–693.
- [18]. West JB, Mathieu-Costello O, (1992) Strength of the pulmonary blood-gas barrier. *Respir Physiol*; 88:141–8.
- [19]. P Minoo, R. King, and J Coalson ,(1992) Surfactant proteins and lipids are regulated independently during hypoxia. *Am. J. Physiol.* 263 (Lung Cell. Mol. Physiol. 7): L291–L298.
- [20]. L Zocchi, (2002) Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*; 20:1545–58.
- [21]. Vaccaro CA, Brody JS, (1981) Structural features of alveolar wall basement membrane in the adult rat lung. *J Cell Biol*; 91:427–37.
- [22]. Prefaut, (1993) *L'essentiel en physiologie respiratoire*, Sauramps Médical, Montpellier, France.
- [23]. Dudek SM, Garcia JG, (2001) Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol*; 91:1487–500.
- [24]. Tsukimoto K, et al, (1991) Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol*; 71:573–82.
- [25]. AmirHakim, O.S. Usmani, (2014) American Lung Association. How Lungs Work. Structure of the Lower Respiratory Tract, in Reference Module in Biomedical Sciences.
- [26]. Euclid Avenue, Cleveland, Ohio, (2022) Asthma in Cleveland Clinic.
- [27]. Dr Jacques Allard, (2021) (Médecin) Passeport sante.
- [28]. Josiah P. Brandt, (2021); Pujyitha Mandiga Stat Pearls .
- [29]. Mason R, and Dobbs L, (1980) Synthesis of PC and PG by alveolar type II cells in primary culture. *J. Biol. Chem.* 255: 5101–5107.
- [30]. Namba Y, et al, (1995) Effect of reducing alveolar surface tension on stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*; 79:2114–21.
- [31]. Zalmanova, (2021) (Oncologue, radiologue) Expert médical de l'article.
- [32]. Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ, Dickey BF, (2010) Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 72: 413–435.
- [33]. Albert RK, Lakshminarayan S, Huang TW, Butler J, (1978) Fluid leaks from extra-alveolar vessels in living dog lungs. *J Appl Physiol*; 44:759–62.

- [34]. Rachel L Zemans & Michael, A Matthay Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary, Article number: 469 (2004)
- [35]. (1987) Pulmonary circulation. In Handbook of Physiology Section 3: The Respiratory System. Bethesda: American Physiology Society; p. 93–7
- [35]. Géniale sante,(2022) (<https://genialsante.com/liste-des-medicaments-courants-contre-la-mpoc/>).
- [36]. How Lungs Work,(2021),American Lung Association(<https://www.lung.org/lung-health-diseases/how-lungs->).
- [37]. Gehr P, et al, (1978) The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol*; 32:121–40.
- [38]. Les dommages au système respiratoire peuvent causer des problèmes respiratoires, American Lung Association,(2020) (<https://www.lung.org/lung-health-and-diseases/how-lungs-work>)..
- [39]. Butler, W. H. (1970). An ultrastructural study of the pulmonary lesion induced by pyrrole derivatives of the pyrrolizidine alkaloids. *J. Pathol.* 102, 15- 19.
- [40] Luc M Delaunois, et al, (2004), Mechanisms in pulmonary toxicology review, article| volume 25, issue 1, P1-14.
- [41] MaryAnn De Pietro, CRT, (2021) Medically reviewed Raj Dasgupta, MD.
- [42] Tabac Info Service, Brochure 'Pourquoi arrêter de fumer', (2021) (<https://pro.tabac-info-service.fr/var/tis/storage/original/application>).
- [43] CNCT, des risques spécifiques sur l'appareil respiratoire,(2021) (<https://cnct.fr/tabac-sante/tabac-des-risques-specifiques-sur-appareil-respiratoire>).
- [44]. Lai-Fook SJ, (1982) Perivascular interstitial fluid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. *J Appl Physiol*.
- [45]. MedicallyReviewedbyUPMC,(2016) (<https://share.upmc.com/2016/04/how-smoking-affects-lungs>).
- [46] Zhao,et al,(2010)Involvement of type II pneumocytes in the pathogenesis of chronic obstructivepulmonary disease. *Respiratory Medicine*; 104, 1391e1395.
- [47]. Hummler E, et al, (1996) Earlydeath due to defectiveneonatallung liquid clearance in alpha-ENaC-deficientmice. *Nat Genet*; 12:325–8.
- [48]. Ware LB, Matthay MA, (2001) Alveolarfluid clearance is impaired in the majority of patients with Acute lunginjury and ARDS. *Am J RespirCrit Care Med*; 163:1376–83.

