

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

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

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé:

L'effet protecteur de la plante *Ephedra alata* (Alenda) vis-à-vis de la néphrotoxicité induit par la gentamicine

Présenté et soutenu par:

Le 19/09/2021

- NEMDILI Ismahane
- GHOUL Hiba
- FOUGHALI Doha Malak El Rahmene

Jury d'évaluation:

Président du jury: LALAOUI Korrichi Pr-UFM Constantine1.

Rapporteur : BOUBEKRI Nassima MCA-UFM Constantine1.

Examineurs : BEKOUICHE Khadidja MCB-Research Centre Pharmaceutical science

MOURI Fouzia

MCB-UFM Constantine1.

*Année universitaire
2020- 2021*

Remerciements

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

Nos sincères remerciements vont à nos encadreur : Madame Boubekri qui nous a fait l'honneur d'avoir guidé et diriger cette étude. De début jusqu'à la fine nous la remercions également pour sa disponibilité et son aide tout au long de cette modeste travail

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury Dr lalaoui ;Dr mouri fouzia ; Dr bekhouché qui ont bien voulu examiner ce travail

Un remerciement spécial à la Doctorante Laraba meriem pour ses conseils , sa serviabilité .

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs , les maîtres de conférence et les maîtres assistant de département de biologie animal

Nous tenons également à remercier toute l'équipe du laboratoire ou nous avons fait notre travail pratique

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

Dédicace

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

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents,

Je vous remercie pour la confiance inaltérable que vous m'avez accordée. Merci d'être toujours prêt à me donner sans compter et sans limite. Merci de m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi, de m'avoir transmis l'amour du travail et de m'avoir donné les moyens de parvenir jusqu'ici. J'espère que j'ai pu vous rendre fiers de moi.

Mon père YUCEF , qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. je prie le bon dieu de veiller sur toi, en espérant que tu seras toujours fier de moi.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore. Ma mère BRAHMIA RAHIMA , pour leur soutien, leur patience et leur engagement et encore un peu pour leur patience, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi ; Que dieu vous protège.

A mon seul frère NASER EDINNE qui m'a tant aidé dans la vie Tu étais et tu seras toujours mon meilleur frère et ami. Je t'aime

A ma chère tante DJAMILA qui est ma seconde mère, merci pour tout. Je t'aime

A Mon fiancé ZOUINA ISLEM :Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma Reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Cher mon amour j'aimerai bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance

Au père et à la mère de mon fiancé pour m'avoir aidé avec beaucoup de choses

A ma tante MOUNIRA, merci pour votre soutien continu Je t'aime

A toutes mes amis HIBA , DOUHA, SARA ,FAYZA, SANA, IKRAM , ZAINEB

Dédicace

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

je dédie ce travail

A ma famille,

elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait moi ce que je suis aujourd'hui

A mon très cher père Ghoul Rachid,

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grace à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension

Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi

Je t'aime papa et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureux

A celle qui m'a porté dans son ventre neuf moi,

qui m'a entouré d'amour, ma mère Fellehi Nora, vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et la bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études

Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée, que dieu te garde de son vaste paradis

A ma sœur Maria,

je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'aime beaucoup

je te souhaite beaucoup de succès, et une vie pleine de joie et de bonheur

A mes chers amis,

En souvenir de nos éclats de rire, et de bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement

Dédicace

Je dedie ce travaille A

A ALLAH LE TOUT PUISSANT

Oh ! Mon seigneur, Tu m'as fait trébucher pour me permettre de mieux apprécier ta grandeur. Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage.

[Sourate 1 ver32.]

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...Ton visage gai et souriant, Ta tendresse infinie, Et ton amour incomparable, Resteront à jamais gravés dans mon cœur
J'espère que tu es fier de moi papa.

Que ton âme repose en paix...

A ma chère mère

Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'a toujours entouré. Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie.

A mes très chères sœurs, et mon frère

Tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I-L 'appareil urinaire	4
I-1-Le rein	4
I-1-1-Anatomie fonctionnelle du rein	5
I-1-1-1-Le néphron	6
I-1-1-2-Le glomérule	7
I-1-1-3-Le système tubulaire	7
a-Tubule proximale	7
b-L'anse de Henlé	7
c-Tubule distal	7
d-Tube collecteur	7
e-Appareil juxta glomérulaire (AJT)	7
I-1-2-La physiologie rénale	7
I-1-2-1-Formation de l'urinedéfinitive	7
*La filtration glomérulaire	8
*Réabsorption tubulaire	8
*La sécrétion tubulaire	8
I-1-2-2-Fonction endocrine	8
I-1-2-2-1-Érythropoïétine	8
I-1-2-2-2-Vitamine D	8
I-1-2-2-3-système rénine-angiotensine aldostérone	9
II-Néphrotoxicité des médicaments	10
II-1-mécanisme des lésions rénales	11
II-1-1-Insuffisance rénale fonctionnelle	11
II-1-2-Atteinte rénale aïgue toxique organique (Les IRApareeeymateuses)	11
II-1-2-1-Nécrose tubulaire aïgue	11
II-1-2-2-Néphropathies interstitielles aïgues	12
II-1-3-Insufisance rénale aïgue poste-rénale	12
II-1-4-les intoxications chroniques	12
II-1-4-1-La néphropathie des analgésiques	12
II-1-4-2-La néphropathie liée aux laxatifs	13
III-Modèle de néphrotoxicité: La gentamicine	13
III-1-Les aminosides	13
III-1-1-La gentamicine	13
III-1-1-1-Pharmacocinétique	14
III-1-1-2-Mécanisme d'action	15
III-1-1-3-La néphrotoxicité des aminosides	15
III-1-1-3-1-Aspect biologique de la néphrotoxicité des aminosides	16

a-La gentamicine provoque un stress oxydatif	17
b-Augmentation de la phospholipidose, inhibition de la Na ⁺ /K ⁺ ATPase.....	19
III-1-1-3-2-Facteurs favorisants.....	19
III-1-1-3-3-Prévention de la néphrotoxicité des aminosides.....	19
IV-L'espèce Ephedra Alata.....	20
IV-1-Description botanique.....	20
IV-2-Position systématique	20
IV-3-Origine et répartition géographique.....	21
IV-4-L'utilisation en médecine traditionnelle.....	21
IV-5-La chimie de la plante	21
V-Les flavonoïdes	22
V-1-Structure des flavonoïdes.....	22
*Flavonols.....	22
*Flavanones.....	23
*Flavan-3Ols.....	24
*Anthocyanidines.....	24
V-2-pharmacocinétique des flavonoïdes.....	25
V-3-Effets biologiques des flavonoïdes.....	26
V-3-1-Activité antioxydante des flavonoïdes piégeage des radicaux libres.....	26
V-3-2 Piégeage des radicaux libres.....	27
Partie pratique	
Chapitre II: Matériels et méthodes:	
I-Matériels et méthodes.....	28
I-1-matériels végétaux.....	28
I-1-1-Méthodes d'extraction (préparation de l'extrait de la plante).....	28
I-2-Expérimentation animale.....	28
I-2-1-Conditions d'hébergement	28
I-2-2-La néphropathie induite par la gentamicine.....	28
I-2-3-Traitement des animaux.....	29
I-2-4-Dosage des paramètres biochimiques	29
I-2-4-1-Dosage de l'urée sérique.....	29
I-2-4-2-Dosage de la créatinine sérique.....	30
I-2-5-Dosage des paramètres du stress oxydant.....	30
I-2-5-1-Dosage Peroxydation lipidique	30
I-2-5-2-Dosage de glutathion (GSH)	30
I-2-5-3-Evaluation de l'activité enzymatique de la GPx.....	31
I-3-Etude histologique.....	31
I-3-1-La fixation des échantillons.....	31
I-3-2-La déshydratation et l'éclaircissement des échantillons	31
I-3-3-L'inclusion des échantillons	32
I-3-4-La réalisation des coupes histopathologiques.....	32
I-3-5-La coloration.....	32
I-4-Évaluation statistique.....	33
Résultats :	
I-1-L'effet protecteur de l'extrait de la plante sur la fonction rénale altérée par la gentamicine	34
I-2-L'effet de la plante sur les paramètres du stress oxydant	35

I-2-1-Variation de la concentration rénale en malondialdéhyde (MDA)	35
I-2-2- Variation du taux rénal en glutathion réduit GSH 36.....	36
I-2-3- Effet de l'extrait e de la plante Sur l'activité de la Glutathion peroxydase (GPx.....	37
I-3 Etude histologique.....	37
II- Discussion	39
.....	
Conclusion.....	41

Liste des abréviations

ADH: Hormone Anti Diurétique .

AINS :anti inflammatoire non stéroïdiens.

AJG: Appareil Juxta Glomérulaire

AT1: récepteur de Type 1 de l'angiotensine II.

ATPase Na^+/K^+ :la pompe sodium potassium

AKT : Protéine kinase

COMT6: Catéchol-O-methyl transférase

CO₂ : Dioxyde de carbone

DTNB : Acide Thionitrobenzoïque

D :Vitamine Calciférol.

D 3 : Vitamine Cholécalférol

Fe²⁺ : Fer ferreux

GM : la gentamicine

GSH : Glutathion

GSSH : Glutathionne oxydé.

GPx : Glutathion peroxydase

GLDH :Glutamate déhydrogénase

H : Hydrogène.

HCL : Acide chlorhydrique

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

IRA : insuffisance rénale aiguë.

IV : intra vascular

IM :intra muscular

JNK : c-Jun-N-terminal kinases

K : Potassium.

LPH: Lactase phloridzine hydrolase

MDA : Malondialdehyde

mm: millimètre

Na : Sodium.

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NH₃ : Ammoniaque

NTA : Nécrose tubulaire aiguës.

OH : Hydroxyle.

O₂ : Dioxygène.

PIPP₂ : phosphatidylinositol-biphosphate

PIP₃ : phosphatidylinositol-trisphosphate

ROS: Espèces réactives de l'oxygène

RNS : Espèces réactives de l'azote

SRAA : Système Rénine -Angiotensine -Aldostérone .

SGLT₁: Glucose du sodium transporteur

TBA : Acide Thiobarbiturique

TCA : Trichloroacide Acétique

TNB : acide thionitrobenzoïque

UDP-GT₅: UDP-glucuronyl transférase

UV: ultra-violet

Um :Micromètre

Liste des tableaux

Page

Tableau 1 : Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotoxiques9

Tableau 2 :Position systématique20

Liste des figures

Figure1: Anatomie générale du système urinaire.....	3
Figure2: Anatomie du rein et néphron	5
Figure3: Schéma du glomérule et de l'appareil juxta-glomérulaire.....	6
Figure4: La physiologie de système rénine angiotensine Aldostérone	9
Figure5: Structure chimique de la gentamicine.....	14
Figure6: Mécanisme d'action des aminosides	15
Figure7: Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine.....	17
Figure8: Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine.....	18
Figure9: Squelette de base des flavonoïdes.....	22
Figure10: Structures chimiques de flavonols.....	23
Figure11: Structure chimique des flavanones	24
Figure12: Structures chimiques de certains flavan-3-ols.....	24
Figure13: Structure chimique de quelques anthocyanidines courantes.....	25
Figure14: Les caractéristiques structurales des flavonoïdes avec une activité de piégeage des radicaux libres élevée	27
Figure15: L'effet de la gentamicine et l'extrait de la plante sur le taux de la Créatinine.....	34
Figure16: Influence de l'administration de l'extrait de la sur le taux de l'Urée chez les différents lots.....	34
Figure17: Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur le taux rénal en MDA.....	35
Figure18: Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur le taux rénal en GSH.....	36
Figure19: Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur l'activité rénale de la GPx.....	37
Figure 20: Observation microscopique des coupes histologiques des reins des rats.....	38

Introduction

Le rein est un organe vital qui joue un rôle essentiel dans l'organisme dont la fonction principale est l'élimination des déchets organiques et inorganiques qui peuvent être en excès ou indésirables à l'organisme (Ma et al., 2018). Cependant, du fait de ses fonctions de filtration transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques il est le principal organe cible de la toxicité induite par les xénobiotiques alors que les néphrotoxicités d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale seraient l'étiologie la plus fréquente d'atteinte rénale aigue dans la population générale. Elles sont généralement provoquées par l'usage des médicaments ou par une infection (Gueguen et al., 2012).

La gentamicine (GM) est l'aminoside le plus couramment utilisé et indiqué du fait qu'il possède une large activité bactéricide contre de nombreux organismes aérobies à Gram négatif et certains aérobies à Gram positif. (Abdel-Raheem et al., 2010).

La prévention des effets cytotoxiques des aminosides par des antioxydants et l'implication du glutathion sont autant d'éléments qui permettent d'envisager le rôle de ces radicaux libres dans l'expression de la toxicité des aminoglycosides. Plusieurs stratégies et divers agents ont été utilisés en même temps que l'antibiotique, avec divers degrés de succès. Mais à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique avec une protection fiable contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine. Par ailleurs, plusieurs études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont été publiées sur l'implication des mitochondries rénales dans la néphrotoxicité de la gentamicine et le rôle des molécules à pouvoir antioxydants des plantes médicinales et des flavonoïdes, soit dans l'atténuation soit dans la prévention de cette néphrotoxicité (Ali et al., 2011).

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour la majorité des communautés démunies des pays en voie de développement qui en dépendent, pour assurer leurs soins de santé primaires et leur subsistance. Ces communautés utilisent la plupart des espèces végétales, tant ligneuses qu'herbacées, comme médicaments. Les plantes médicinales demeurent toujours une source des soins médicaux dans les pays en voie de développement en l'absence d'un système médical moderne (Tabuti et al., 2003) .

L'Algérie est reconnue par sa diversité variétale en plantes médicinales et aromatiques dont la plupart existent à l'état spontané, ainsi que par l'utilisation populaire dans l'ensemble

des terroirs du pays. Cependant, la flore algérienne avec ses 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques, dont 15% d'endémiques, reste très peu explorée sur le plan phytochimique comme sur le plan pharmacologique. Cette richesse et cette originalité font que l'étude de la flore d'Algérie présente un intérêt scientifique fondamental dans le domaine de l'ethnobotanique, de la pharmacopée traditionnelle mais également un intérêt scientifique appliqué dans le domaine de la valorisation des substances naturelles (Bouزيد et al., 2017).

En Algérie *Ephedra alata* connu sous le nom (Alenda) appartient à la famille Ephedraceae, les tiges d'*Ephedra alata* est utilisée dans la médecine traditionnelle comme stimulant, désobstruant, pour traiter les reins, les bronches, le système circulaire, les troubles du système digestif et pour soulager les crises d'asthme ainsi que les infections bactériennes et fongiques (Jaradat et al., 2015).

Le but de notre étude est d'évaluer l'effet néphroprotecteur de l'extrait hydro-méthanolique d'*Ephedra alata* (Alenda) sur la néphrotoxicité induite par la gentamicine.

I-L'appareil urinaire

L'appareil urinaire se compose de deux parties, le haut et le bas appareil urinaire. Le haut appareil urinaire comprend :

- Les deux reins, qui sont à l'origine de l'élaboration des urines ;
- Les uretères qui sont des conduits mesurant environ 25 cm de long, transportant l'urine des reins vers la vessie.

