



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 Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département :** Biochimie et biologie moléculaire et cellulaire

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

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

**Filière :** Sciences Biologiques / Biotechnologies / Écologie et Environnement

**Spécialité :** Physiologie cellulaire et physiopathologie

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

**Intitulé :**

---

**ETUDE DES EFFETS PROTECTEURS DES PROBIOTIQUES SUR LES  
CHANGEMENTS BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES SUITE AU  
TRAITEMENT ANTI BACILLAIRE**

---

**Présenté par :** Benseddik Mohamed taher

**Le :** 21/06/2024

Laabidi Nour ell houda

Benkouachi Riheb

**Jury d'évaluation :**

**Président:** DALICHAUCHE Imene (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** BENHIZIA Selma (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur(s):** DAHMANI Dahbia Ines (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire  
2024 - 2025**

## *Remerciements*

*Nos remerciements s'adressent en tout premier lieu à Dieu, Le Tout-Puissant, qui nous a accordé la santé, la persévérance et la force nécessaires pour mener à bien nos études ainsi que ce projet, dans de bonnes conditions et dans les délais impartis.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Madame BENHIZIA Selma**, Maître de Conférences à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour avoir dirigé ce travail avec patience, rigueur et bienveillance. Ses remarques constructives, ses conseils avisés et son accompagnement constant ont largement contribué à l'aboutissement de cette étude.*

*Nous remercions chaleureusement **professeur ROUABAH Leila**, Présidente d'honneur du jury, pour l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail. Sa présence symbolise pour nous un véritable honneur et une grande fierté.*

*Nous exprimons également nos sincères remerciements à **Madame DALICHAOUCHE Imène**, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (Université Frères Mentouri Constantine 1), pour avoir accepté de présider le jury. Nous lui témoignons notre profond respect et notre haute considération.*

*Nos remerciements vont aussi à **Madame DAHMANI Dahbia Ines** Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (Université Frères Mentouri Constantine 1) pour ses précieux conseils et son aide inestimable. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et notre gratitude pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail.*

*Enfin, nous adressons nos remerciements à l'ensemble des enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours universitaire, ainsi qu'à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet.*

# SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste des photos	
Liste des tableaux	
Liste des Abréviation	
INTRODUCTION	01
<b>Etude Bibliographique</b>	
<b>Chapitre 01 : Données générales sur La tuberculose et son traitement</b>	
1. Etiologie et épidémiologie de la tuberculose	03
1.1 Définition de la tuberculose	03
1.2 Transmission	04
1.3 Facteurs de risques	05
1.4 Impact mondial	05
2. Physiopathologie	06
2.1 Réponse immunitaire innée	06
2.2 Réponse immunitaire adaptative	07
3. Traitement de la tuberculose	08
3.1 Objectifs du traitement antituberculeux	08
3.2 Les médicaments antituberculeux	08
3.2.1 Isoniazide (INH)	08
3.2.2 Rifampicine	10
3.3 Association isoniazide_rifampicine	12
3.3.1. Les avantages thérapeutiques	12
4 Effets secondaires du traitement antibacillaire	12
4.1 Effets biochimiques	12
4.2 Perturbation des électrolytes et du métabolisme des acides nucléiques	14
4.3 Stress oxydatif et effets antioxydants	14
4.4 Effets hématologiques	15
4.4.1. Hémato toxicité de l'isoniazide et la rifampicine	15
5 Anomalies sanguines induites par le traitement	15
<b>Chapitre 02 : Données générales sur les profils hématologiques,</b>	