- [49] L.B,Tepper,(1967)‘The workhistory in industrialdustdisease’, Seminars in Roentgenology, vol. 2, no. 3, pp. 235–243.
- [50] EurRespir J B, (1990) Nemery REVIEW Metaltoxicity and the respiratory tract, 3,202-219.
- [51] ClarenbachChristian F, FranzenDaniel, (2021) Forum Med Suisse;21(4344):736. [52] ClarenbachChristian F, FranzenDaniel, (2021) Forum Med Suisse;21(4344):736.
- [53. Guillon A, et al, (2015) Neutrophil proteases alterthe interleukin-22-receptor-dependent lung antimicrobial defence.Eur Respir J 46: 771–782.
- [54]. Eisele NA, Anderson DM, (2011) Host defense and the airway epithelium: frontline responses that protect against bacterial invasion and pneumonia. J Pathog 2011: 1–16.
- [55] Serhan CN, (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature 510: 92–101.
- [56] Basil MC, Levy BD, (2015) Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. Nat Rev Immunol 16: 51–67.
- [57] McAleer JP, Kolls JK, (2014) Directing traffic: IL-17 and IL-22coordinate pulmonary immune defense. Immunol Rev 260:129–144.
- [58] Kumar P,et al ,(2013) IL-22: an evolutionary missing-link authenticating the role of the immune system in tissue regeneration. J Cancer 4: 57–65.
- [59] Grommes J, Soehnlein O, (2011) Contribution of neutrophils to acute lung injury. Mol Med 17: 293–307.
- [60] Aggarwal NR, et al ,(2014) Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 306: L709–L725.
- [61] D’Alessio FR,et al,(2009) CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. J Clin Invest 119: 2898–2913.
- [62]. Herr C, et al,(2009) Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. Thorax 64: 144–149.
- [63]. Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD, (2005) Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. J Immunol 174: 5033–5039.
- [64] Sun W,et al,(2014)Endogenous expression pattern of resolvin D1 in a rat model of self-resolution of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome and inflammation. Int Immunopharmacol 23:247–253.

- [65]. Bhattacharya J, Matthay MA, (2013) Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol*75: 593–61.
- [66] Jamie Eske,(2019) Sandimmune What to know about cyclosporine, Medically reviewed by Dena Westphalen, Pharm D.
- [67]. Gclark,et al,(2005)Poumons et médicaments: aspects utiles pour le praticien, in *Articles Thématiques : Pneumologie*.
- [68]. R. Rezzani, (2006) “Exploring cyclosporine A-side effects and the protective role-played by antioxidants: the morphological and immunohistochemical studies,” *Histology and Histopathology*,vol. 21, no. 1–3, pp. 301–316.
- [69]. D. M. Lyu and M. R. Zamora, (2009) “Medical complications of lung transplantation,” *Proceedings of the American Thoracic Society*,vol. 6, no. 1, pp. 101–107.
- [70]. Gclark, et al,(2005)Poumons et médicaments: aspects utiles pour le praticien,in *articles thématiques : pneumologie*.
- [71] Oral Cyclosporine A – The Current Picture Of Its Liposomal And Other Delivery Systems Aleksander Czogalla Research and Development Centre Novasome Sp. z o.o., ul. Olsztyńska 5, 51-423 Wrocław, 2008 by the University of Wrocław Poland
- [72]. Christina Bach (2021) Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune®, Restasis®, Gengraf®).
- [73] VonWartburg A,Traber R,(1986) Chemistry of the natural cyclosporin metabolites. *Prog Allergy*; 38:28-45.
- [74]. Calne RY, (1978) Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*; 2:1323-7.
- [75]. Von Wartburg A, Traber R, (1986) Chemistry of the natural cyclosporin metabolites. *Prog Allergy*; 38:28-45.
- [76]. Husson University, (2018) Flavonoids and Colorectal Cancer Prevention College of Science and Humanities.
- [77]. Rodowska F.M. B Natural flavonoids: Classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *Eur. J. Biol. Res.* (2017).
- [78]. les-flavonoides, in *Fabdacion Canna*.
- [79]. Xavier Gruffat (2022), *Littérature sur les plantes médicinales*, Harvard Medical School .
- [80]. Bangor, (2018) flavonoids and Colorectal Cancer Prevention College of Science and Humanities in Husson University.

- [81]. Ralston R.A, (2017). Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Adv. Nutr.*
- [82]. Tungmunnithum D, (2018) Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines.*
- [83]. Bodet C, (2008) Naringenin has anti-inflammatory properties in macrophage and ex vivo human whole-blood models. *J. Periodontal Res.*;43:400–407.
- [84]. Kumar S, Pandey A.K. (2013) Chemistry and biological activities of flavonoids.
- [85]. Marotti I, (2007) Biotransformation of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) flavonoid glycosides by bifidobacterium species from human intestinal origin. *J. Agric. Food Chem.*
- [86]. Zahoor M, et al. Isolation of quercetin and mandelic acid from *Aesculus indica* fruit and their biological activities. *BMC Biochem.*
- [87]. Semwal D.K, et al, (2016) Myricetin: A Dietary Molecule with Diverse Biological Activities. *Nutrients.*
- [88]. Kada Seoussen, (2018). Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques, Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- [89]. Gubb A. S. (1913) La flore Algérienne naturelle et Acquisée. Imprimerie Adolphe Jourdan, place du gouvernement, Alger.
- [90]. Massiot G, et al, (1990) Eremophilanolides from *Hertia cheirifolia*. *Phytochemistry*, Vol.29, N° 7, pp. 2207-2210.
- [91]. Ammar S, et al, (2009) Spasmolytic and anti-inflammatory effects of constituents from *Hertia cheirifolia*. *Phytomedicine*, Vol. 16, pp. 1156–1161.
- [92]. Ouarine D, et al, (2007) Activité antifongique de l'acide oléique et des huiles essentielles de *Thymus saturejoides* L. et de *Mentha pulegium* L., comparée aux antifongiques dans les dermatoses mycosiques. *Phytothérapie*, Vol.1, pp. 6–14.
- [93]. Quezel P, Santa S, (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Edition du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris. Tome I, pp. 925, 956- 957.
- [94]. Benaissa O, (2003). Etude du métabolisme flavonique de l'espèce *Hertia cheirifolia* (compositae). Mémoire de Magistère. Université de Constantine.
- [95]. Jakupovic J, et al, (1989). Furoeremophilanes from *Hertia pallens*, *Phytochemistry*, Vol. 28, N°11, pp. 3231-3232.
- [96]. Bousselsela H, (2012) In vitro evaluation of antioxidant and antibacterial activities of extracts of *Hertia cheirifolia*'s leaves. *Natural Science*, Vol.4, No.11, 825-831.