Le bas appareil urinaire est lui constitué de :

- La vessie, qui est un muscle creux, sert de réservoir à l'urine pouvant stocker environ au maximum 800 à 1000 mL. Un fois pleine, l'urine est évacuée par contraction de la paroi musculaire de la vessie.
- L'urètre se définit comme le conduit reliant le col vésical au méat urinaire et qui au cours de la miction, transporte l'urine stockée dans la vessie vers l'extérieur de l'organisme. Cet urètre est débuté par un sphincter permettant de réguler la sortie de l'urine (figure 1) (Boccar, 2015).

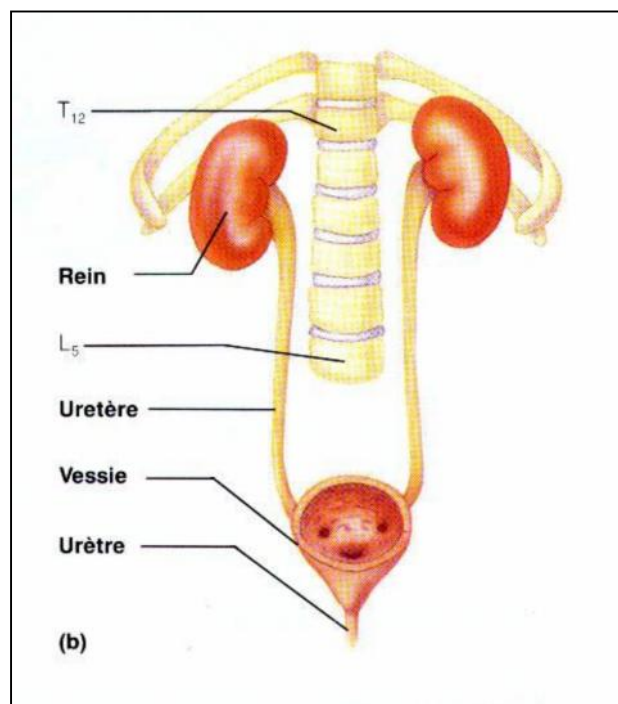


Figure 1 : Anatomie générale du système urinaire (Boccar, 2015).

I-1-Le rein

Les reins sont les organes responsables d'excrétion des déchets métaboliques et des produits chimiques exogènes. Il est le site de production de nombreuses hormones. Il est aussi la cible et l'effecteur endocrine d'hormones fabriquées dans l'organisme ou dans le rein lui-même. Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme (Trawale, 2011).

I-1-1-Anatomie fonctionnelle du rein

Les reins sont des organes vitaux. Ils sont en position rétropéritonéale, situés dans les fosses lombaires de chaque côté de la colonne vertébrale, entre la onzième vertèbre dorsale et la troisième vertèbre lombaire, en partie cachés par les dernières côtes (Lyszyk, 2014).

Chaque rein mesure entre 4 et 5 pouces (12 cm) de long et 150 g de poids. Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle de rein, et l'assemblage d'un certain nombre de néphrons représente les pyramides de Malpighi, séparés par des colonnes rénales dans les quelles circulent les vaisseaux sanguins et les nerfs (Jean-paul et al., 2011).

Les reins se compose d'une partie externe appelée médullaire corticale, et d'une partie plus interne, appelée médullaire, la zone de passage entre ces deux parties s'appelle juxta-médullaire dont il existe les pyramides de Malpighi. La partie corticale composée des glomérules, des tubules proximaux et distaux, une partie des anses de Henle, et des canaux et des vaisseaux sanguins (figure 2) (Navin et al., 2019).

Le rein est un organe particulièrement vascularisé qui reçoit environ $\frac{1}{4}$ du débit cardiaque. L'artère rénale principale se divise pour traverser le cortex jusqu'à sa périphérie en donnant naissance aux artérioles afférentes et se terminant par un fin réseau capillaire, le glomérule. Cette structure est drainée par les artérioles efférentes qui se ramifient pour soit entourer tous les segments tubulaires du cortex, soit atteindre la médullaire ; l'ensemble finissant par rejoindre la veine rénale (Taulan, 2004).

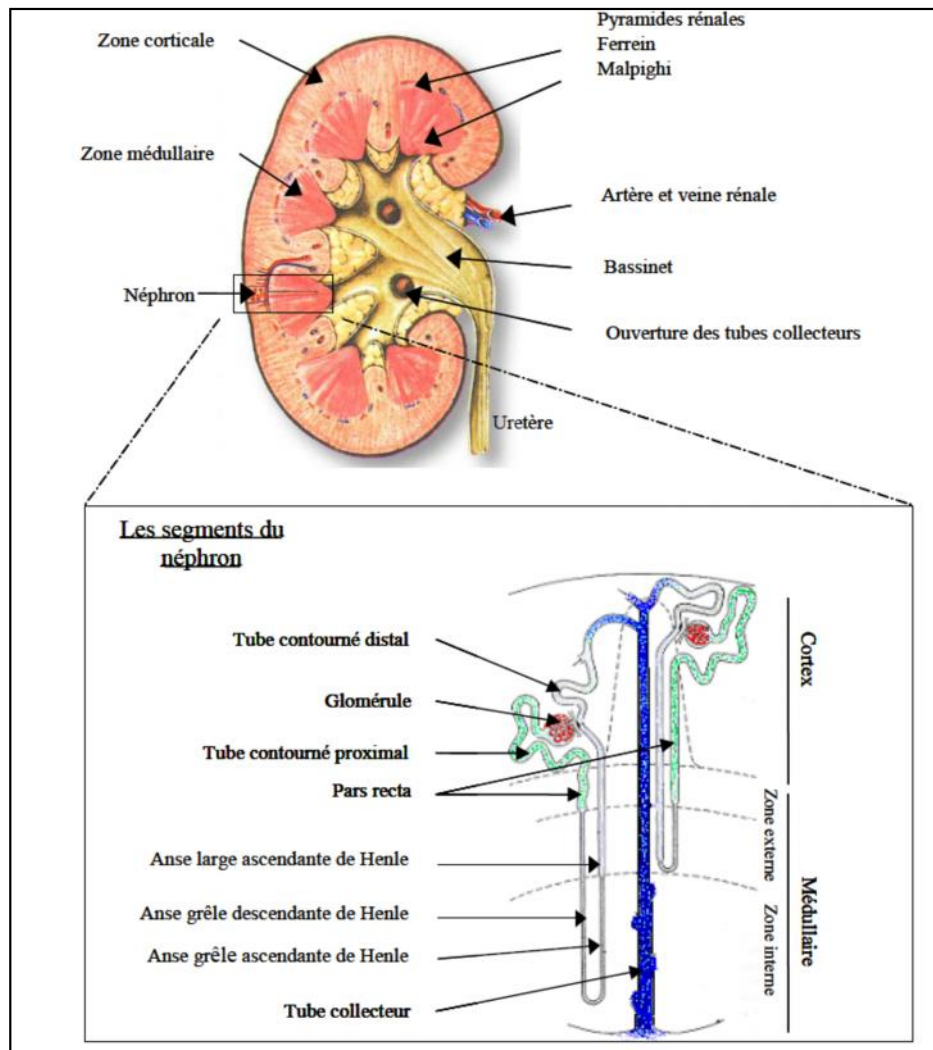


Figure 2 : Anatomie du rein et néphron (Taulan, 2004).

1-1-1-1-Le néphron

Le parenchyme rénal contient environ 1 à 1,5 millions de néphrons par rein, ce sont les unités fonctionnelles des reins. Les néphrons filtrent le sang et produisent de l'urine, chacune contenant un glomérule entouré d'une capsule c'est la capsule de Bowman, qui est une structure à paroi mince en forme de vassives de néphron contient également (un tubule) qui devient l'urine définitive la capsule de Bowman (figure 2) (Navin et al., 2019).

Le tubule est formé de plusieurs segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultra-filtré glomérulaire (par la réabsorption et sécrétion entre le fluide tubulaire et les capillaires). Des hormones et des médiateurs d'origine systémique ou local sont

responsables d'assurer le contrôle de ses échanges. Les reins participent à l'homéostasie de milieu intérieur avec des fonctions endocrines et exocrines (Lugi Catizone,1999).

Le néphron a trois fonctions principales :

D'abord infiltration glomérulaire de plasma des capillaires glomérulaires à la lumière tubulaire ; en suite la réabsorption du liquide tubulaire vers la lumière du strabisme capillaire et en fin la sécrétion tubulaire capillaires du strabisme plasmatique tubulaire vers la lumière (Gougoux 1999).

I-1-1-2-Le glomérule

Le glomérule est le siège de filtration initiale du sang arrivant des artérioles afférente (Touchard,1996). Il est limité par la capsule de Bowman, il contient une fonction vasculaire qui fait saillie dans l'espace urinaire (figure 3).

La paroi du capillaire glomérulaire est composée (Nicolas pallet et al.,2011) de :

- 1) cellules endothéliales ;
- 2) cellules épithéliales ;
- 3) une membrane basale sépare ces deux types de cellules.

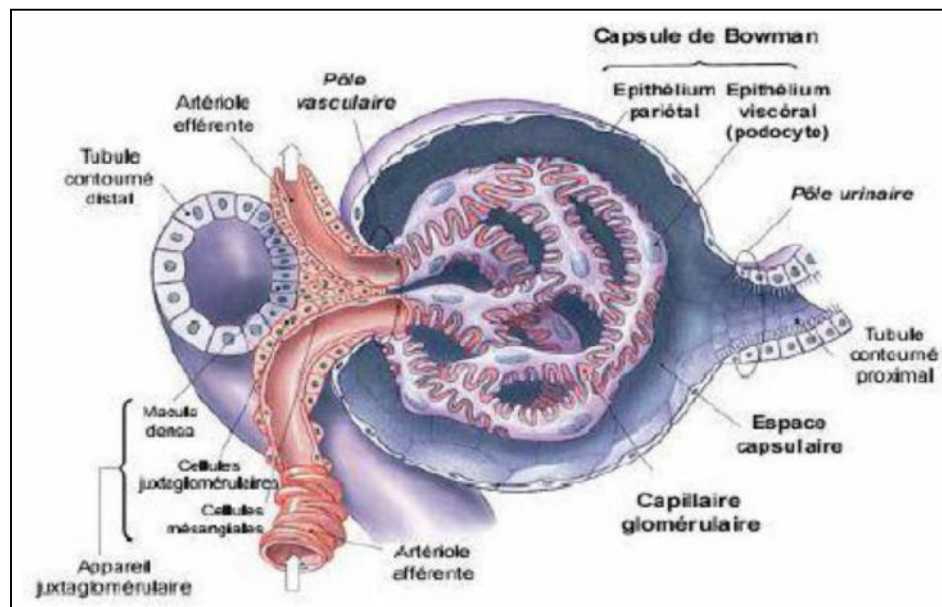


Figure 3 : Schéma du glomérule et de l'appareil juxta-glomérulaire (Godin-Ribuot, 2012).

I-1-1-3-Le système tubulaire

a) ***Tubule proximale*** : c'est le système le plus long du néphron, mesuré 12 à 14 mm avec 50 à 60 μm de diamètre situé dans le corticale. Il est caractérisé par des cellules riches en dispositif intracellulaires, séparés d'une lumière étroite par une bordure en brosse (Squyara et al., 1992)

b) **L'anse de Henlé** : un segment à une forme d'épingle à cheveux, c'est la seule partie du néphron présente dans la pyramide (Prygiel, 2012), il est formé de deux segments :

- ***Segment descendant*** : caractérisé par la présence d'une lumière large avec des cellules aplaties sans bordure en brosse.
- ***Segment ascendant*** : caractérisé par des cellules cubiques.

c) ***Tubule distal*** : il contient d'une partie Apple « macula densa » qui est formée la position tubulaire de l'appareil juxta-glomérulaire, dont les cellules sont serrées les unes contre les autres. La deuxième partie de tubule c'est la partie contournée, elle a une structure semblable à celle du tube proximal mais sans bordure en brosse. (Squyara et al., 1992)

d) ***Tube collecteur*** : le tube collecteur a des cellules claires cubiques avec un noyau central et peu d'organites (Squyara et al., 1992) Les tubules collecteurs convergent et s'unissent pour former quelques certaines de gros tubules rénaux droits qui se jettent dans les mineurs (Tortora et Grabouwski, 2001).

e) Appareil juxta glomérulaire (AJT) :

Une structure située au hile du glomérule, responsable de la libération de rénine qui est synthétisée par des cellules épithéliales, elle possède aussi des cellules du lacis et de la macula densa (figure 3) (Trawale, 2011).

I-2-2-La physiologie rénale

Le rein présente une double fonction :

- formation de l'urine;
- fonction endocrine.

I-1-2-1-Formation de l'urine définitive

Elle se fait par un double mécanisme de filtration glomérulaire et de réabsorption et sécrétion tubulaires.

- **La filtration glomérulaire** : réalise un transfert par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique dépourvue de protéine de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire. L'ultra filtrat obtenu constitue l'urine primitive. L'urine primitive passe ensuite dans les tubules rénaux où elle va subir des changements de composition pour devenir l'urine finale (Lyszyk, 2014).
- **Réabsorption tubulaire** : Une fois dans le tube urinifère, certaines substances présentes dans le filtrat retournent dans la circulation sanguine grâce aux capillaires péri tubulaires. C'est le cas pour l'eau, le glucose, les électrolytes, les acides aminés, et bien d'autres. La réabsorption tubulaire a lieu tout au long du tube urinifère, chaque région pouvant réabsorber des substances selon la perméabilité de sa paroi. Certaines hormones jouent un rôle dans cette réabsorption, soit l'ADH et l'aldostérone. Ces hormones permettent la réabsorption dite "facultative" (Wielgus, 2013).
- **La sécrétion tubulaire** : La sécrétion tubulaire consiste à expulser diverses substances contenues dans le liquide périrubulaire vers l'urine primitive, le liquide qui formera par la suite l'urine. Tout comme la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire aide ainsi à débarrasser le sang de ses déchets organiques. La sécrétion tubulaire se fait également dans tous les segments du néphron mais la sécrétion des ions hydrogènes et de plusieurs anions et cations organiques prédomine dans le tubule proximal (Pillou, 2014).

1-1-2-1-fonction endocrine

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet soit paracrine (fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales) soit systémique (endocrine).

1-1-2-1-1-Érythropoïétine

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles périrubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O_2 . L'érythropoïétine produite en réponse à l'hypoxie cellulaire, physiologique (altitude) ou pathologie (pathologies respiratoires par exemple), et stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse.

1-1-2-1-2-Vitamine D

La forme active de la vitamine D [1,25 (OH)₂-vitamine D₃ ou calcitriol] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25 (OH) vitamine D₃,

sous l'effet de la un alpha-hydroxylase. L'activité de cette enzyme est augmentée par la Parathormone. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate (Kévin, 2014).

I-1-2-1-3-Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

La rénine, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (figure 4).

L'angiotensine II exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT₁) et stimule la sécrétion cortico-surrénalienne d'aldostérone, favorisant la rétention de Na et la sécrétion de K⁺ et de H⁺.

Les stimuli de la sécrétion de rénine sont :

- l'hypovolémie ou la baisse de la pression artérielle ;
- le système nerveux sympathique ;
- l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la maculadensa(Kévin, 2014).