<b>biochimiques et ioniques du lapin</b>	
1 Les paramètres hématologiques	17
1.1 Globules rouges ou érythrocytes	17
1.2 L'hémoglobine	18
1.3 L'hématocrite	19
1.4 Globules blancs ou leucocytes	19
1.4.1 Les mononucléaires ou agranulocytes	20
1.4.2 Les polynucléaires ou granulocytes	21
1.5 Les thrombocytes	22
1.5.1 Hémogramme ou numération formule sanguine	22
1.5.2 Approches analytiques	23
2 Les paramètres biochimiques	25
2.1 Les protéines totales	25
2.2 L'albumine	26
2.3 Les triglycérides	27
2.4 Le cholestérol total	27
2.5 Urée	28
2.6 La créatinine	29
2.7L'ALAT	29
2.8L'ASAT	30
2.9 GGT	31
2.10 La bilirubine	
<b>Chapitre 03 : Données générales sur les probiotiques</b>	
1. Rappel sur le microbiote intestinal	33
1.1 Définition du microbiote	33
1.2 Composition du microbiote	33
1.3 Dysbiose	35
2 Les probiotiques	36
2.1 Définition des probiotiques	36
2.2 Historique et évolution des recherches sur les probiotiques	36
2.3Les microorganismes probiotiques	37
2.4 Mécanismes d'action des probiotiques	37
2.4.1 Renforcement de la barrière épithéliale	37

2.4.2 Production de substances antimicrobiennes	38
2.4.3 Exclusion compétitive des microorganismes pathogènes	39
2.4.4 Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale	40
2.5 Critères de sélection des probiotiques	40
2.6 Effets secondaires	41
3 Effets des probiotiques sur les paramètres biochimiques	44
3.1 Lipides sanguins	44
3.2 Glycémie et résistance à l'insuline	44
3.3 Enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP)	44
4 Effets des probiotiques sur les paramètres hématologiques	45
4.1. Hémoglobine	45
4.2 Globules blancs (leucocytes, lymphocytes)	45
4.3 Plaquettes (agrégation plaquettaire)	46
<b>Etude expérimentale</b>	
<b>Problématique et objectifs</b>	47
<b>1 Matériel et méthode</b>	48
1.1 Modèle animal	48
1.2 Préparation des médicaments	49
1.3 Préparation des Probiotiques	49
1.4 Protocole expérimental	50
1.5 Échantillonnage de sang	51
1.6 Analyses biochimiques	51
1.7 Analyses hématologiques	53
1.8 Analyse statistiques	55
<b>Résultats et discussion</b>	56
1 Résultats et discussion d'analyses biochimiques	56
1.1 Variation des bio-marqueurs de la fonction hépatique (PAL, ALAT, ASAT,GGT, Bilirubine)	57
1.2 Variation des taux plasmatique du cholestérol et triglycérides	63
1.3 Variation des taux plasmatique de l'albumine et des protéines totales	64
1.4 Variation des marqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine)	66
2 Résultats et discussion d'analyses hématologique	68

2.1 Variation des globules rouges et des indices érythrocutaires	68
2.2 Variation des plaquettes sanguines	72
2.3 Variation de lignée blanche	73
2.4. Variation des lymphocytes	74
2.5 Variation des monocytes	76
2.6 Variation des granulocytes	76
<b>Conclusion</b>	78
<b>Références Bibliographiques</b>	

## LISTES DE FIGURES

**Figure 01 :** Un cadavre présentant une scoliose marquée.

**Figure 02:** Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l'émission de gouttelettes de Flügge par un malade tuberculeux bacillifère.

**Figure 03:** Tendence mondiale des notifications de cas de personnes nouvellement diagnostiqués par la tuberculose entre 2010 et 2022.