- [97]. Ameddah, S., Benaissa, O., Menad, A., Dendoughi, H., Meraihi, Z., Benayache, F., Benayache S., Protective effect of *Chrysanthemum fuscatum* and *Hertia cheirifolia* on erythrocyte oxidative stress induced by isoniazid and rifampicin in rats. Egyptian German Society of Zoology, Comparative Physiology, Vol. 44A, 69-84, **2004**.
- [98]. Quezel P.et al, (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Edition du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris. Tome I, pp. 925, 956- 957.
- [99]. Ammar S,et al,(2009). Spasmolytic and anti-inflammatory effects of constituents from *Hertia cheirifolia*. Phytomedicine, Vol. 16, pp.1156–1161.
- [100]. Bousselela H,et al, (2012) In vitro evaluation of antioxidant and antibacterial activities of extracts of *Hertia cheirifolia*'s leaves. Natural Science, Vol.4, No.11, 825-831.
- [101]. Bousselela H,et al, (2012). In vitro evaluation of antioxidant and antibacterial activities of extracts of *Hertia cheirifolia*'s leaves. Natural Science, Vol.4, No.11, 825-831.
- [102]. Bousselela H,et al, (2012). In vitro evaluation of antioxidant and antibacterial activities of extracts of *Hertia cheirifolia*'s leaves. Natural Science, Vol.4, No.11, 825-831.

III-Matériels et Méthodes

III-1. Matériel végétal



Figure 24 : *Hertia sp.*

III-1.1. Classification de *Hertia sp.*

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Embranchement : Magnoliophyta

Super-division : Spermatophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Asteridae

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Genre : *Hertia*

Espèce : *Hertia sp.* [1]

III-1.2. Extraction des Flavonoïdes

L'extraction des flavonoïdes est réalisée selon le protocole de [2]. 1000 g de la matière végétale subit une macération dans un mélange hydroalcoolique (MeOH/H₂O : 7/3, v/v), le premier extrait est récupéré, filtré puis concentré sous pression réduite. La macération est répétée (4 x 72 heures) : 3 fois à froid et la 4^{ème} à chaud avec renouvellement du solvant. Les quatre extraits hydroalcooliques récupérés sont réunis et concentrés non à sec. L'extrait brut est traité avec une quantité d'eau bouillante, pour assurer la récupération des composés restés accolés à la paroi du ballon d'évaporation, la solution. Le chloroforme qui permet l'extraction des aglycones méthoxylés et peu hydroxylés L'acétate d'éthyle qui permet l'extraction des aglycones polyhydroxylés et monoglycosylés et partiellement les diglycosylés et dernièrement le *n*-butanol qui accède aux hétérosides polyglycosylés et aussi les hétérosides de type C-glycosyle. L'extrait *n*-butanol obtenu est ensuite stockés à une température ambiante jusqu'à son utilisation [2]. Cette partie était réalisée par le concours des chimistes au niveau du l'unité Unité de Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyse Physicochimiques et Biologiques (VARENBIOMOL), Université des Frères Mentouri Constantine1.

III-2. Les animaux d'expérimentation.

Les animaux utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles de souche *Wistar Albinos* (200-230 g) issus d'un élevage local au niveau de l'animalerie la faculté des sciences de la nature et de la vie. Chaque cage regroupe 6 rats. Ils ont un accès libre à l'eau et la nourriture de type standard.

III-2.1. Induction de la pneumotoxicité par la cyclosporine

L'induction de la pneumotoxicité chez les rats a été effectuée en administrant une dose de 25 mg/kg de cyclosporine injectée par voie intra-péritonéale (ip), Les rats sont répartis en 3 groupes :

- **Groupe 1 (groupe témoin):** 6 rats reçoivent par gavage de l'NaCl 0.9 % quotidiennement durant 21 jours
- **Groupe 2 (groupe toxique) :** 6 rats reçoivent quotidiennement durant 21 jours la cyclosporine (25 mg/kg, injection intra-péritonéale).

- **Groupe 3 (roupe *Herthia*)** : 6 rats, reçoivent quotidiennement pendant 21 j de l'extrait n-butanolique *Herthia* sp (200 mg/Kg) par gavage, la cyclosporine (25 mg/kg) est administré une heure après.

Après la dissection, le sang prélevé fut centrifugé à 4000 tours/min pendant 15 minutes. Les fragments des poumons récupérés sont conservés à -20 °C pour les dosages des paramètres du stress oxydatif.