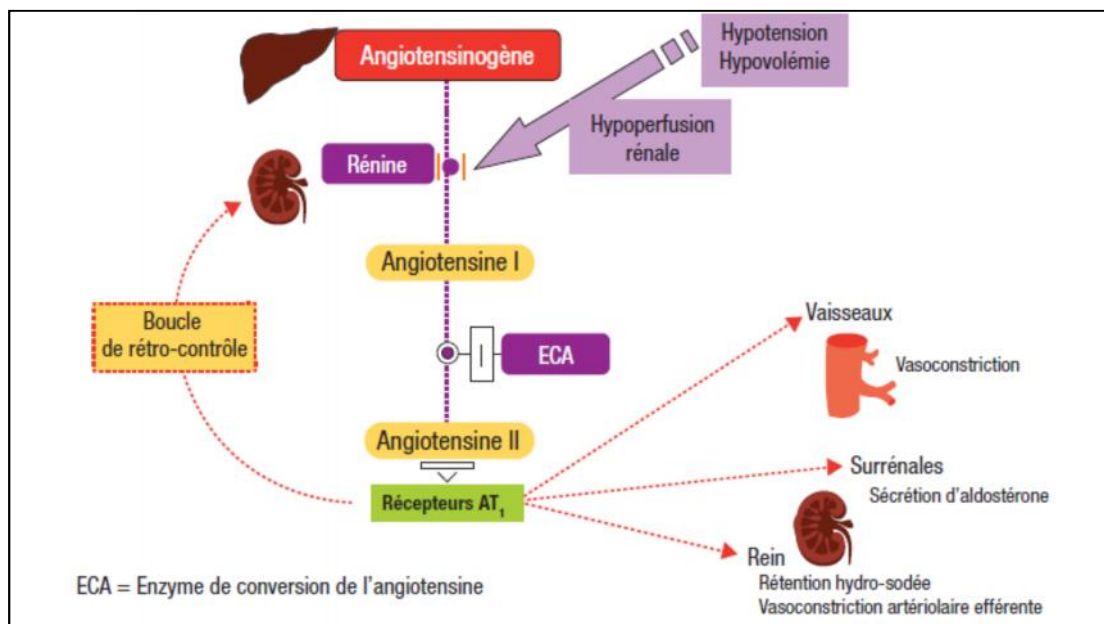


Figure 4 : La physiologie de système rénine angiotensine Aldostérone (Moulin and Peraldi, 2010)

II-Néphrotoxicité des médicaments

Le rein est une des principales voies de métabolisme des médicaments mais aussi une cible privilégiée de leurs effets toxiques. En effet, de très nombreux médicaments ainsi que leurs métabolites sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire ou par sécrétion tubulaire ou par une combinaison des deux mécanismes(Lyszyk, 2014).

Les médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) par atteinte directe des tubules rénaux(aminosides), par diminution de l'irrigation rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), cyclosporine) ou par néphrite interstitielle aiguë. Ils peuvent aussi provoquer une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique et nécrose papillaire (AINS)(Lord and Ménard 2002) (tableaux 1).

Tableaux 1 : Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotoxiques (Lord and Ménard 2002)

Médicaments	Physiopathologie
Aminosides	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct
Amphotéricine B	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct
Céphalosporines, pénicillines	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Quinolones	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Rifampine	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Sulfamides	Néphropathie obstructive : sulfadiazine plus souvent que TMP-SMX
Vancomycine	Néphrite interstitielle aiguë
Acyclovir, ganciclovir, indinavir, foscarnet, pentamidine	Néphropathie obstructive Nécrose tubulaire aiguë
AINS	IRA par diminution du débit rénal Néphrite interstitielle aiguë Néphrite interstitielle chronique
Lithium	Diabète insipide Insuffisance rénale aiguë par intoxication Néphrite interstitielle chronique

L'insuffisance rénale d'origine médicamenteuse, si elle est détectée précocement, est réversible dans bon nombre de cas (Zimmer-Rapuch et al., 2013 ; Ghadimi ,2018).

Les néphropathies d'origine médicamenteuse sont fréquentes. On distingue trois grandes catégories d'insuffisances rénales aiguës : les insuffisances rénales pré-rénales ou fonctionnelles,

les insuffisances rénales organiques ou parenchymateuses et les insuffisances rénales post-rénales (Janbon and Zaoui, 2005).

II-1-Mécanismes des lésions rénales

Le mécanisme de toxicité le plus courant est la nécrose tubulaire aiguë. Cependant il ne faut pas méconnaître les autres lésions possibles car certaines imposent des mesures spécifiques dans la prise en charge. Une altération de la perfusion rénale par vasodilatation de l'artériole efférente et/ou vasoconstriction de l'artériole afférente, une néphrite interstitielle immunoallergique, des lésions de néphroses osmotiques et une microangiopathie thrombotique peuvent avoir une origine médicamenteuse (Schortgen, 2005).

II-1-1-Insuffisance rénale fonctionnelle

L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle de type pré-rénale est l'atteinte rénale la plus fréquemment rencontrée. Elle est liée à une diminution du débit plasmatique rénal et de la pression d'ultrafiltration en raison d'une hypovolémie vraie (hémorragie, déshydratation) ou « efficace » (insuffisance cardiaque ou hépatique, sepsis...). Le parenchyme rénal est intact (la baisse de la filtration glomérulaire est la conséquence de l'hypo-perfusion rénale). Elle est rapidement réversible en 24 à 48 heures après correction de la cause.

II-1-2- Atteinte rénale aiguë toxique organique (Les IRA parenchymateuses)

De très nombreux médicaments sont responsables d'insuffisance rénale aiguë organique. Elles sont dues à des lésions anatomiques des différentes structures du rein : les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA), mais une IRA peut aussi compliquer les néphropathies interstitielles, glomérulaires ou vasculaires aiguës. On observe des lésions organiques du rein avec atteinte du parenchyme rénal même après l'arrêt du médicament néphrotoxique en cause. Ces lésions sont soit irréversibles, soit lentement réversibles de façon complète ou partielle (Bacchetta et al., 2020).

II-1-2-1- Nécroses tubulaires aiguës

La cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë organique de type rénal est la nécrose tubulaire aiguë. Elle correspond à la lésion anatomopathologique observée, essentiellement secondaire à des mécanismes ischémiques ou toxiques. La cause première de nécrose tubulaire

aigüe est l'ischémie rénale qui fait suite à une hypoperfusion rénale suffisamment prolongée (Bacchetta et al., 2020).

II-1-2-2- Néphropathies interstitielles aiguës

Les néphropathies interstitielles aiguës représentent environ 10 % des insuffisances rénales aiguës. Dans 85 % des néphropathies interstitielles aiguës, l'origine est médicamenteuse. Sur le plan histopathologique, la néphropathie interstitielle aiguë est caractérisée par une inflammation de l'interstice des reins. En plus d'un œdème interstitiel marqué, des infiltrats inflammatoires sont présents, principalement des cellules mononuclées: cellules lymphocytaires, granulocytaires, éosinophiliques, monocytaires et plasmocytaires. Des lésions tubulaires sont également observées avec vacuolisation cytoplasmique et dilatation tubulaire. En général, ces altérations ne sont pas réparties de façon homogène sur le parenchyme mais forment des tâches focalisées et discrètes (Bacchetta et al., 2020).

II-1-3-Insuffisance rénale aiguë post-rénale

L'insuffisance rénale aiguë est dite post-rénale ou par obstruction des voies excrétrices lorsque l'écoulement de l'urine est empêché par la présence d'un obstacle bilatéral sur les deux tractus urinaires ou sur la voie excrétrice du seul rein fonctionnel.

Les médicaments responsables de ce type d'insuffisance rénale sont habituellement éliminés par les reins mais sont relativement peu solubles dans l'urine. L'augmentation de la concentration urinaire intra-tubulaire de ces médicaments favorise leur précipitation et provoque des obstructions intra-tubulaires, responsables d'une insuffisance rénale aiguë (Bacchetta et al., 2020).

II-1-4-Les intoxications chroniques

II-1-4-1-La néphropathie des analgésiques

La néphropathie des analgésiques est une néphropathie tubulo-interstitielle chroniquement progressive liée à l'ingestion quotidienne et pendant plusieurs années de médicaments analgésiques.

II-1-4-2-La néphropathie liée aux laxatifs

La néphropathie liée aux laxatifs est une intoxication chronique responsable d'une néphropathie hypokaliémique (par fuites digestives secondaires à la prise de laxatifs).

III- Modèle de néphrotoxicité : La gentamicine

III-1- Les aminosides

Les aminosides, également appelés aminoglycosides, sont des antibiotiques très largement utilisés pour combattre les infections sévères. Sont constitués de sucres aminés dérivés du noyau 2 doxystreptamine et élaborés par des actinomycètes (amycacine, tobramycine) ou des micromonospora (gentamicine) (Ezaitouni et al., 1999).

Le début des aminosides était en 1944, les premiers aminosides ont été découverts par Waksman et Schatez, est connue sous le nom de Streptomycine, car elle a été considérée comme le premier antibiotique efficace contre la tuberculose produit par la bactérie *Streptomycine griseuse*, cette découverte a reçu le prix de Nobel de Waksman dans le domaine de la médecine en 1952 (Kumazawa et al., 2002).

III-1-1- La gentamicine

Découverte en 1963 par Weinstein. La gentamicine (GN) est un aminoglycoside, utilisée pour traiter les infections Gram-négative et certaines espèces de bactéries Gram-positives. Le principe actif est un complexe formé d'oligosaccharides, dont le noyau est la désoxystreptamine, obtenu par fermentation d'actinomycètes monosporés du genre *Micromonospora*. La gentamicine est un mélange formé de trois composants majeurs (C1, C1a et C2) ayant sensiblement la même activité. Les principaux composants diffèrent par le degré de méthylation dans le cycle (Moulds et al., 2004).

La gentamicine C1a manque de groupes méthyle dans ce cycle tandis que C2 et C1 contiennent un groupe méthyle en position 6 en plus ce dernier contenait des groupes N méthyle dans la même position, alors que C1a et C2 contiennent des amines libres. C2 est constitué de deux stéréo-isomères (C2a:C2). La structure chimique entre les composants de la gentamicine fondamentalement similaire à la différence entre la gentamicine et certains autres aminosides (figure 5) (Cles et al., 1984).

L'activité bactéricide des aminosides repose sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par liaison aux ribosomes. Les aminosides ont la particularité d'exercer un effet post-

antibiotique qui se traduit par une persistance de l'inhibition de la synthèse protéique de manière transitoire (plusieurs heures) après la disparition de l'antibiotique.

Le spectre antibactérien naturel de la gentamicine est le suivant :

- les espèces habituellement sensibles sont les bacilles à Gram négatif, les bacilles à Gram positif et les *staphylocoques* méticilline-sensibles ;
- les espèces habituellement résistantes sont les *streptocoques*, les *pneumocoques*, les *méningocoques*, le *bacille tuberculeux*, les *tréponèmes*, les germes anaérobies (Marquet, 2004).

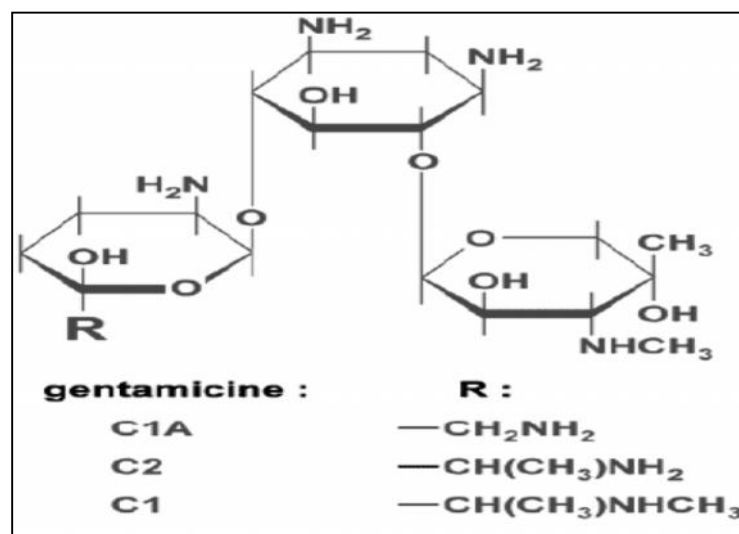


Figure 5 : Structure chimique de la gentamicine (Wagman, 1980)

III-1-1-1-Pharmacocinétique

La gentamicine comme tous les aminosides est faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal est donc administré par voie intramusculaire ou intraveineuse, elle diffuse dans tous les tissus sauf la prostate, elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée (Ramirez and Tolmasky, 2010).

La phase de distribution est très courte avec une demi-vie entre 12 et 24 min. l'évaluation cinétique de la gentamicine chez les enfants et les adultes il a été conclu que la demi-vie est égale à 75 min après l'injection «IV» et 25 min de plus lors de l'injection «IM». Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (0 à 3%).

L'élimination se fait essentiellement par les reins sous forme inchangée (active), elle est rapide, en 6 à 8 heures, par filtration glomérulaire sous forme active, la GT subit ensuite une réabsorption tubulaire modérée, suivie d'une excrétion secondaire de faible

intensité. L'élimination de la GM est partagée en 2 phases: une clairance rénale précoce et rapide éliminant 90 de la dose administrée et une clairance tissulaire retardée et lente (d'où leur toxicité) éliminant le reste (Ezaitouni et al., 1999).

III-1-1-2-Mécanisme d'action

Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse protéique de la paroi bactérienne : en se fixant à l'ARN ribosomal 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, ils inhibent les trois étapes de la synthèse des protéines bactériennes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

La première étape du mode d'action consiste en la pénétration intracellulaire via la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ce passage intracellulaire est un transport actif dépendant d'un gradient électrochimique nécessitant de l'oxygène.

La deuxième étape du mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique par laquelle la gentamicine se fixe principalement sur la sous-unité 30s du ribosome. Cette fixation est à l'origine de nombreuses erreurs dans les protéines synthétisées dont l'accumulation entraîne une désorganisation et une altération de la membrane cytoplasmique qui provoquent la mort de la bactérie hôte.

La fixation irréversible sur le ribosome est responsable de l'effet post-antibiotique prolongé qui se définit comme étant la poursuite de l'action de l'antibiotique malgré la faible quantité restante dans l'organisme (figure 6) (Karlowsky et al., 1994)

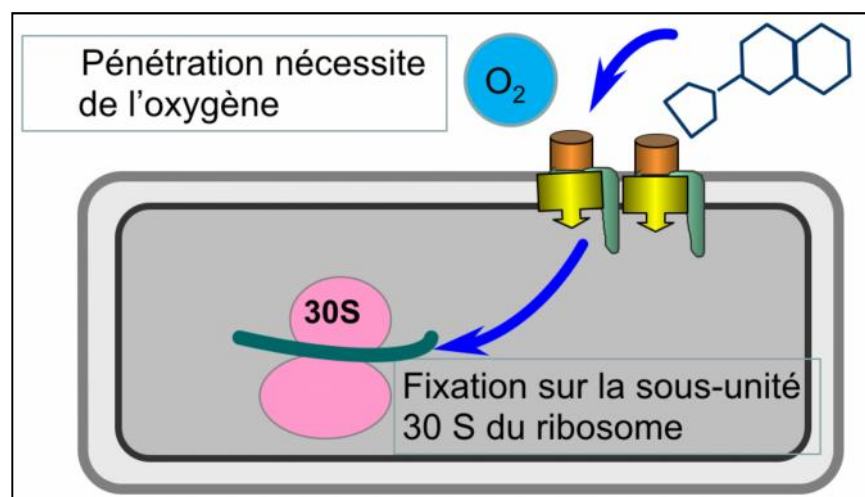


Figure 6 : Mécanisme d'action des aminosides (Goulamhousen, 2016)
III-1-1-3-La néphrotoxicité des aminosides

Les aminosides sont très largement utilisés pour combattre les infections sévères en raison de leur large spectre d'action, leur activité bactéricide et leur effet post-antibiotique. La voie rénale est leur voie essentielle d'élimination. La principale limite à leur utilisation est leur accumulation dans le cortex rénal qui peut conduire à la survenue d'une néphrotoxicité. Une ototoxicité est aussi connue (Rougier et al., 2003).