**Figure 04 :** Schéma du mécanisme d'action de l'INH.

**Figure 05 :** métabolisme de l'isoniazide.

**Figure 06 :** formule topologique de la molécule de rifampicine.

**Figure 08 :** Représentation de la dysbiose.

**Figure 09 :** Substances antibactériennes produites par les bactéries lactiques.

**Figure 10 :** Mécanismes d'action des prébiotiques et des probiotiques.

**Figure 11 :** variation plasmatique de la phosphatase alcaline.

**Figure 12 :** variation plasmatique de la Gamma-Glutamyl Transférase

**Figure 13 :** variation plasmatique de l'ALAT.

**Figure 14 :** variation plasmatique de l'ASAT.

**Figure 15 :** variation plasmatique de la bilirubine.

**Figure 16 :** variation plasmatique des triglycérides.

**Figure 18 :** variation plasmatique des protéines totales.

**Figure 19 :** variation hématologique des globules rouges.

**Figure 20 :** variation hématologique de l'hémoglobine.

**Figure 21 :** variation hématologique de l'hématocrite.

**Figure 22 :** variation hématologique de la VGM.

**Figure 23 :** variation hématologique de la CCMH.

**Figure 24 :** variation hématologique des plaquettes.



## LISTES DE FIGURES

**Figure 25** : variation hématologique des globules blancs.

**Figure 26** : variation hématologique des lymphocytes.

**Figure 26** : variation hématologique des monocytes.

**Figure 27** : variation hématologique des granulocytes.

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 01</b> : Les constantes hématologiques usuelles chez le lapin.	24
<b>Tableau 02</b> : Les constantes biochimiques usuelles chez le lapin.	32
<b>Tableau 03</b> : Micro-organismes probiotique les plus importants à usage humain.	37
<b>Tableau 04</b> : Tableau récapitulatif des différents critères de sélection des probiotiques .	41
<b>Tableau 05</b> : Protocole expérimentale	50
<b>Tableau 06</b> : Tableau récapitulatif des paramètres biochimiques étudiée accompagnée de leurs méthodes de dosage, principe et longueur d'onde.	52
<b>Tableau 07</b> : Tableau récapitulatif des paramètres hématologiques étudiée accompagnée de leurs méthodes de dénombrements.	53
<b>Tableau 08</b> : Moyenne et écart-type des enzymes hépatiques et la bilirubine.	56
<b>Tableau 09</b> : Moyenne et écart-type de certains paramètres biochimiques	56
<b>Tableau 10</b> : Moyenne et écart-type des cellules de la ligne rouge et des plaquettes	68
<b>Tableau 11</b> : Moyenne et écart-type des cellules de la lignée blanche	73

## Liste des Abréviations

**AC** : Acide

**ALAT** : Alanine Aminotransférase (GPT)

**ALB** : Albumine

**ASAT** : Aspartate Aminotransférase (GOT)

**BIL** : Bilirubine totale

**BILD** : Bilirubine directe (conjuguée)

**BILI** : Bilirubine indirecte (non conjuguée)

**BCG** : Bacille de Calmette-Guérin

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**CHOL** : Cholestérol total

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

**CRÉAT** : Créatinine

**EDTA** : Acide éthylène-diamine-tétraacétique (anticoagulant)

**E. coli** : Escherichia coli

**fL** : Femtolitre

**FOS** : Fructo-oligosaccharides

**GB** : Globules blancs

**Gb** : Globules blancs

**GC** : guanine-cytosine

**GGT** : Gamma Glutamyl Transférase

**GOS** : Galacto-oligosaccharides

**GR** : Globules rouges

**Hb** : Hémoglobine

**HbA1c** : hémoglobine glyquée A1c

**HDL** : Lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein)

**Ht** : Hématocrite

**IFN- $\gamma$**  : interféron- $\gamma$

**IL-1 $\beta$**  : l'interleukine-1 $\beta$

**IL-12** : l'interleukine-12

**INH** : isoniazide

**L** : Litre

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein)

**LPS** : lipopolysaccharides

**mg/dL** : Milligramme par décilitre

**mmol/L** : Millimole par litre

**NAT2** : N-acétyltransférase

**NO** : Monoxyde d'azote

**O<sub>2</sub>** : Dioxygène

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**PAL** : Phosphatase Alcaline

**pg** : Picogramme

**PLQ** : Plaquettes

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**PKC** : protéine kinase C

**PT** : Protéines totales

**%** : Pourcentage

**Rétic.** : Réticulocytes

**RIF** : rifampicine

**T** : Tonne

**TCA** : Temps de céphaline activée

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**Th** : T helper

**TLK** : Les Récepteurs Toll-Like (corrigé de TLR)

**TMF** : transplantation de microbiote fécal

**TNF- $\alpha$**  : tumor necrosis factor- $\alpha$

**TP** : Temps de prothrombine

**TP** : tuberculose pulmonaire

**$\mu$ L** : Microlitre

**$\mu$ m** : Micromètre

**URÉE** : Urée

**VGM** : Volume globulaire moyen

**VLDL** : Lipoprotéines de très basse densité (Very Low Density Lipoprotein)

## Résumé

La chimiothérapie antituberculeuse, bien qu'efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*, est souvent associée à des effets secondaires importants, notamment une hépatotoxicité, une néphrotoxicité et une hématotoxicité. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet protecteur des probiotiques contre les perturbations biochimiques et hématologiques induites par un traitement antituberculeux chez le lapin.