III-2.2. Préparation de l'homogénat et de la fraction cytosolique

Après la dissection, les poumons récupérés sont rincés avec de l'eau physiologique. 0.5 g les poumons sont homogénéisés dans 5 ml de solution tampon KCl (1.15%) puis destinés après centrifugation (10000 tours/min pendant 45 minutes) au dosage des marqueurs du MDA et pour le dosage du glutathion réduit (GSH) et l'activité enzymatique de la superoxyde dusmitase (SOD).

III-3. Les marqueurs du stress oxydant

III-3.1. Le malondialdéhyde (MDA)

Le taux du MDA est évalué selon la méthode [3]. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) entre le MDA et deux molécules de TBA d'un pigment de couleur rose ayant une absorbance maximale à 535 nm. Le 1,1,3,3 tétraéthoxypropane est utilisé comme standard.

III-3.2. Le glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé en adaptant la méthode [4]. Le principe consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9) présente une absorbance maximale à 412 nm. Les concentrations exprimées en µg/mg de protéine hépatique.

III-3.3. Dosage de l'activité enzymatique de superoxydedismutase (SOD) cytosolique

L'activité enzymatique de la SOD cytosolique a été déterminée selon la méthode de Flohe [25]. Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'autooxydation du pyrogallol par la SOD.

L'activité de l'enzyme est exprimée en U/mg de protéine du tissu hépatique. Une unité de l'activité de la SOD est définie comme l'enzyme qui causerait l'inhibition de 50 % de l'autooxydation du pyrogallol. L'activité de l'enzyme est calculée selon l'équation suivante

$$\text{Inhibition totale} = \frac{\text{DO}_{\text{Contrôle}} - \text{DO}_{\text{échantillon}}}{\text{DO}_{\text{Contrôle}}} \times 100$$

$$\text{U de SOD/mg de protéine} : \text{Inhibition totale} / n \times 50$$

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

III-3.4. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Les comparaisons sont faites par le test « t » de Student. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de $P < 0.05$.

Références

- [1]. Quezel P, Santa S, (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Edition du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris. Tome I, pp. 925, 956- 957.
- [2]. Markham, K.R., Techniques of Flavonoid Identification, Academic Press, London, 1982. Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications / edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R.Markham.
- [3] Ohkawa, H., Ohishi, N., and Yagi, K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351–358. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
- [4] Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70-77.

VI. Résultats et Discussion

VI. Résultats et Discussion

VI.1-Résultats

VI.1.1. Effet de *Hertia* sur le poids corporel et le poids des poumons chez les rats traités par la cyclosporine

Tableau 5 : Le poids corporel et le poids des poumons chez les rats traités par *Hertia sp.* e la cyclosporine

Groupes	Poids corporel (g)	Poids des poumons (g)
Contrôle	280±12	1,99±0,1
Cyclosporine	256±8**	1,53±0,4**
Cyclosporine + <i>Hertia sp</i>	270±5*	1,7±0,3*

La tableau 1, montre que les valeurs moyennes du poids corporel et du poids pulmonaire des rats traités par la cyclosporine (25 mg/kg/jour) sont de l'ordre de 256±8; 1.53±0.4 g respectivement. Ces différences ont significativement diminué par rapport à celles des groupes témoins (P<0,01).

Seulement cette diminution du poids corporel ou pulmonaire est rétablie chez les rats du groupe recevant l'extrait butanolique de *Hertia sp* (200 mg/kg) en la comparant au contrôle.

VI.1.2. Effet de l'extrait BEH sur le stress oxydatif dans les pommons des rats traités par la cyclosporine

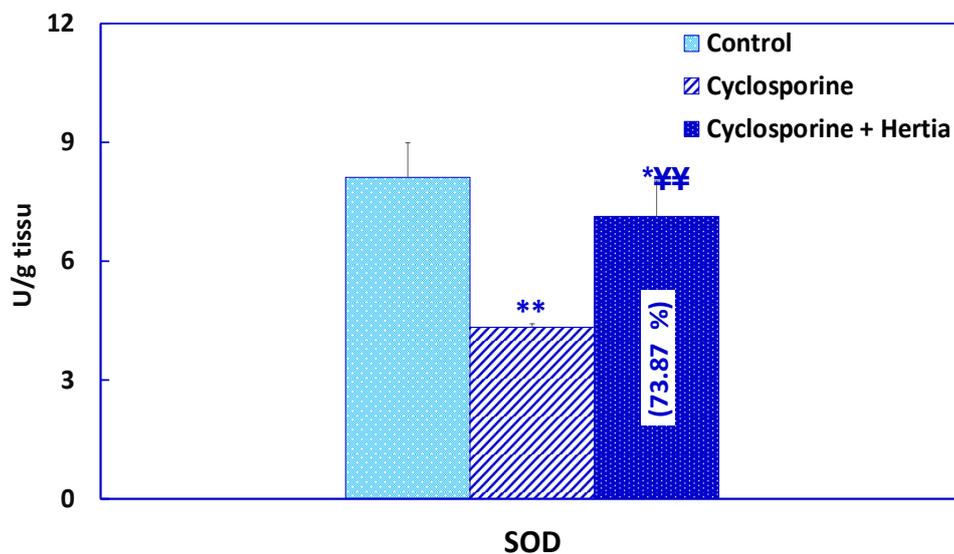


Figure 25 : Effet de *Hertia sp.* sur l'activité de la SOD pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine