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

III-1-1-3-1-Aspects biologiques de la néphrotoxicité des aminosides

D'un point de vue histologique, les aminoglycosides provoquent une atteinte tubulaire aiguë, prédominant dans la partie proximale du néphron. Les premiers signes sont une diminution de la hauteur de la bordure en brosse, puis l'apparition d'anomalies intracytoplasmiques avec présence de lysosomes en grand nombre et de taille accrue contenant des phospholipides appelés corps myéliniques. A un stade plus avancé, la morphologie des mitochondries est modifiée ; elles gonflent puis perdent leur forme ovale. Au microscope optique, les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont élargies, encombrées de débris cellulaires. Les membranes tubulaires persistent et la régénération cellulaire aboutira à la reconstruction totale de l'épithélium tubulaire (figure 7).

Tous les aminoglycosides sont néphrotoxiques. Le plus néphrotoxique est probablement la gentamicine et le moins néphrotoxique l'amikacine. La relation structure-activité néphrotoxique suggère que l'atteinte rénale est en partie liée au nombre de fonctions aminées libres (Ezaitouni et al., 1999).

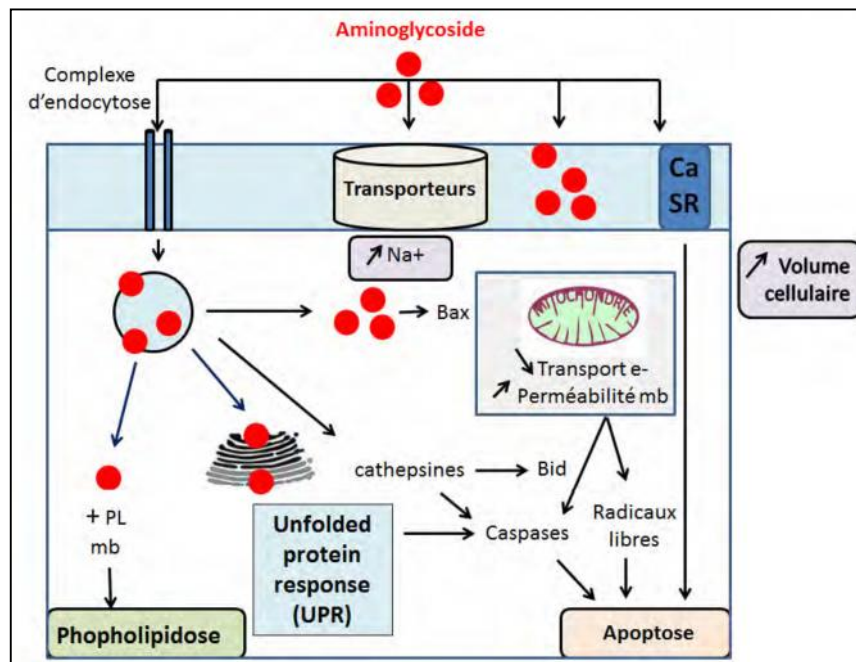


Figure 7 : Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine. D'après Lopez-Novoa et al., 2011

Bid, bax: protéines pro-apoptotiques; CaSR: calcium-sensing récepteur; RE :reticulum endoplasmique ; PL : phospholipides ; mb : membranaire(s) ; e- : électrons et UPR : réponse au stress liée à l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique (unfolded protein response).

A-La gentamicine provoque un stress oxydatif

Les aminoglycosides induisent la génération de ROS, les aminoglycosides sont considérés comme des composés inactifs à redox, et donc une conversion d'une forme rédox-active est nécessaire pour induire la formation de ROS. En effet, la génération de ROS implique la formation d'un complexe d'aminoglycoside-fer, qui catalyse l'oxydation d'acides gras insaturés situés dans la notice interne de la membrane plasmatique. (Priuska et al.,1995 ;Lesniak et al.,2005) En l'absence de fer, l'acide arachidonique enrichi en phosphoinositides peut servir de donneur d'électrons.(Lesniak et al. ;2003) Les aminoglycosides interfèrent avec phosphoinositides métabolisme, en particulier phosphatidylinositol-biphosphate (PIP2), en se liant à leur tête polaire.(Lodhi et al. ;1979) Cette liaison induit la séquestration de PIP2 et inhibe donc les processus dépendants du PIP2, y compris la réduction de la formation de phosphatidylinositol-trisphosphate (PIP3) et l'inhibition des activités de survie de la voie de signalisation PIP3 / AKT.(Jiang et al.,2006) Les aminoglycosides sont également connus pour moduler directement l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme de ROS. Ils inhibent l'activité antioxydante de certains enzymes. Les ROS activent ensuite les voies intracellulaires apoptotiques ou nécrotiques. Ils favorisent l'ouverture du pore de perméabilité mitochondriale et

activent la voie JNK conduisant à l'apoptose des cellules ciliées. L'inhibition de la voie JNK sauve les cellules ciliées lésées par les aminosides, à la fois *in vitro* et *in vivo*.(Ylikoski et al.,2002 ;Wang et al 2003)

La gentamicine pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales comme les anions superoxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal, qui sont capables d'endommager de nombreuses molécules cellulaires, y compris les protéines, les lipides et les acides nucléiques, est altérant ainsi la fonction cellulaire et conduisant à la mort cellulaire qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle rénale (Lopez-Novoa et al., 2011).Les lésions rénales induites par la gentamicine sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal (figure 8)(Balakumar et al., 2009).

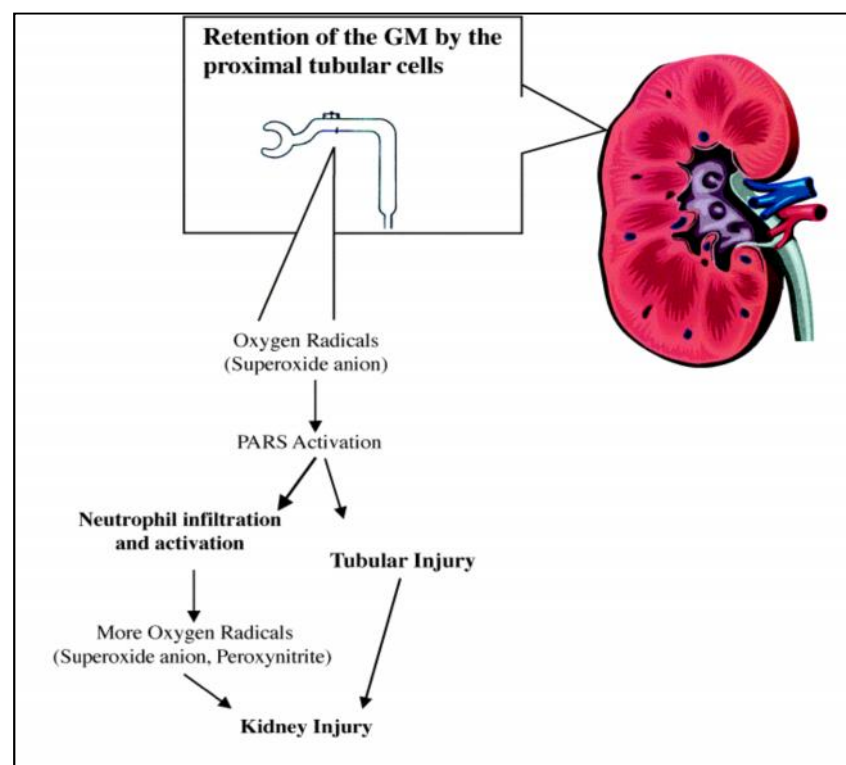


Figure 8 : Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine (Rouas, 2010)

La rétention de la gentamicine dans les cellules du tubule contourne proximal et la formation des radicaux libres oxygénés (anions superoxydes, radicaux hydroxyles, peroxyde nitrite) qui y sont associés contribuent à l'induction de néphropathies. Une des conséquences peut être le développement de cassures simple brin de l'ADN qui induit les PARS (poly(ADP-ribose) synthase) conduisant à des dysfonctionnements cellulaires.

B-Augmentation de la phospholipidose, Inhibition de la Na^+/K^+ ATPase,

Après filtration glomérulaire, les aminosides se fixent par la charge cationique des groupements aminés sur les sites anioniques phospho-inositols des cellules de la bordure en brosse du tube contourné proximal. Intégrés par endocytose et pinocytose dans les vacuoles, ils s'accumulent dans la cellule, puis sont transférés vers les lysosomes. Ils inhibent les phospholipases et les sphingomyélinases lysosomiales, induisant une phospholipidose. Ils altèrent les membranes lysosomiales, le métabolisme mitochondrial et inhibent l'ATPase Na^+/K^+ dépendante et les phospholipases C. Une atteinte glomérulaire est possible mais plus rare, due à une ischémie et à une altération de l'endothélium glomérulaire avec diminution de l'ultrafiltration (Ezaitouni et al., 1999).

III-1-1-3-2-Facteurs favorisants

La connaissance des facteurs favorisant la néphrotoxicité des aminosides est assez récente et permet d'être plus vigile et de prendre des mesures permettant de diminuer la fréquence des atteintes rénales. Les facteurs peuvent être dus, d'une part à l'antibiotique lui-même : (la toxicité étant une toxicité directe) il convient alors d'envisager le rôle de la dose quotidienne, de la durée du traitement, du choix de l'aminoside et des autres médicaments associés. D'autre part, il convient de tenir compte des caractéristiques du malade : l'âge, le sexe, l'état physique, infectieux, l'état d'hydratation et l'état hémodynamique (Ezaitouni et al., 1999; Lyszyk, 2014).

III-1-1-3-3-Prévention de la néphrotoxicité des aminosides

Les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines molécules ont permis de diminuer leur toxicité grâce à des mesures particulières préventives. La néphrotoxicité des aminosides peut être prévenue par l'administration d'une dose unique journalière (DUJ), avec un traitement court. En effet, l'administration d'une unique et forte dose d'aminoside limite la réabsorption tubulaire et permet l'excrétion d'une grande partie du médicament.

Parmi les principales stratégies utilisées pour protéger le rein de la néphrotoxicité des aminosides, les résultats les plus probants ont été obtenus avec l'utilisation d'antioxydants. En effet, la gentamicine peut former des complexes métalliques avec le fer mitochondrial catalysant ainsi la formation de radicaux libres. Des chélateurs de fer ont été testés et se sont révélés efficaces dans la prévention de la néphrotoxicité induite par les aminosides (Kévin, 2014).

IV- L'espèce *Ephedraalata*

Les plantes médicinales sont utilisées en Algérie depuis des siècles pour traiter différents maux, ce pays l'un des pays arabes les plus riches avec 3164 espèces végétales (Vasishtand Kumar, 2004). Une de ces espèces l'*Ephedra alata*, la signification médicinale des *Ephedra* est principalement basée sur les propriétés sympathomimétiques de l'*Ephedra* (Brunetion, 2009; Ibragic, 2015). Des analyses phytochimiques d'*Ephedraalata* ont indiqué la présence des substances telles que : l'éphédrine, pseudoéphédrine, glicocides cardiaques, sucres réducteurs et flavonoïdes (Jaradat et al., 2015).

IV-1-Description botanique

L'*Ephedra alata* sont des arbustes courts, presque sans feuilles et persistants. Ces genres poussent d'environ 60 à 90 cm de hauteur, les tiges sont de couleur verte, petites, minces, dressées ou inclinées, côtelées et cannelées son diamètre est 1.5 mm, de terminant par un point acéré et généralement ramifié forment la base. Ils portent des petites fleurs et fruits jaune-vert qui contiennent une forte odeur de pin et ont un goût astringent (Blumenthal and King, 1955 ; Fukushima, 2004).

IV-2-Position systématique

D'après le département d'agriculture américaine sa position systématique citée par Ozenda, 1991.

Régne	Végétale
Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Gymnospermes
Classe	Gnetopsida
Ordre	Ephedrales
Famille	Ephedraceae
Genre	<i>Ephedra</i>
Espèce	<i>alata</i>

➤ **Les noms communs**

Arabic=Alanda

Tamazight=theelmaiz

Anglait=Ephédra

IV-3-Origine et répartition géographique

Les espèces de ce genre existe aux latitudes tempérée et subtropicales d'Europe et surtout le nord de l'Espagne et d'Amérique. l'*Ephedra* poussent le long des montagnes "Rocky" "USA" (Ebadi M et al., 2007). Les plantes et d'*Ephedra* poussent aussi dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde et présente en: Arabica saoudite, Iran, Palestine, Liban, Jordanie et Syrie. L'*Ephedraalata* est distribué en Afrique, Egypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, Mali et se trouve dans le Sahara de l'Algérie.

IV-4-L'utilisation en médecine traditionnelle

L'*Ephedraalata* est une plantes médicinales les plus utilisées en médecine traditionnelle dans plusieurs régions d'Algérie, elle est utilise contre des multiples maladies comme : la grippe, la coque luche, la faiblesse et les rhumes par la population de Ouargla (Bellakhdar, 1997 ; Ouledel-hadj et al 2003)

A El oude, Alanda est utilisé contre le cancer, le diabète, la toux, l'ulcère gastrique, les avortements les gazas intestinaux, la grippe, l'insuffisance rénale et cardiaque et contre l'obésité (Bellakhdar, 1997)

IV-5-La chimie de la plante

Les analyses phytochimiques préliminaires d'*Ephedraalata* ont indiqué la présence de sucres réducteurs, composée phénoliques et d'alcaloïdes (Jardat et al, 2015). Ses espèces contiennent des alcaloïdes, éphédrine pseudo éphédrine, noréphédrine, méthyl éphédrine, les alcaloïdes de type E, l'éphédroxane et les spermidines macrocycliques appelées éphédradine A-D, qui sont isolées de certaines espèces d'*Ephedra* eurasiennes (Abourashedet al., 2003).

V- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des produits largement distribués dans le règne végétal et sont couramment consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons telles que le vin et le thé. Ils sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antioxydantes, vasculoprotectrices, antihépatotoxiques, antiallergiques, anti-inflammatoires, antiulcéreuses et même antitumorales significatives (Ghedira, 2005).

Les flavonoïdes sont désormais considérés comme un composant indispensable dans une variété d'applications nutraceutiques, pharmaceutiques, médicinales et cosmétiques. Cela est attribué à leurs propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-mutagènes et anti-cancérigènes (Pancheet al., 2016).

V-1- Structure des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés possédant un squelette de base à quinze atomes de Carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central de type pyrane, formant une structure C₆-C₃-C₆ (Ghedira, 2005) (figure 9). Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils interviennent dans la pigmentation des fleurs et dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes. Les flavonoïdes sont présents dans une grande variété d'aliments (fruits et légumes, céréales, jus de fruits, thé) (Crozier, 2003).

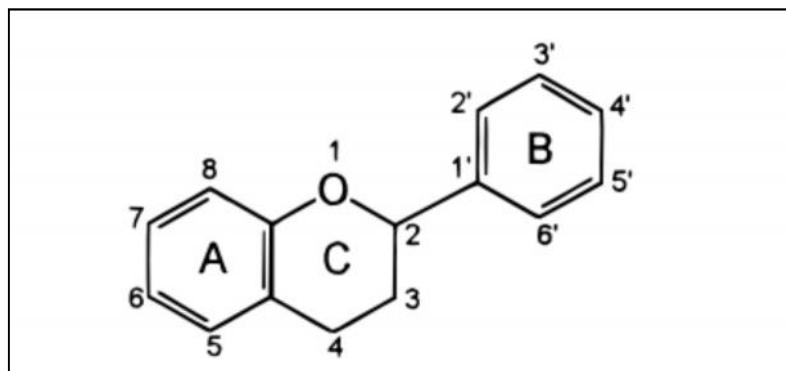


Figure 9 : Squelette de base des flavonoïdes (Crozier, 2003).

Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines. La structure de base de ces différents flavonoïdes peut subir de nombreuses substitutions, les groupements hydroxyles étant généralement en positions 4, 5 et ces substances existent généralement sous forme de glycosides (Chira et al., 2008). Les principaux groupes de flavonoïdes peuvent être définis et différenciés comme suit :

- Flavonols

Les flavonols se distinguent par la présence d'un groupement OH en position C3 et d'une double-liaison en C2-C3. Ils peuvent exister soit sous forme d'aglycones, soit sous forme d'hétérosides (figure 10) (Crozier, 2003).

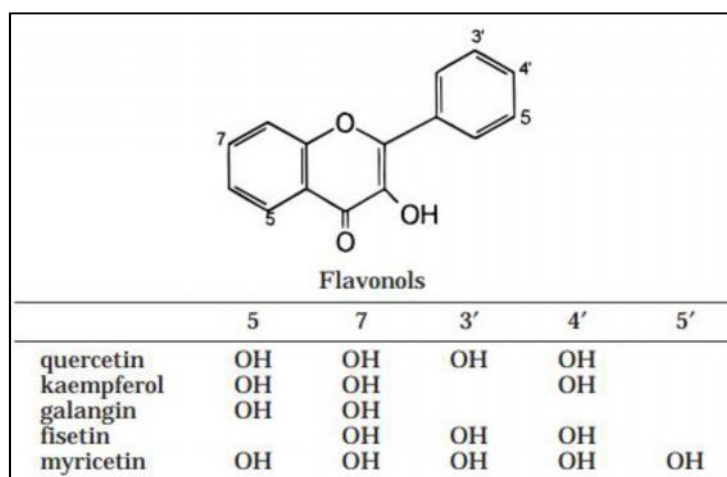


Figure 10 : Structures chimiques de flavonols (Crozier, 2003).

- Flavanones

Les flavanones sont caractérisées par l'absence de la double liaison entre C2 et C3 et par la présence d'un centre de chiralité en C2. Les agrumes constituent la principale source alimentaire de flavanones. Les principaux aglycones sont l'ériodictyol dans le citron, la naringénine dans le pamplemousse et l'hésperitine dans l'orange (figure 11) (Manachet al., 2004).

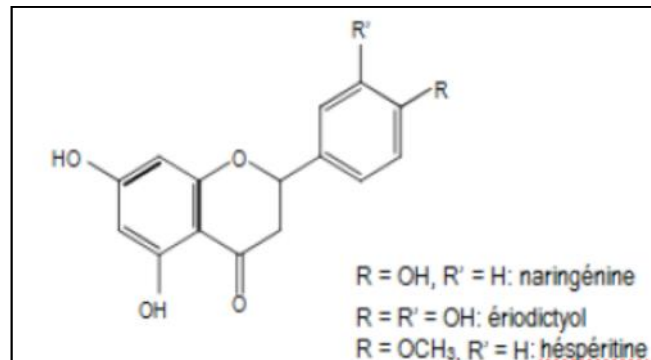


Figure 11 : Structure chimique des flavanones (Crozie, 2003).

- Flavan-3-ols

Les flavan-3-ols ou dérivés de catéchine sont la catégorie de flavonoïdes la plus complexe. Ces composés vont des simples monomères, (+)-catéchine et son isomère (–) épicatechine, jusqu'aux oligomères et polymères, les proanthocyanidines. De plus, les flavan 3 ols peuvent être estérifiés par l'acide gallique ou hydroxylés pour former les gallocatéchines (épicatechine gallate, épigalocatechine, épigalocatechine gallate) (figure 12), Les catéchines sont présentes dans le chocolat, le thé et les fruits comme l'abricot (Chira et al., 2008).

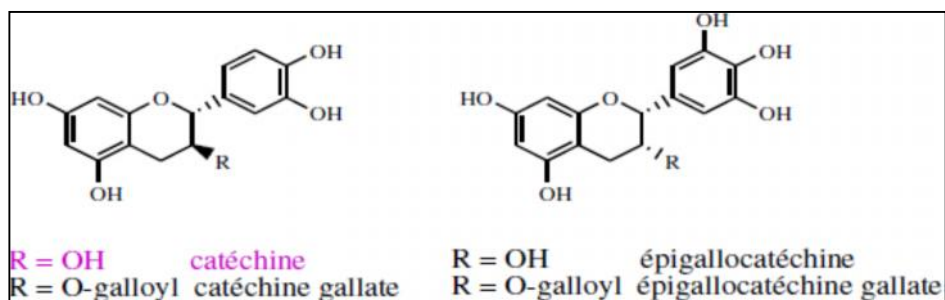


Figure 12: Structures chimiques de certains flavan-3-ols (Chira et al., 2008).

-Anthocyanidines

Ce sont des pigments, principalement sous formes de glycosides stables et hydrosolubles, rouges en milieu acide, virant au bleu-violet en milieu neutre ou faiblement (figure 13). Les composés les plus courants sont la pélagonidine, la cyanidine et lamalvidine (Vitrac et al., 2005).

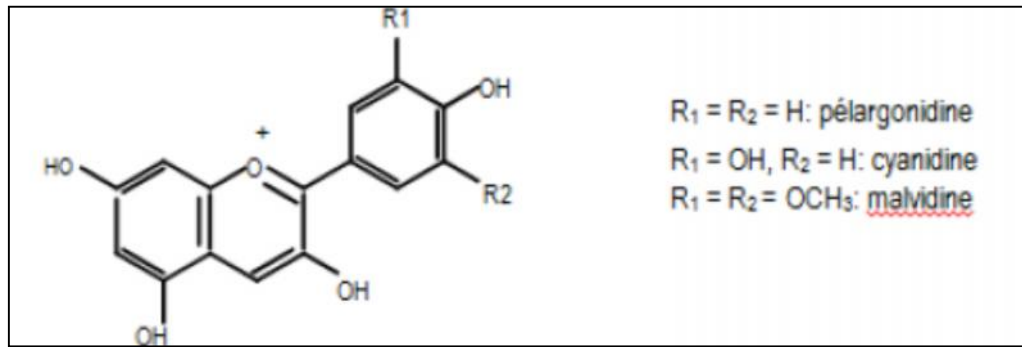


Figure 13 : Structure chimique de quelques anthocyanidines courantes (Han et al., 2007).

V-2- Pharmacocinétique des flavonoïdes

Après l'administration orale les aglycones sont absorbés directement au niveau des entérocytes sous forme de transport passif et se retrouvent dans le flux sanguin. Par contre les formes glycosylées doivent être convertis sous forme d'aglycone et hydrolysés soit par la lactase phloridzine hydrolase (LPH), ou par des micro-organismes coliques, ils peuvent également être transporté via un glucose dépendant du sodium transporteur (SGLT1) dans les entérocytes où les fragments de sucre sont éliminés par les α -glucosidases (Akhlaghi and Foshati, 2017 ;Wang et al.,2018).

Les formes aglycones, une fois absorbés sont rapidement transformés en glucuronides et en sulfates dans le foie. En raison de ces réactions de conjugaison aucune aglycone flavonoïde libre ne peut être trouvée dans le plasma ou l'urine, à l'exception des catéchines (Kumar and Pandey, 2013).

Après l'hydrolyse des glycosides, les aglycones libérées sont absorbées par les entérocytes intestinaux où ils seront glucuronidés par l'UDP-GT5 (UDP-glucuronyl transférase) qui catalyse le transfert d'un acide glucuronique de l'acide UDP-glucuronique aux flavonoïdes. Cette glucuronidation a lieu généralement en position C'3, durant leur transfert de l'intestin vers la veine porte hépatique. Les flavonoïdes contenant un noyau catéchol (catéchines et quercétine) peuvent être méthylés par la COMT6 (catéchol-O-méthyltransférase) qui catalyse le transfert d'un groupe méthyl de la S-adénosyl-L-méthionine aux flavonoïdes.

La portion de flavonoïdes qui n'est pas absorbée par l'intestin grêle, ainsi que les métabolites conjugués qui sont excrétés dans la bile, seront exposés à la microflore du gros intestin, libérant ainsi de nouveaux les aglycones en constituant probablement un recyclage entérohépatique des

flavonoïdes qui permet le maintien d'une concentration non négligeable dans le sang (Manach and Donovan, 2004).

Finalement les flavonoïdes et leurs dérivés métabolisés destinées vers les tissus pourrait avoir un effet biologique potentiel ou serait éliminée de la circulation sanguine, où les métabolites hautement conjugués sont préférentiellement éliminés via la bile tandis que les moins conjugués comme les monosulfatés sont préférentiellement excrétés via l'urine (Wang et al., 2018).

V-3-Effets biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules de défense contre les organismes pathogènes, leurs propriétés ont été exploitées pour leurs effets thérapeutiques contre les microorganismes. Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités: antioxydants, anti-inflammatoire, antiallergique, antimicrobien, antihelminthique, hépatoprotecteur, antihormonal, anti-thrombotique, antiviral, et activités antinéoplasiques. Certains ont des activités : inhibitrices d'enzymes, diurétiques, vasodilatatrices, chimoprotectrices, antidiabétiques et prévention des maladies cardiovasculaires. La majorité des activités biologiques des flavonoïdes est due à leur pouvoir antioxydant et chélateur. Plusieurs études ont montré qu'un régime alimentaire riche en flavonoïdes peut avoir des effets bénéfiques sur la santé (Sharma et al., 2008 ; Saffidine, 2015).

V-3-1-Activité antioxydant des flavonoïdes

Presque tous les groupes de flavonoïdes ont la capacité d'agir comme antioxydants. Les flavones et les catéchines semblent être les flavonoïdes les plus puissants pour protéger l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène. Les flavonoïdes peuvent interférer avec

3 systèmes différents produisant des radicaux libres, mais ils peuvent également augmenter la fonction des antioxydants endogènes (Nijveldt et al., 2001).

Le mode d'action complet des flavonoïdes comprennent : piéger les espèces réactives, chélater le métal, supprimer les enzymes associées à la génération de radicaux libres, et stimuler le système enzymatique antioxydant. Notons que sous certaines conditions, les flavonoïdes sont cependant susceptibles de se comporter comme des agents prooxydants et d'engendrer une altération des protéines, de l'ADN ou encore des lipides membranaires et des glucides (Banjarnahor and Artanti, 2015).

➤ Piégeage des radicaux libres

Les flavonoïdes fonctionnent comme des charognards des radicaux libres par la donation rapide d'un atome d'hydrogène aux radicaux. Les flavonoïdes en général et les flavan-3-ols en particulier sont de bons piègeurs des radicaux libres.

L'exigence structurelle considérée comme essentielle pour l'élimination efficace des radicaux par les flavonoïdes est :

- La présence d'un 3,4'-dihydroxy, c'est-à-dire, un groupe o-dihydroxy dans le cycle B, possédant un donneur d'électrons et être une cible radicale.
- La double liaison C2-C3 conjuguée à un groupe 4-céto, qui est responsable de l'électron de l'anneau b, améliore encore la capacité de balayage des radicaux, et la saturation de la liaison 2,3-double est censée provoquer une perte d'activité potentiel.
- La présence à la fois des groupes 3-OH et 5-OH en combinaison avec une fonction 4-carbonyl et une double liaison C2-C3 augmente l'activité de piégeage du radical (figure 14) (Amic et al., 2003).

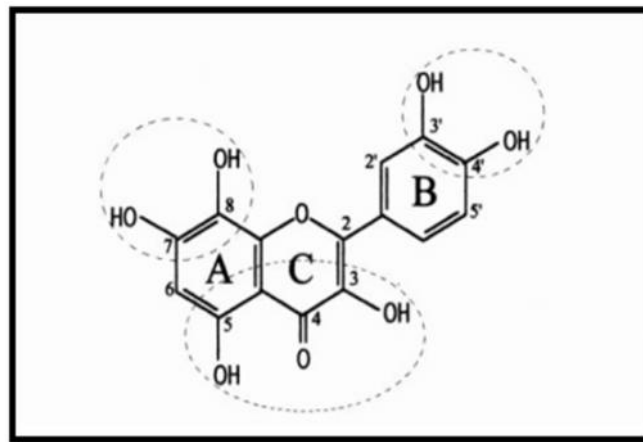


Figure 14 : Les caractéristiques structurales des flavonoïdes avec une activité de piégeage des radicaux libres élevée (Amic et al., 2003)

I-Matériels et méthodes

I-1-Matériel végétal

La plante(*Ephedraalata*) a été achetée chez un herboriste, la partie qui a été utilisée c'est la partie aérienne. Le matériel végétal a été séché à l'obscurité et à l'abri de l'humidité et à température ambiante, la plante est broyée et stockée soigneusement après séchage.

I-1-1-Méthodes d'extraction (Préparation de l'extrait de la plante)

L'extrait hydro-méthanolique brut est préparé par macération à froid de 100 g de matériel végétal dans méthanol-eau (70 :30 V/V) à température ambiante pendant 48h, Cette opération est répétée trois fois ,avec renouvellement du solvant chaque 48 h . Après filtration, les filtrats sont rassemblés, puis concentrés sous vide à 45°C en utilisant un évaporateur rotatif. Le résidu sec obtenu est pesé puis conservé dans un flacon sombre pour effectuer les études ultérieures.

I-2-Expérimentations animale

I-2-1-Animaux et conditions d'hébergement

Notre étude a été réalisée sur vingt-quatre (24) rats males de souche *Wistar Albinos*, pesant entre (212- 293) g, produits au niveau de l' animalerie du département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, Université des Frères Mentouri Constantine. Dès leur réception, les rats sont placés aléatoirement en groupe de 4 dans des cages standard pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant d'être utilisés dans les différentes expériences. Pendant cette période les animaux ont un accès libre à la nourriture et à l'eau et sont maintenus dans une animalerie à température constante, soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h.