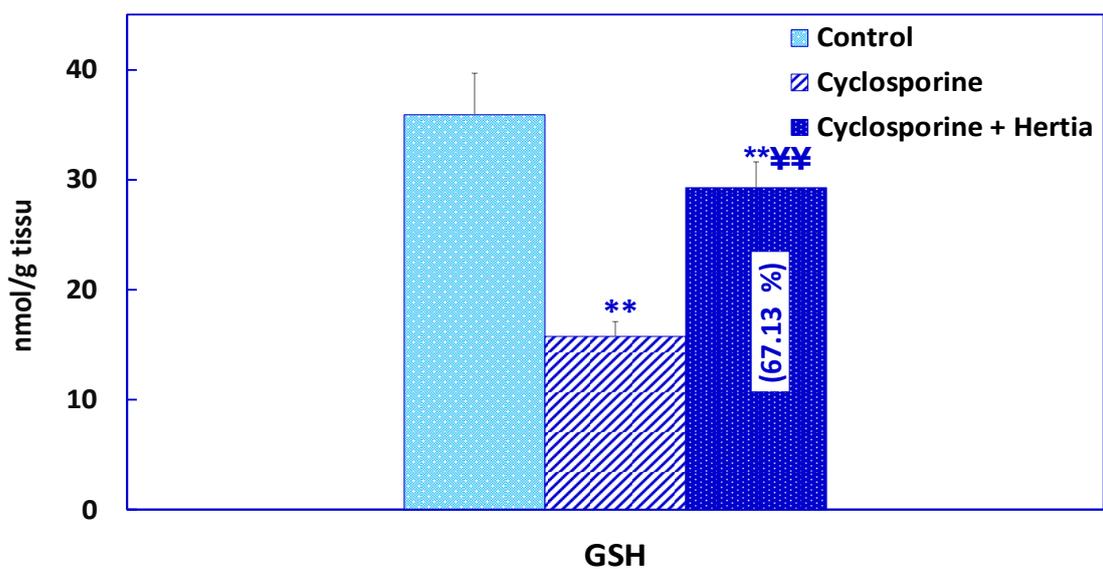


Figure 26 : Effet de *Hertia sp.* sur le taux du GSH pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine

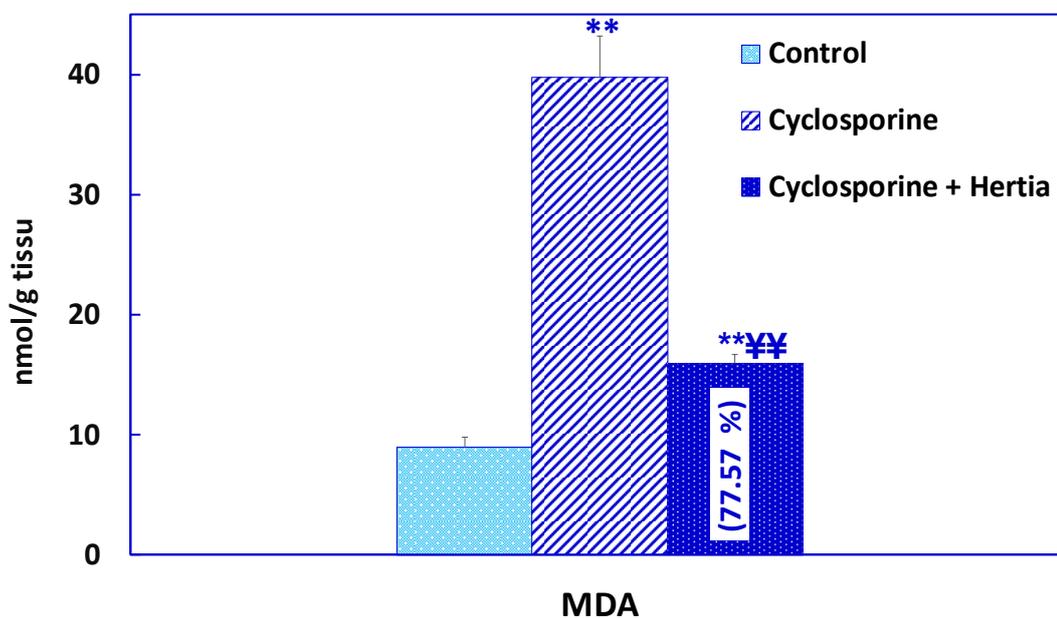


Figure 27 : Effet de *Hertia sp.* sur l'activité du MDA pulmonaire chez les rats traités par la cyclosporine.

Le traitement par la CYC (groupe de CYC) a provoqué une augmentation significative du taux de MDA, marqueur de la peroxydation lipidique, au niveau des tissus pulmonaires par rapport au groupe contrôle normale (Figure 26), associé à une diminution significative du taux de GSH (Figure 25), et de l'activité de la SOD chez les rats traités uniquement par la CYC par rapport aux rat normaux (Figure 24). Cependant une diminution significative du taux de MDA (77.57%) a été observée dans le groupe qui a reçu l'extrait BEH (21 jour) ainsi qu'une récupération des taux du GSH (67.13%) et de l'activité de la SOD (73.87 %) comparativement au groupe contrôle.