I-2-2-La néphrotoxicité induite par la gentamicine

Pour réaliser le modèle de néphrotoxicité, nous avons utilisé la gentamicine dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 % et administrée par injection intra-péritonéale avec une dose 80 mg/kg (un volume de 2 ml / kg), une fois par jour pendant 10 jours. Pour les témoins (lot I et II), un volume équivalent de chlorure de sodium à 0.9 % a été administré par voie intra-péritonéale.

1-2-3-Traitement des animaux

Toutes les rats ont été divisés en quatre groupes de 6 rats chacun :

Groupe I (T) : Lot témoin reçoit chaque jour par gavage l'eau distillée et 1 heure après, par voie intra-péritonéale l'eau physiologique pendant une période de 10 jours.

Groupe II (EXT) : Reçoit chaque jour par gavage 100 mg/kg de l'extrait et l'eau physiologique par voie intra-péritonéale (à partir du 4^{ème} jour).

Groupe III (GM) : Gentamicine : reçoit par voie intra-péritonéale, 80mg/kg de la gentamicine pendant une période de 10 jours.

Groupe VI (GM+EXT): Gentamicine + Extrait de la Plante; reçoit chaque jour par gavage 100 mg/kg de l'extrait et 1 h après, par voie intra-péritonéale 80mg/kg de gentamicine (à partir du 4^{ème} jour).

Après le traitement, les rates sont anesthésiées par chloroforme après 16 h de jeûne et sont sacrifiées (par décapitation). Au moment du sacrifice, le sang est collecté sur des tubes secs pour les analyses biochimiques. Le sang récupéré est immédiatement centrifugé à 4000 t/min pendant 10 minutes à 10°C centrifugeuse, pour l'analyse des paramètres biochimiques.

Après la dissection les reins sont soigneusement prélevés, rincés avec l'eau physiologique, ensuite pesés. Une partie du rein est récupérée dans des flacons de formol (10%) pour faire l'étude histologique. Les homogénats des organes sont préparés pour le dosage des paramètres du stress oxydatif tissulaires (malondialdéhyde, glutathion réduit, glutathion peroxydase et catalase).

1-2-4-Dosage des paramètres biochimiques

1-2-4-1-Dosage de l'urée sérique

➤ Principe

Le dosage de l'urée sérique a été effectué en utilisant le Kit de réactif de l'urée sérique. L'uréase catalyse l'hémo lyse de l'urée présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). L'ammoniac formé est incorporé à l'-cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD⁺:



La diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 340 nm.

I-2-4-2-Dosage de la créatinine sérique

➤ Principe

Dans notre étude, la créatinine a été déterminée en utilisant des Kits dont le principe est la formation d'un complexe créatinine-picrate par la réaction de la créatinine de l'échantillon avec le picrate dans un milieu basique. L'augmentation de l'absorbance à 500 nm est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

I-2-5-Dosage des paramètres du stress oxydant

I-2-5-1-Dosage Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique dans le foie est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Uchiyama and Mihara, 1978. Le MDA est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose (lecture à 532 nm).

Pour le dosage du MDA, 20% du foie est additionné à une solution de KCl (1.15 %) puis broyé par un homogénéiseur de Dounce (Kontes, *Glass company ISO-9001 steered firm, New Jersey USA*). À 0,5 ml de l'homogénat ; 0,5 ml d'acide phosphorique 20 % et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 % sont additionnés. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 45 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/minute, l'absorbance est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm.

I-2-5-2-Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du GSH est basé sur la méthode colorimétrique d'Ellman (1959). Le dosage de glutathion est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- Dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB) libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) absorbant à 412 nm,

Pour ce dosage, un gramme de chaque organes (frais ou congelé) est homogénéisé dans trois volumes de TCA 5 % à l'aide d'un broyeur de Dounce puis centrifugé à 2000 rpm. 50 µl de surnageant sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 8). À 3 ml du mélange de dilution, 20 µl de DTNB (0,01 M) sont additionnés. L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 5 %.

I-2-5-3-Evaluation de l'activité enzymatique de la GPx

Pour estimer l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase nous avons utilisé la méthode de Flohe et Gunzler (1984) qui repose sur la réduction de l'H₂O₂ en présence de glutathion réduit (GSH), qui se transforme en une (GSSH) en présence de la GPx selon la réaction suivante:



Incubation de 0.2ml de l'homogénat avec 0.4ml de GSH (0.1mM) et 0.2ml de solution TBS (Tris 50mM, NaCl 150mM, P^H 7.4) dans un bain-marie à 25 ° C pendant 5 minutes. Ajoutée 0,2 ml de H₂O₂ (1,3 mM) laisse à interagir pendant 10 minutes, puis ajouter 1 ml de TCA (1%), Le mélange est placé dans la glace pendant 30 minutes, Après avoir procédé de centrifugation, Prendre 0,48 ml de surnageant et ajouté à sa 2,2ml de la solution TBS et 0,32 ml de solution DTNB (1 mM). Après 5 minutes l'absorbance est lue à 412nm.

I-3-Etude histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées cliniques d'urologie-Néphrologie et transplantation rénal daksi-constantine. La technique comporte cinq étapes principales:

I-3-1-La fixation des échantillons

Après la décapitation des rats, des fragments du rein des quatre lots ont été rapidement fixés dans le formaldéhyde 10% afin d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies et entraînant leur insolubilité.

I-3-2-La déshydratation et l'éclaircissement des échantillons

Après la fixation les échantillons sont retirés du formol puis rincés à l'eau distillée, ensuite, ils sont placés dans des cassettes spéciales à parois trouées. La déshydratation se fait en utilisant un automate (Leica TP 1020) qui fait immerger les cassettes des échantillons dans des bains successifs d'éthanol à concentration croissante (70 %, 95 % et 100 %), puis dans des bains de xylène pour l'éclaircissement des tissus et en fin les pièces sont plongées dans des bains de paraffine liquide qui va peu à peu pénétrer les tissus en remplaçant le solvant.

I-3-3-L'inclusion des échantillons

Après la saturation des échantillons par la paraffine liquide ils sont inclus par la paraffine dans de petits moules à fond plat afin de construire des blocs, pour faciliter sa coupe en utilisant l'appareil à inclusion « Leica EG 1150 C » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

I-3-4-La réalisation des coupes histopathologique

Après l'étape d'inclusion, Les blocs de paraffine sont coupés en tranches minces de 4 à 5 µm grâce à un microtome « Leica RM 2125 RT ». Les coupes sont étalées sur des lames de verre et collées sur la lame par l'utilisation de gélatine liquide. Les lames sont ensuite placées dans un bain marie pour déparaffiner les coupes puis séchées dans une étuve à 60°C pendant 2 heures.

I-3-5-La coloration

Les coupes sont colorées par l'utilisation de la technique à l'Hématoxyline-Eosine selon les étapes suivantes:

- lavages des lames à l'eau du robinet puis rinçage à l'eau distillée.
- Les lames sont immergées dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux).
- La différenciation des coupes dans 100 mL d'alcool éthylique à 70 % et 50 ml d'acide HCl puis lavages dans un bain d'eau du robinet.

- Les lames sont plongées dans un bain d'eau ammoniacale à 2 % afin de Bleuir les coupes puis Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme).
- Après séchage, le montage des lames a été ensuite effectué pour pouvoir les examiner à différents grossissements à l'aide du microscope optique muni d'un appareil photo intégré.

I-4-Évaluation statistique

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

ns : $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative.

* : $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative.

** : $0,05 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative.

*** : $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

I-Résultats

I-1-L'effet protecteur de l'extrait de la plante sur la fonction rénale altérée par la gentamicine

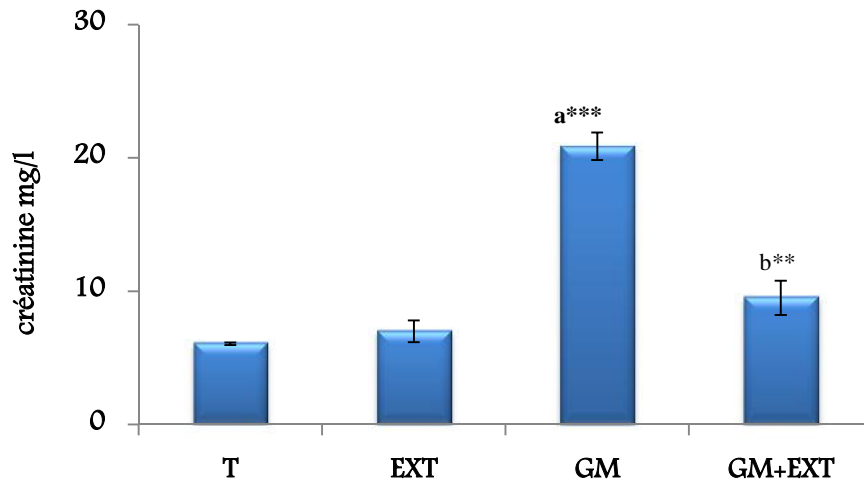


Figure 15 : L'effet de la gentamicine et l'extrait de la plante sur le taux de la Créatinine.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin.
 b : Groupes comparés au groupe GM

L'effet de la Gentamicine sur les fonctions rénales avec ou sans l'extrait de la plante est illustré par la figure 15. Sur cette figure on constate une élévation très significative ($p < 0.001$) du taux la créatinine, cette augmentation est due à l'altération de la fonction rénale cause par la gentamicine. Par contre chez les rats traités par GM+l'extrait 100mg/kg, l'administration de l'extraits temporise ($p < 0.01$) l'effet dela GM et normalise la valeur de la créatinine.

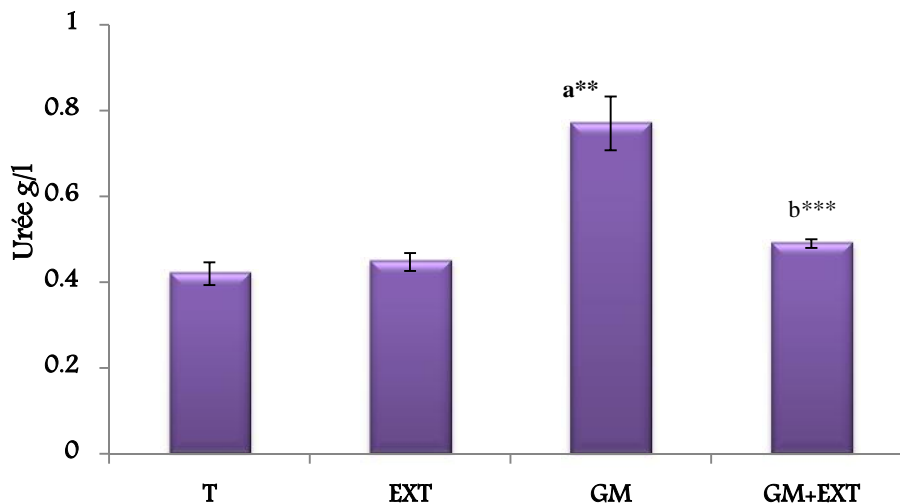


Figure 16 : Influence de l'administration de l'extrait de la sur le taux de l'Urée chez les différents lots.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin.
 b : Groupes comparés au groupe GM

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'administration journalière de la gentamicine (80 mg / Kg) a provoqué une augmentation significative ($p < 0.01$) dans la concentration de l'urée sérique par rapport au groupe témoin (T). Une diminution hautement significative ($p < 0.001$) de l'urée chez le groupe (GM+EXT) par rapport au groupe (GM). Concernant le groupe des rats sains, l'administration journalière de la même dose de l'extrait pendant 10 jours n'a pas altéré la concentration sérique de l'urée.

I-2-L'effet de la plante sur les paramètres du stress oxydant

I-2-1-Variation de la concentration rénale en malondialdéhyde (MDA)

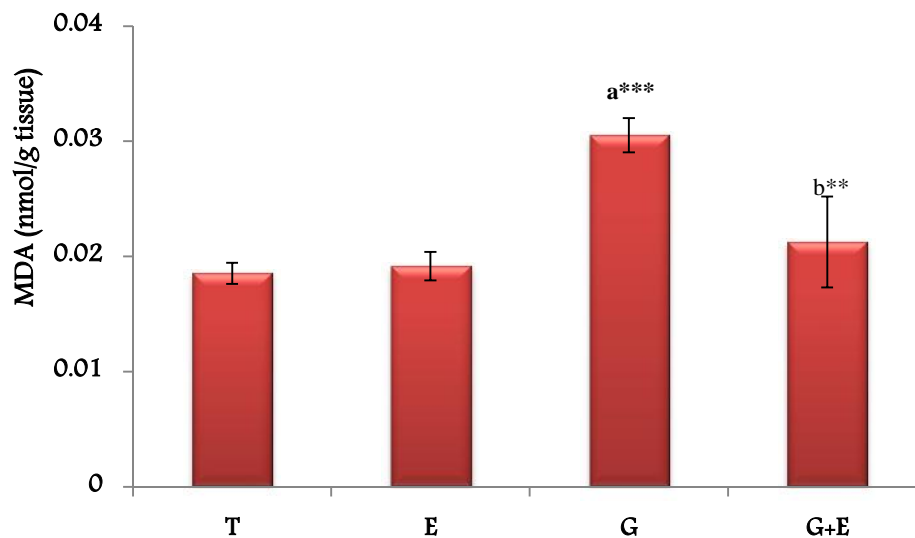


Figure 17 : Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur le taux rénale en MDA.

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. **: $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a: Groupes comparés au groupe témoin.
 b :Groupes comparés au groupe GM

La figure 17 illustre l'effet de l'extrait de la plante (100mg/kg) sur la variation du taux rénale en MDA chez les rats traités par GM par rapport aux témoins. La néphrotoxicité provoquée est associée à une peroxydation lipidique exprimée par une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) du taux du MDA au niveau rénale chez les rats recevant GM par rapport au groupe témoin normal.

Par contre un traitement de 10 jours par l'extrait de la plante (GM+EXT) a baissé significativement ($p < 0.01$) le taux du MDA rénal par rapport aux témoins traités par la gentamicine. Donc, le prétraitement par l'extrait diminue l'oxydation des lipides chez les rats et normalise la valeur du MDA comparée au groupe témoin.

I-2-2-Variation du taux rénal en glutathion réduit GSH

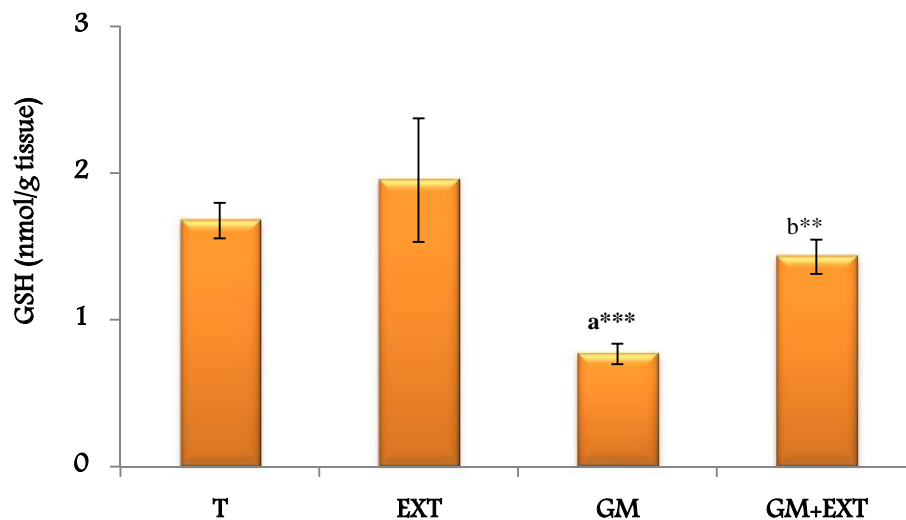


Figure 18: Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur le taux rénal en GSH.

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a: Groupes comparés au groupe témoin.

b: Groupes comparés au groupe GM

Les résultats obtenus dans notre étude montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du taux du GSH rénal dans le groupe traité par la GM, par rapport à celui enregistré chez les témoins. Par contre chez les rats traités par l'extrait de plante pendant 10 jours à la dose quotidienne de 100 mg/kg, nous avons constaté une augmentation significative ($p < 0.01$) du taux tissulaire de glutathion réduit (GSH) rénal.

I-2-3-Effet de l'extrait e de la plante Sur l'activité de la Glutathion peroxydase (GPx)

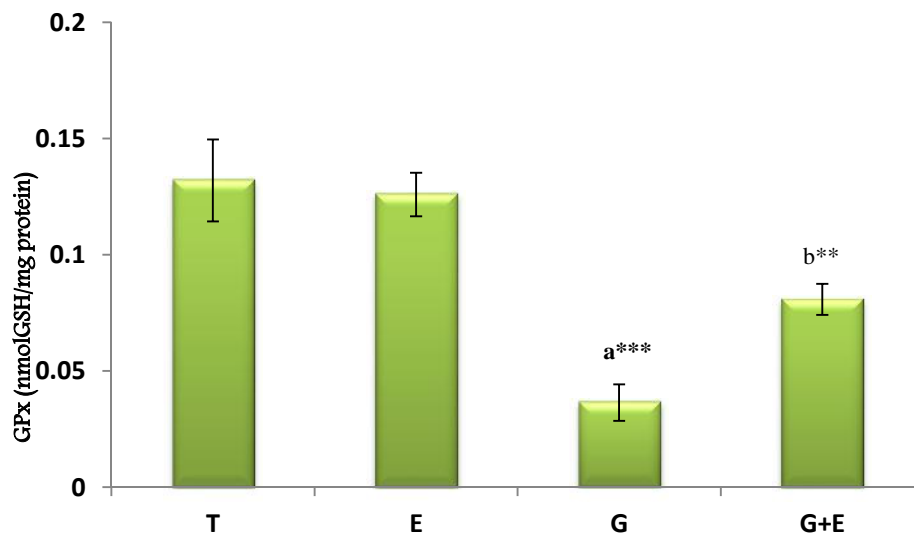


Figure 19 : Effet de l'extrait de la plante (100 mg / kg) et la gentamicine sur l'activité rénale de la GPx

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a: Groupes comparés au groupe témoin.

b: Groupes comparés au groupe GM

L'activité de la GPx dans l'homogénat du rein a diminué ($p < 0.001$) chez les rats traités par la GM seule par rapport à celle mesurée chez les témoins. Par contre un traitement concomitant par l'extrait de la plante (100mg/kg) a provoqué une augmentation significative de l'activité de la GPx au niveau rénal chez les rats néphrotoxiques.

I-3-Étude histologique

L'étude histologique des reins du groupe témoin et le groupe traité par extrait a montré un aspect histologique bien conservé où on observe un glomérule normale (Image A). La section rénale des rats traités par l'extrait et gentamicine a montré une image histologique proche de celle du groupe témoin (Image D). L'examen microscopique des coupes rénales des rats traités par la gentamicine (80mg /kg) a montré un début de nécrose (Image B).

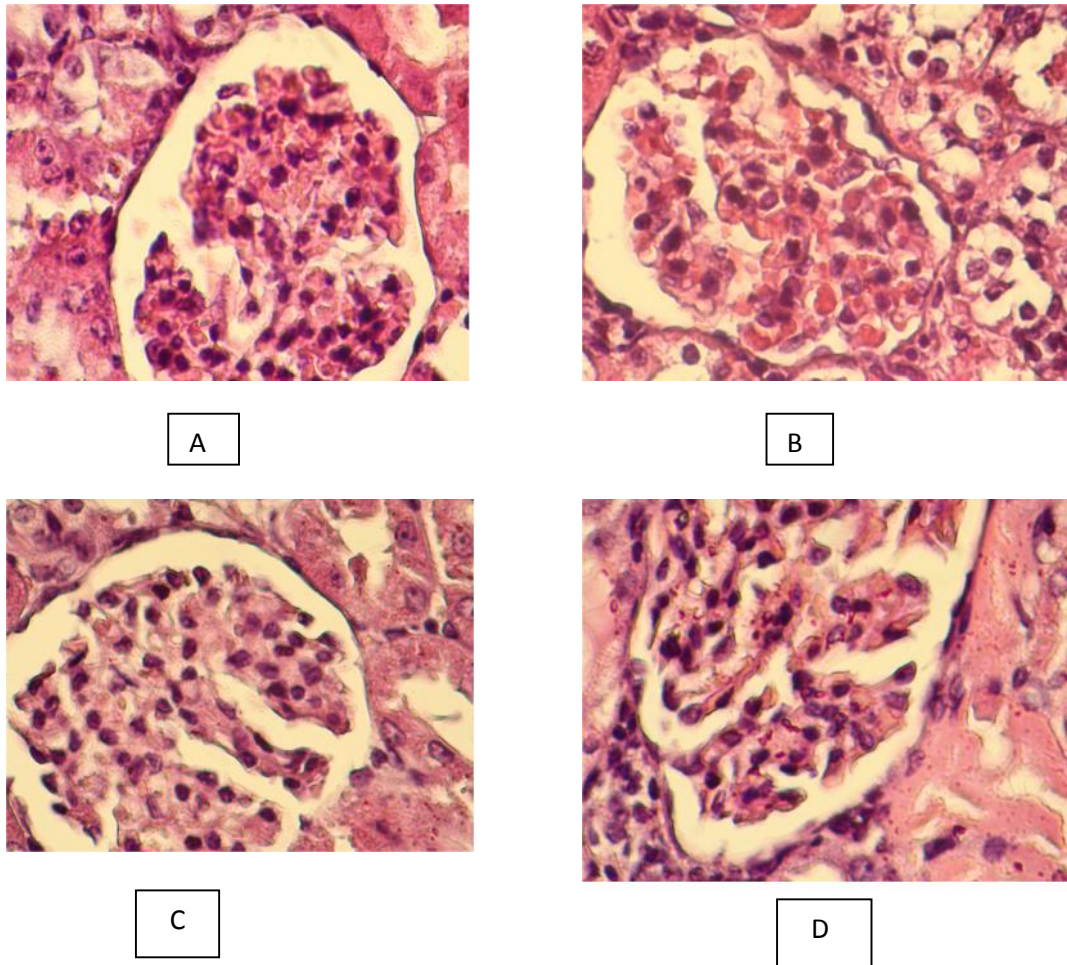


Figure 20 : Observation microscopique des coupes histologique des reins des rats

A: Témoin, B:Gentamicine (80 mg/kg); C:Extrait ; D:Gentamicine+Extrait (×400).

II- Discussion

La gentamicine (GM) est un aminoglycoside, utilisée pour traiter les infections Gram-négative et certaines espèces des bactéries Gram-positive. L'activité bactéricide de la gentamicine repose sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par liaison aux ribosomes. Il est considéré comme l'un des agents préférés dans le traitement d'une variété de situations cliniques en raison de son efficacité et de son faible coût (Moules et al., 2004).

L'effet secondaire majeur des aminosides est la néphrotoxicité, et la prévalence des lésions rénales au cours du traitement par ce médicament est d'environ 30 % malgré une surveillance médicamenteuse attentive. Des études récentes ont démontré que la toxicité rénale induite par le GM est liée à son accumulation sélective dans les cellules tubulaires proximales, environ 5 à 50 fois plus élevé que les taux plasmatiques. Les mécanismes sous-jacents à la néphropathie à médiation GM ne sont pas complètement compris. Cependant, des études ont montré que l'administration de GM augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la lipoperoxydation rénale et synthèse d'oxyde nitrique (NO). D'autre part, GM épuise les antioxydants protecteurs, comme le glutathion (GSH) et inhibe les activités des capteurs de radicaux libres enzymatiques, tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx) (Ghaznavi et al., 2017).

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

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

- Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez le rat de type *Wistar Albino*.
- Etude de l'effet néphroprotecteur et antioxydant de l'extrait brut d'*Ephedra alata* après 10 jours de traitement en association avec la gentamicine en mesurant l'activité de l'urée et la créatinine dans le sérum et le système de défense antioxydant MDA, GSH et GPx dans les reins.

Dans notre étude on a constaté que le traitement par la GM à une dose de (80 mg/kg) pendant 10 jours induit une néphrotoxicité caractérisée par l'élévation significative ($p < 0,01$; $p < 0,001$) de l'activité sérique de l'urée et de la créatinine respectivement qui sont des

marqueurs associées à une atteinte rénal. Nous avons constaté que nos résultats sont cohérents avec ceux apportés par (Lakshmi et al., 2009 ; Ehsania et al., 2017). l'élévation significative de l'urée et de la créatinine dans le groupe des rats traités avec la gentamicine représente un indicateur de la nécrose tubulaire sévère (Yoshikawa et al., 2006).

D'autre part plusieurs chercheurs (Atessahin et al., 2003; Nakajima et al., 1994) ont rapporté que les traitements avec GM produisent une néphrotoxicité, évidente par la réduction des fonctions rénales qui se caractérise par une augmentation du taux sérique de la créatinine et d'urée accompagnée d'une altération de la fonction glomérulaire (Karahane et al., 2005).

L'administration de l'extrait brut de la plante *Ephedra alata* aux rats traités par le GM a diminué la concentration plasmatique de l'urée et de la créatinine ces résultats peuvent être dus soit à l'activité antioxydante de la plante, soit à ces actions bénéfiques au niveau des reins.

Le stress oxydatif cellulaire rénal est produit souvent lors de l'apparition du déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants (Sung *et al.*, 2013) . La peroxydation lipidique est probablement le produit le plus largement considéré créé par les radicaux libres et qui est donc considéré comme un excellent biomarqueur du stress (Messaoudi *et al.*, 2009). Durant l'exposition des rats à la gentamicine, nos résultats révèlent que ce médicament a provoqué une augmentation très hautement significative ($p < 0,001$) du taux en MDA au niveau des reins ainsi qu'une diminution très hautement significative ($p < 0,001$) dans le taux de GSH et GP_x. Ces résultats sont cohérents avec ceux apportés par (Karahane et al., 2005 ; Jeyanthi et al., 2010). Par contre après un traitement de 10 jours par l'extrait de la plante *Ephedra alata* on remarque une baisse du taux du MDA et une augmentation du taux de GSH et GP_x rénal par rapport aux témoins traités par la gentamicine. Il a été constaté que le traitement avec certains extraits de plantes en même temps que la gentamicine dans le modèle animal augmente considérablement l'activité des enzymes antioxydantes dans les échantillons de rein (Yaman and Balikci 2010).

Les résultats de notre étude histologique montrent que le traitement des rats mâles par 80 mg/kg de la gentamicine provoque des changements morphologiques au niveau des reins . On observe une présence focale de de nécrose . En revanche le prétraitement avec la plante *Ephedra alata* a diminué les changements morphologiques provoqués par la gentamicine (80mg/kg) au niveau des reins.

Enfin, on peut dire que la néphrotoxicité induite par la gentamicine peut être associée au stress oxydatif, Selon notre étude, nous avons constaté que l'extrait de plante aidait à réduire les effets toxiques causés par la gentamicine en inhibant la formation de radicaux libres et en restaurant les systèmes de défense antioxydants.

Conclusion et perspectives

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont démontré l'augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène au cours des maladies rénales. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent clairement que la gentamicine induit chez le rat une néphrotoxicité caractérisée par l'augmentation de la créatininémie, de l'urémie, une augmentation significative des marqueurs du stress oxydant MDA et une diminution du système de défense antioxydant enzymatique (GPx, GSH et CAT) et non enzymatique.

L'ensemble de nos travaux a permis de souligner l'effet néphroprotecteur de l'administration de l'extrait brut d'*Ephedra alata* qui peuvent être dus à sa richesse en composés polyphénoliques.

Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le futur des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre de poursuivre cette étude par des analyses phytochimique et pharmacotoxicologique, plus approfondies afin de mieux déterminer les composés actifs responsables de ces activités et évaluer leur efficacité, leur innocuité et leur synergie potentielle.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet néphroprotecteur de l'extrait d'une plante médicinale *Ephedra alata* endémique à l'Algérie contre la toxicité induite par gentamicine chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Pour cela, 20 rats mâles *Albinos Wistar*, ont été répartis en 4 groupes de 5.

Le premier servant un témoin positif qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau distillée, le deuxième, a reçu l'eau physiologique (NaCl 0.9%) et l'extrait de plante de 100 mg/Kg, le troisième et traité par la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritonéale pendant 10 jours, le quatrième, traité par la combinaison entre l'extrait de la plante par gavage à une dose de 100mg/Kg plus la gentamicine par injection intrapéritonéale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période.

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

On a également observé que les résultats obtenus mettent en évidence une perturbation du potentiel détoxifiant exprimé par la diminution du taux de glutathion rénal chez les rats traités avec la gentamicine par rapport aux animaux témoins et prétraités. Ainsi une diminution de l'activité enzymatique de (GSH, GPX) chez les mêmes rats. Par ailleurs, la supplémentation de l'extrait de la plante pendant 10 jours à une dose journalière de 100 mg/kg a provoqué une diminution de la concentration sérique de l'urée, et de la créatinine chez les rats traités par la gentamicine. D'autre part, l'extrait de la plante a également entraîné une nette amélioration du statut antioxydant dans les reins.

En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait de la plante *Ephedra alata* a un effet bénéfique sur la néphrotoxicité provoquée par la gentamicine et du stress oxydant, en activant les enzymes antioxydantes et en diminuant la peroxydation lipidique au niveau rénale.

Mots clés : Gentamicine, néphrotoxicité, *Ephedra alata*

Abstract

The objective of our study is to evaluate the nephroprotective effect of the *Ephedra alata* extract of Algerian endemic medicinal plant against gentamicin-induced toxicity in male *Wistar albino* strain rats. For this, 20 male albinos *wistar* rats were divided into 4 groups of 5 rats. The first used a witness who serving received daily gavage of distilled water , the second, received physiological saline (NaCl 0.9%) and plant extract 100 mg / kg, the third and treated with gentamicin at dose of 80 mg / kg / day by intraperitoneal injection for 10 days, the fourth treated with combination of extract of the plant by gavage at a dose of 100mg / kg plus gentamycin by IP injection at a dose of 80 mg / kg during the same period.

From the analysis of our results, there was a considerable increase in serum creatinine and urea levels in treated rats by gentamicin alone, but no change in these parameters in the control group. We also observed that the results obtained highlight disruption of the detoxifying potential expressed by the reduction in renal and hepatic glutathione in rats treated with gentamicin compared with control and pretreated animals. While, we observed a decrease in enzymatic activity of (GPX and GSH) in the same rats.