VI.2. Discussion

La CYC est un agent immunosuppresseur fréquemment utilisé en médecine de transplantation pour prévenir le rejet des organes et dans le traitement des maladies auto-immunes [1]. Malheureusement, sa pleine utilité clinique est limitée en raison de certains effets indésirables [2]. La présente étude a été conçue pour déterminer l'effet de la cyclosporine A sur le tissu pulmonaire et pour déterminer si l'extrait BEH a un effet protecteur possible sur les toxicités pulmonaires induites par la CYC, par une évaluation du stress oxydatif au niveau des poumons chez les rats.

Les poids pulmonaires et corporels ont significativement diminué dans le groupe qui a reçu 25 mg/kg/jour de CYC, par rapport au groupe témoin. Ceci est en accord avec [3], qui ont indiqué que la toxicité de la cyclosporine affecte l'appétit en plus de son effet catabolique induisant la perte de poids corporel, et en cohérence aussi avec [4], qui ont fait référence au fait que la cyclosporine induit l'apoptose cellulaire qui est corrélée avec la réduction du poids. Le co-traitement avec l'extrait *Hertia sp* semble être en mesure de moduler les poids. Plusieurs hypothèses essayent d'expliquer le mécanisme des effets indésirables induits par la CYC, notamment la formation ROS et la peroxydation des lipides [5]. La plupart des articles publiés se sont concentrés sur un fait qui montre que la génération de radicaux libres induisant un stress oxydatif conduit à des dommages moléculaires et cellulaires qui sont considérés comme la cause des effets toxiques de la cyclosporine sur les différents organes du corps [6]. Le déséquilibre entre la production des ROS et les systèmes de défense antioxydants, dû à l'administration de CYC, serait un mécanisme probable du stress oxydatif [2]. Le stress oxydatif peut être évalué indirectement en dosant les produits des dommages oxydatifs tels le malondialdéhyde (MDA) qui indique une peroxydation lipidique membranaire et une lésion cellulaire [7]. Les cellules inflammatoires, détectées dans les tissus suite à un traitement par la CYC, produisent des ROS. Ces ROS pourraient provoquer des ruptures de brins d'ADN et une peroxydation lipidique et induire des lésions cellulaires. Certaines études ont rapporté que la destruction du parenchyme pulmonaire est due à l'action d'enzymes protéolytiques (Protéases, principalement l'élastase) [8]. Les effets des espèces réactives de l'oxygène (ROS) libérées par le système respiratoire normal sont contrecarrés par le glutathion et les enzymes antioxydantes telles la SOD et la peroxydase. Ainsi, une plus grande génération de ROS via la cyclosporine conduit à la perturbation de l'équilibre avec le mécanisme de défense antioxydants induisant des substances cellulaires toxiques qui conduisent à des changements histopathologiques [9].

L'évaluation biochimique de l'activité des systèmes antioxydants (le GSH et la SOD) a mis en évidence une réduction significative des taux de ces antioxydants dans les poumons chez les rats recevant le CYC. La réduction d'activité des enzymes est le résultat d'une production excessive ou incontrôlée des ROS [10]. La superoxyde dismutase de manganèse (Mn-SOD) est le principal enzyme responsable de la conversion d' $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 . Le Mn-SOD est un composant principal du système de défense cellulaire contre la toxicité oxydative, car l' $O_2^{\cdot-}$ peut réagir avec le H_2O_2 pour générer le radical OH° , qui est plus toxique que l' $O_2^{\cdot-}$ et le H_2O_2 [34]. La cellule a pour sa protection le GSH, porteur d'une fonction thiol qui constitue un système antioxydant de la première défense en se liant par sa fonction SH aux métabolites toxiques. Il joue son rôle antioxydant également en synergie avec les enzymes antioxydantes telles la GPx, la CAT et la SOD [11]. En plus de ces rôles physiologiques existants, le GSH est aussi considéré comme un puissant antioxydant suite à son habilité à donner l'hydrogène ce qui lui permet de réduire les radicaux libres, et certaines espèces réactives telles que $HOCl^\cdot$ et $ONOO^\cdot$. Le GSH est aussi capable de jouer un rôle chélateur des ions cuivreux et ferreux et limiter ainsi leur participation à la réaction de Fenton, de ce fait il constitue la première ligne de défense contre la toxicité des métaux [12].

Il est rapporté que la cyclosporine augmente la formation de tissus fibreux dans les tissus interstitiels pulmonaires et autour des alvéoles en fonction de sa dose [13], qui ont fait référence au fait que la cyclosporine peut être déclenchée pour stimuler la prolifération des fibroblastes via des médiateurs induits par les cellules épithéliales des voies respiratoires [14]. Par conséquent, la cyclosporine affecte la cellule des tissus pulmonaires à la suite d'effets multiples tels que l'épuisement des glucides dans le cytoplasme des cellules pulmonaires qui conduit à la perturbation de la structure pulmonaire [15].

Le co-traitement avec l'extrait *n*-BuOH semble être en mesure d'équilibrer l'activité antioxydante endogène en améliorant les taux de GSH et en restituant l'activité de la SOD, et la suppression des niveaux excessifs de LPO; effets susceptible d'être une conséquence de l'action protectrice de l'extrait chez le rat - CYC. Cette modulation de la stéatose pourrait être due à la présence d'une large gamme de composants bioactifs notamment les flavonoïdes qui sont évidemment les plus impliqués dans cet effet.