In addition, the supplementation of extract of the plant for 10 days at a daily dose of 100 mg / kg caused a decrease in the serum concentration of urea , and creatinine in rats treated with gentamicin. On the other hand, the extract of the plant also resulted in improvement in antioxidant status in the kidneys.

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

Key word :Gentamicine, nephrotoxicity, *Ephedra alata*

السمية الكلوية	طبية ايفيدرا الاتا	تقييم الفعالية البيولوجية	تهدف هذه
		<i>wister albinos</i> .	الجنتاميسين
5	4 (<i>Wister albinos</i>)	البيضاء	لهذا تقسيم
طريق	الفيزيولوجي 0,9% (كلوريد الصوديوم)يوميا	كشاهد حيث	والثانية
	الفيزيولوجي % 0,9 (كلوريد الصوديوم)		
10 أيام،	طريق	تاميسين	80 / / يوم
/ 80	طريق	100 /	مزيج
			الجنتاميسين
بالجنتاميسين	الغلوتاتيون	عليها	تحليل
الانزيمي غلوتاتيون بيروكسيداز وغلوتاتيون		الشواهد	ترونسفيراز عند
كبير تركيز	100 / يوميا	10 أيام	
		بالجنتاميسين.	الكرياتينين (
تركيز ()		كبير	جهة
بالجنتاميسين والاجهاد	السمية الكلوية	تأثير مفيد	النهاية هذه
الكليتين	الليبيدية		بتفعيل الانزيمات
			الكلمات المفتاحية : الجنتاميسين, السمية الكلوية , ايفيدرا الاتا.

Références

- Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany A. A , Mohamed G A.(2009).** Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Bio Pharma Bulle*, 32(1): 61-67.
- Akhlaghi M, Foshati S (2017).** Bioavailability and Metabolism of Flavonoids: A Review. *Int J Nutr Sci* ,2(4): 180-184.
- Ami D, Davidovi -Ami D ,Bešlo D , Trinajsti N (2003).** Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids.*Croatica Chemica Acta*, 76 (1): 55 – 61.
- Anderson ME (1998).**Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. *Chem Biol Interact*,111-112 ,1–14 .
- Bacchettab J, Auffretb M, Cochate CP (2020).** Nephrotoxicite in pédiatre. *Journal de pédiatre de puériculture*, 33 :268-278
- Balakumar P, Chakkarwar VA, Kumar V, Jain A. Reddy J, Smigh M (2009).** Experimental models for nephropathy. *Journal of renin-angiotension-aldosterone system*, 9(4) :189-95
- Balakumara P, Rohillab A, Thangathirupathia A (2010).**Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it, 179–186.
- Banjarnahor S D S, Artanti N (2015).** Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia*, 23(4): 239.
- Begon E , Laurentie S (2021).** gentamicine et insuffisance rénale:quel est votre avis ? . Anses _ ANMV. Département pharmacovigilance .Fougères Cedex ,70611- 35306.
- Bellakhdar J (1997).** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Paris - Rabat. Ibis Press - Eds Le Fennec, 764.
- Bouccara ES (2015).** La diététique de l'insuffisance rénale chronique. Thèse de doctorat de l'université de Nantes, 12-14
- Bouzabata A , Yaviz M (2019).** Médecine traditionnelle et ethnopharmacologie en Algérie : de l'histoire à la modernité .OMS 1976 , *Ethnopharmacologie*, 62: 86- 92 .
- Bouزيد A, Chadli R, Bouزيد K (2017).** Étude entobotanique de la plante médicinale arbustus unedo L dans la région de Sidi Bel Abbés en Algérie occidentale. *Phytothérapie*,15: 373-378
- Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina V, Tecce MF, Landriscina C (2002).** Antioxidant effect of hydroxytyrosol (DPE) and Mn²⁺ in liver of cadmium-intoxicated rats. *Comp Biochem Physiol Part C*,133: 625–32.
- Chira K ,Such J, Saucier C, Teissèdre L (2008).** Les polyphénols du raisin. Ed : Springer ,6: 75-82.
- Claes P J, Busson R, Vanderhaeghe H (1984).** Determination of the component ratio of commercial gentamicins by high-performance liquid chromatography using pre-column derivatization ,298: 445–457.

Crozier A (2003). Classification and biosynthesis of secondary plant products : an overview in plants " Diet and Health ". Ed.Goldberg , 27(48).

Crozier A (2003). Classification and biosynthesis of secondary plant products: an overview. In Plants" Diet and Health". Ed. Goldberg, 27- 48.

Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, De Paola R, Britti D (2002). A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol ,450: 67–76.

Ehsania V, Amirteimmourya M, Taghipourb Z, Shamsizadeha A C, Bazmandegana G C, Rahnamad A, khajehasanie F, Fatimia I C (2017).projective effect of hydroalcoholic extraction of pistacia Vera against gentamicine -induced nephrotoxicity in rats. Renal FAILURE, 39(1): 519-525

Escudier B , Méjean A (2009). Dialogue Médecin - Malade, mieux comprendre le cancer des reins. Quelle sont les fonctions des reins.

Ezaitouni F, Rhou H, Benamar L, Ouzeddoun N, Bayahya R, Balafrej L (1999). Rien et aminosides. Médecine du Maghreb, 77 :11-15

Feuillerat J p , Fillastre J P , Florit J ,Freda Ph ,B grout , Brunfeld j p ,Haquet S (2019). l'infirmier (e) en néphrologie, clinique pratique et évaluation de la qualité des soins - insuffisance rénale aiguë.

Fukushima K (2004). Bioactivity of Ephedra: Integrating cytotoxicity assessment with real-time biosensing. MSc thesis. University of Maryland.

Ghedira K (2005). Les flavonoides= structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Phytotherapis, 3 :162-169

Ghedira k (2005). Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques , rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Phytothérapie, 3(04): 162-169.

Godin – Ribuot D (2012). La filtration glomérulaire et sa régulation. 3-2 physiologie rénal. Université Joseph Fourier de Grenoble. (PDF(PP))

Groulamhousen CRY (2016). Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L défini par les recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits da santé. Thèse de doctorat de l'université de Bordeaux U.F.R des sciences médicales, 8-9

Han X H ,Hong S S ,Hwang J S, Lee M K ,Hwang B Y ,Ro J S (2007). Monoamine oxidase inhibitory components from Cayratia japonica. Archives Pharmacal Research, 30: 07-13.

Jambon B , Zaoui (2005). Insuffisance rénale aiguë. Corpus médicale faculté de médecine de Grenoble

Jaradat N, Hussen F, Al Ali A (2015). Praliminary phytochemical Screening, Quantitative Estimation of Total Flavonoides, Total phénols and Antioxi-dant Activité of Ephedra alata Decne. J Mater Environ Sci, 6(6): 1771-1778

Jiang H ,Sha S H, Schacht J (2006). Kanamycin alters cytoplasmic and nuclear phosphoinositide signaling in the organ of corti in vivo. J. Neurochem , 99: 269-276.

Karahan A, Ates S, Ahin A S, Yilmaz B A O C, Eribas I C F, Sakin A (2005). Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*, 215:198-204

Karlousky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoben DJ (1994). Postantibiotic in pseudomonas aeruginosa following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *Journal of Antimicrobial chemotherapy*, 33(5) :937-42

Kelly BS, Antholine WE, Griffith OW (2002). Escherichia coli γ -glutamylcysteine synthetase: two active site metal ions affect substrate and inhibitor binding. *J Biol Chem*, 277: 50-8.

Kévin D (2014). Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Angers.

Kumar S , Pandey A K (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 1-16.

Lakshmi BVS , Neelima N, Kasthuri N, Umarani V, Sudhakar M (2009). Effet protecteur de *Bauhinia purpurea* sur la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez le rat. *Indien J Pharm Sci*; 71(5) : 551-554.

Lesniak W, Harris W R ,Kravitz J Y ,Schacht J, Pecoraro V L (2003). Solution chemistry of copper(ii)-gentamicin complexes: Relevance to metal-related aminoglycoside toxicity. *Inorg. Chem* , 42: 1420-1429.

Lesniak W, Pecoraro V L , Schacht J (2005). Ternary complexes of gentamicin with iron and lipid catalyze formation of reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicology*, 18: 357-364.

Li S, Yan T, Yang JQ, Oberley TD, Oberley LW (2000). The role of cellular glutathione peroxidase redox regulation in the suppression of tumor cell growth by manganese superoxide dismutase. *Cancer Res*

Lodhi S ,Weiner N D ,Schacht J (1979). Interactions of neomycin with monomolecular films of polyphosphoinositides and other lipids. *Biochim. Biophys. Acta*, 557: 1-8.

Lopez-Novoaj M, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez Hernandez FJ (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity : an integrative point of view. *Kidney Int* , 79(1) :33-45

Lord A ,Ménard C(2002). La néphrotoxicité médicamenteuse. *Le médecin du Québec*, (37).

Lord A, Menard (2002). La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter des dégâts ? . *Le médecin de Québec*, 37(6)

Lyszysks (2014)- Les médicaments néphrotoxiques déliorés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients. Thèse de doctorat de l'université de LORRAINE, 4-10

Ma Y R, Zhou Y, Huang J, Qin H Y, Sang X A (2018). The urinary excretion of metformin , cetizoxime and ofloxacin on high serum creatinine rats: van creatinine predict renal tubular elimination?. *Life Sciences*, 196: 11-117

Manach C, Scalbert A, Morand C , Remesty C ,Jimenez L (2004). Polyphenols: Sources and bioavailability. *Amj chin Nutr*, 79 (5): 727-747.

Marquet P (2004). Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris : El sevier, 51-61

Moulin B, Peraldi MN (2012). Néphrologie. Collège universitaire des enseignants de néphrologie 5 eme,

Navin jaipaul A, Logan C, Zuppan A , Pi Zhang A (2019). Rare and unusual clinicopathologic presentation of renal AL amyloidosis. Journal of the royal society of médecine ouvert, 7(5) : 2054270416640-52

Navin jaipaul A, Logan C, Zuppan A , Pi Zhang A (2019). Rare and unusual clinicopathologic presentation of renal AL amyloidosis. journal of the royal society of médecine ouvert, 7(5) : 2054270416640-52

Nijveldt R J ,Van Nood E , van Hoorn D E , Boelens P G ,van Norren K., van P A (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. The American Journal of Clinical Nutrition, 74(4): 418–425.

Pallet N , Rabant M , Snanoudj R (2011). Néphrologie .La collection des conférenciers dirigée par F. Lamazou , insuffisance rénale aiguë - Anurie , Évaluation de la créatinine, 252 - 310 .

Pallet N, Rabant M, Snanoudj R (2011). ARDTAN-INTERNAT6Bases d'anatomie pathologique microscopique rénale.

Panche A N, Diwan A D, Chandra S R (2016). Flavonoids: an overview. Journal of nutritional Science ,5.

Pilon JF (2014). Sécrétion tubulaire – Définition. Le journal des femmes santé.

Priuska E M, Schacht J (1995). Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron-gentamicin complex. Biochem. Pharmacol, 50: 1749-1752.

Reliene R, Schiestl RH (2006). Glutathione depletion by buthionine sulfoximine induces DNA deletions in mice ,27: 240–244.

Rouas C (2010). Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition a L'uranium appauvri sur le système de detoxification in vivo et in vitro. Thèse de doctorat de FACULTE DE PHARMACIE DE CHAIENAY-MALABRY. Université de Paris XI pour l'obtention du grade DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Rougier F, Corvaisier S, Ducher M, Claude D, Jelliffe RN, Maire P (2003). Un modèle PK/PD de la néphrotoxicité des aminoglycosides, 51(4) :234-236

RUBEN A G, GUY J P , GERT A V, Viviane M P, DIRK E P, ETIENNE J N, LAURENT GU, MARIE-BEATRICE C, PAUL M, PAUL M T, MARC E D B (1984). Recovery of cortical phospholipidosis and necrosis after acute gentamicin loading in rats. Kidney International, 26: 838—847.

Saffidine K (2015). Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de carthamus caeruleus et de plantago major. Thèse de doctorat de l'université Ferhat Abbas Sétif.

Schortgen F (2005). Néphrotoxicité et médicaments Drugs and rénal toxicity, 14 :436-441

Sharma B, Viswanath G, Salunke R, Roy P (2008). Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chemistry*, 110(3): 697–705.

Tabuti T R S, Lye K A, Dhillon S S (2003). Traditional herbal drugs of Bulamogi. Uganda: plants, use and administration. *J Ethnopharmacol*, 88: 19-44

Taulan M (2004). Analyse de la transcription rénale murine dans des conditions d'exposition aiguë et chronique à l'uranium. Thèse de doctorat de l'université Montpellier, 44 :30-32

Trawale JM (2011). Physiologie rénale – Thèse de doctorat de l'université de LORRAINE, 5-6

Wagman GH (1980). Antibiotics from micromonospora. *Animal Reviews Microbiology*, 34(1) :537-58

Walker P D, Barri Y, Shah S V (1999). Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity, 433–442

Wang J, Van De Water T R, Bonny C R F, Puel J L, Zine A A (2003). peptide inhibitor of c-jun n-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss, 23: 8596-8607.

Wang T, yang Li Q, Shun Bi K (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* ,13(1): 12–23.

Wiegus clément (2013). L'éducation thérapeutique du patient hémodialyse : Mise en place à l'hôpital de Mont-Sain-Martin. Thèse de doctorat de l'université de LORRAINE, 5-6

Wu WC, Bhavsar JH, Aziz GF, Sadaniantz A (2004). An overview of stress echocardiography in the study of patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*,21: 467.

Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U (2006). Blockade of cjun-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res*.163: 71-81.

Zimmer-Rapush S, Amet S, Janus N, Diray G, Launay-vacher V (2013). Néphrotoxicité des médicaments Drug – induced nephro toxicology. *Reoue Fram cophone des laboratoires*, 455 :75-82

NometPrénom: - NEMDILI Ismahane
- GHOUL Hiba
- FOUGHALI Doha Malak El Rahmene

DATE DE SOUTENANCE: 19/09/2021

TITRE: L'effet protecteur de la plante *Ephedra alata* (Alenda) vis-à-vis de la néphrotoxicité induit par la gentamicine

NATURE DU DIPLÔME: Master En Biologie Animale

Option: Toxicologie

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet néphroprotecteur de l'extrait d'une plante médicinale *Ephedra alata* endémique à l'Algérie contre la toxicité induite par la gentamicine chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Pour cela, 20 rats mâles *Albinos Wistar*, ont été répartis en 4 groupes de 5.

Le premier servant un témoin positif qui a reçu quotidiennement par gavage de l'eau distillée, le deuxième, a reçu l'eau physiologique (NaCl 0.9%) et l'extrait de plante de 100 mg/Kg, le troisième et traité par la gentamicine d'une dose de 80 mg/Kg/jours par injection intrapéritonéale pendant 10 jours, le quatrième, traité par la combinaison entre l'extrait de la plante par gavage à une dose de 100mg/Kg plus la gentamicine par injection intrapéritonéale à une dose de 80 mg/Kg pendant la même période.

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

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

Mots clés : Gentamicine, *Ephedra alata*, néphrotoxicité .