L'extrait *n*-BuOH renferme des composés qui ont exercé un effet protecteur contre l'effet délétère des radicaux libres ; ceci pourrait être expliqué par les propriétés antioxydantes de ces composés qui ont le pouvoir de maintenir des taux du MDA à leurs niveaux cytosoliques normaux et la préservation des cellules PN1 et PN2 chez les rats traités par CYC et l'extrait

[16]. Les résultats peuvent s'expliquer par la présence des composés bioactifs responsables du piégeage des ROS tel que les flavonoïdes. En effet, plusieurs rapports ont révélé l'effet des flavonoïdes sur le système de glutathion [17]. Il a été suggéré que les flavonoïdes peuvent stimuler la transcription des enzymes antioxydants [18].

Dans la présente étude, le traitement simultané des rats traité par l'extrait butanolique *Hertia* a révélé que la majorité des principaux types de cellules du tissu pulmonaire ont restauré leurs structures. L'extrait butanolique serait un agent utile pour atténuer les lésions pulmonaires causées par l'augmentation du stress oxydatif et l'accumulation de neutrophiles.

Quelle que soit la source de la lésion, la progression de la toxicité pulmonaire induite par les médicaments est souvent assez similaire. Elle implique (1) des lésions parenchymateuses, (2) le recrutement de cellules inflammatoires et (3) la progression du processus inflammatoire. Dans le cas où la réaction inflammatoire devienne sévère et dispersée, une augmentation du collagène peut se déposer dans les zones interstitielles et intra-alvéolaires [19, 20]. La congestion vasculaire et l'infiltration cellulaire du tissu pulmonaire pourraient être référées à des changements de l'intégrité vasculaire des vaisseaux pulmonaires provoquant une perturbation de la barrière endothéliale et une augmentation de la perméabilité capillaire évoquant une réponse inflammatoire par l'activation des voies de signalisation sensibles au stress oxydatif [19]. L'étendue des lésions tissulaires est le résultat de l'équilibre entre les radicaux libres générés et le système de défense protecteur antioxydant [21].

Références

- [1] R. Rezzani, B. Buffoli, L. Rodella, A. Stacchiotti, and R. Bianchi, Protective role of melatonin in cyclosporine A-induced oxidative stress in rat liver,” *International Immunopharmacology*, vol. 5, no. 9, pp.1397-1405, 2005
- [2] H. Argani, A. Ghorbanihaghjo, N. Rashtchizadeh, S. Seifirad, and Y. Rahbarfar, “Effect of cyclosporine-a on paraoxonase activity in wistar rats,” *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 25–31, 2011.
- [3] O. Wongmekiat, N. Leelarugayub, and K. Thamprasert, “Beneficial effect of shallot (*Allium ascalonicum* L.) extract on cyclosporine nephrotoxicity in rats,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 46, no. 5, pp. 1844–1850, 2008
- [4] S. Chakravarthi, C. Fu Wen, and N. Haleagrahara, “Apoptosis and expression of bcl-2 in cyclosporine induced renal damage and its reversal by beneficial effects of 4', 5', 7'-trihydroxyflavone,” *Journal of Analytical Bio-Science*, vol. 32, no. 4, pp.320–327, 2009.
- [5] I. Ergüder, R. Çetin, E. Devrim, B. Kılıçoğlu, A. Avcı, and I. Durak, “Effects of cyclosporine on oxidant/antioxidant status in rat ovary tissues: Protective role of black grape extract,” *International*
- [6] R. Rezzani, “Exploring cyclosporine A-side effects and the protective role-played by antioxidants: the morphological and immunohistochemical studies,” *Histology and Histopathology*, vol. 21, no. 1–3, pp. 301–316, 2006.
- [7] P. Abuja and R. Albertini, “Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins,” *Clin Chim Acta*, vol. 306, pp. 1–17, 2001.
- [8] R. Cotran, V. Kumar, and S. Robbins, *Pathologic Basis of Disease*, 5th edition, Chap. 15. The lung, W. B. Saunders Company, 1994
- [9] J. Lee, “Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity,” *Toxicological Research*, vol. 26, no. 3, pp. 163–170, 2010.
- [10] Morin D, Thiery H, Spedding M, Tillement JP. Mitochondria as target for antiischemic drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2001 ; 13 :22-67.
- [10] Théron P, Bonnefont-Rousselot D. "Systèmes antioxydants endogènes. Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier : 2005 ; 87-111.
- [12] Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. 1999; 32:595-603.
- [13] E. Katrin, R. Michael, K. Janette, R. Peter, and A. R. Glanville, “Cyclosporine A mediates fibroproliferation through epithelial cell,” *Transplantation*, vol. 77, no. 12, pp. 1886–1893, 2004.

- [14] C. Esposito, A. Fornoni, F. Cornacchia et al., "Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures," *Kidney International*, vol. 58, no. 1, pp. 123–130, 2000.
- [15] O. M. Yousef and W. I. ALRajhi, "The probable protective role of vitamin C against cyclosporine an induced pulmonary changes in mice," *Journal of Life Sciences and Technologies*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2013.
- [16] Z. Du, "Pulmonary tumors induced by diethylnitrosamine in mice," *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, Chinese J. Oncol*, vol. 9, no. 2, pp. 103–105, 1987
- [17] Durgo K, Vukovic L, Rusak G, et al. Effect of flavonoids in glutathione level, lipid peroxidation and cytochrome P450 CYP1A1 expression in human Laryngeal carcinoma cells. *Food Technol Biotechnol*. 2007; 45:69-79.
- [18] Myhrstad MC, Carlsen H, Nordström O, et al. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the gamma-glutamylcysteine synthetase catalytic subunit promoter. *Free Radical Biol Med*. 2002; 32:386-393.
- [19] A. Sovcikova, J. Tulinska, J. Kubova, A. Liskova, D. Syrova, and K. Horakova, "Effect of cyclosporine A in Lewis rats in vivo and hela cells in vitro," *J. Appl. Toxicol.*, vol. 22, pp. 153-160, 2002.
- [20] N. Simon, C. Morin, B. Bruguerolle, and J. Tillement, "Effects of trimetazidine on altered functions of rat kidney induced by cyclosporine," *Therapie*, vol. 56, pp. 583-7, 2001.
- [21] R. Bianchi, L. Rodella, and R. Rezzani, "Cyclosporine upregulates expression of matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor in rat heart," *International Immunopharmacol*, vol. 3, pp. 427–33, 2003.

VII.CONCLUSION

VII. CONCLUSION

L'analyse bibliographique de l'aspect phytochimique de *Hertia sp* a permis de confirmer que les espèce de ce genre possèdent des teneurs considérable en polyphénols et en flavonoïdes. Leurs extraits présentent des effets antioxydants, anti-inflammatoires expliquant leur usage traditionnel.

Les résultats obtenus répondant à l'hypothèse de travail soulevée dans la problématique permettent de conclure que la plante *Hertia sp* pourrait agir par un ensemble de mécanismes impliquées dans la protection vis-à-vis le stress oxydatif et l'inflammation induits par la cyclosporine. Le poids corporel et pulmonaire diminué chez les rats traités par la cyclosporine sous pourrait être rétabli d'une manière significative par l'administration l'extrait butanolique de *Hertia sp*. L'évaluation de l'activité antioxydant de cet extrait *in vivo*, via les marqueurs du stress oxydatif au niveau des tissus pulmonaires des rats traités par la cyclosporine, a montré que la plante *Hertia sp* a présenté une diminution significative des taux du MDA et une restauration de l'activité de la SOD cytosolique et a également restauré le taux du GSH.

Les résultats issues de cette étude supportent l'utilisation traditionnelle de cette plante dans la prise en charge des troubles surtout d'origine oxydant ou inflammatoire.

A l'essor cette étude, il serait intéressant d'approfondir l'isolement, la purification et identification les molécules responsables des activités précédentes révéler les mécanismes d'action impliquées sur leurs rôles anti-inflammatoires et antioxydant.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : - BENARIBA Manel
- CHETTAT Soundous

Intitulé
L'effet protecteur de l'extrait butanolique de la plante *Hertia sp.* vis-à-vis la pneumotoxicité induite chez le rat

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Cette étude est consacrée pour déterminer l'effet de la cyclosporine sur le tissu pulmonaire et pour déterminer si l'extrait n-butanolique de la plante *Hertia sp* a un effet protecteur possible vis-à-vis les toxicités pulmonaires induites par la cyclosporine (CYA), par une évaluation du stress oxydative chez les poumons des rats. Les animaux utilisés dans cette expérimentation sont des rats males de souche Wistar Albinos (200-230 g) issus d'un élevage local au niveau de l'animalerie la faculté des sciences et de la nature. L'induction de de la pneumotoxicité été effectuée en administrant une dose de 25 mg/kg de CYA injectée par voie intra-péritonéale (ip), Les rats sont répartis en 3 groupes contenant chacun 6 rats. Le groupe 1 (groupe témoin) reçoit par gavage de l'NaCl 0.9 % quotidiennement durant 21, le groupe 2 (groupe toxique) 6 rats reçoivent quotidiennement durant 21 jours la cyclosporine (25 mg/kg, injection intra-péritonéale) et le Groupe 3 (groupe *Hertia*) reçoit quotidiennement pendant 21 jours de l'extrait n-butanolique *Hertia sp* (200 mg/Kg) par gavage, la cyclosporine (25 mg/kg) est administré une heure après. L'évaluation de l'activité antioxydant de cet extrait *in vivo*, à travers les marqueurs du stress oxydatif au niveau des tissus pulmonaires des rats traités par la cyclosporine, a montré que la plante *Hertia sp* a présenté une diminution significative des taux du MDA et une restauration de l'activité de la SOD cytosolique et a également restauré le taux du GSH vis-à-vis la pneumotoxicité induite par la CYC. Les résultats issues de cette étude encouragent à l'utilisation traditionnelle de cette plante dans la prise en charge des troubles surtout celles d'origine oxydant ou inflammatoire.

Mots-clefs : *Hertia sp.*, stress oxydant, pneumotoxicité, cyclosporine

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie rt Environnement. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : MENAD AHMED Prof. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur 1 : BENREBAI MOUAD M.C. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur 2 : BAHRI LAID M.A.A Université Frères Mentouri, Constantine 1.