L'étude a été menée sur quatre groupes de lapins : un groupe témoin sain, un groupe traité par antituberculeux (RI), un groupe recevant uniquement des probiotiques (P), et un groupe recevant les deux traitements (PRI). Les paramètres évalués comprenaient des marqueurs de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), rénale (créatinine, urée), protéique (albumine, protéines totales), lipidique (cholestérol, triglycérides) et hématologique (globules rouges, hémoglobine, hématocrite, VGM, CCMH, leucocytes et plaquettes).

Les résultats ont montré que le traitement antituberculeux (groupe RI) induit des altérations biochimiques importantes, notamment une diminution significative des protéines totales et de l'albumine, ainsi qu'une élévation marquée des triglycérides, du cholestérol, de l'urée, de la créatinine, de la PAL, de la GGT et de la bilirubine. L'ASAT est diminuée et l'ALAT légèrement augmentée, indiquant une atteinte hépatique. Les probiotiques seuls (groupe P) n'ont montré aucun effet toxique. Leur co-administration avec les antituberculeux (groupe PRI) a permis une amélioration significative, mais partielle, des paramètres biochimiques et une normalisation des paramètres hématologiques.

Ces résultats suggèrent que les probiotiques pourraient constituer une stratégie adjuvante prometteuse pour atténuer les effets indésirables des antituberculeux et améliorer la tolérance au traitement.

**Mots clés :** Paramètres biochimiques, paramètres hématologiques, probiotiques, traitement antibacillaire

## Abstract

Antitubercular chemotherapy, although effective against *Mycobacterium tuberculosis*, is often associated with significant side effects, including hepatotoxicity, nephrotoxicity, and hematotoxicity. The aim of this study was to evaluate the protective effect of probiotics against the biochemical and hematological disturbances induced by antitubercular treatment in rabbits.

The study was conducted on four groups of rabbits: a healthy control group, a group treated with antitubercular drugs (RI), a group receiving only probiotics (P), and a group receiving both probiotics and antitubercular drugs (PRI). The evaluated parameters included liver function markers (AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin), kidney function markers (creatinine, urea), protein profile (albumin, total proteins), lipid profile (cholesterol, triglycerides), and hematological parameters (red blood cells, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, white blood cells, and platelets).

The results showed that antitubercular treatment (RI group) induced significant biochemical disturbances, including decreased total proteins and albumin, and elevated triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, ALP, GGT, and bilirubin. AST levels were reduced, while ALT was slightly increased, indicating liver damage. Probiotics alone (P group) did not cause any toxic effects. Their co-administration with antitubercular drugs (PRI group) led to a significant, though partial, improvement in biochemical parameters and normalization of hematological values.

These findings suggest that probiotics may represent a promising adjuvant strategy to mitigate the adverse effects of antitubercular drugs and improve treatment tolerance.

**Keywords:** *Biochemical parameters, hematological parameters, probiotics, antibacillary treatment*

## الملخص

تُعدّ المعالجة الكيميائية المضادة للسّل فعّالة ضد *Mycobacterium tuberculosis*، لكنها غالبًا ما ترتبط بآثار جانبية خطيرة، تشمل السمية الكبدية والكلى والدموية. يهدف هذا العمل إلى تقييم التأثير الوقائي للبروبيوتيك ضد الاضطرابات البيوكيميائية والدموية الناتجة عن العلاج المضاد للسّل لدى الأرانب.

تم إجراء الدراسة على أربعة مجموعات من الأرانب: مجموعة ضابطة سليمة، مجموعة عُولجت بالأدوية المضادة للسّل (RI)، مجموعة تلقت البروبيوتيك فقط (P)، ومجموعة تلقت كلاً من البروبيوتيك والأدوية المضادة للسّل (PRI). وشملت المعايير المدروسة مؤشرات وظائف الكبد (ASAT، ALAT، PAL، GGT، البيليروبين، ووظائف الكلى (الكرياتينين، اليوريا)، والبروتينات (الألبومين، البروتينات الكلية)، والدهون (الكوليسترول، الدهون الثلاثية)، إضافة إلى المعايير الدموية (كريات الدم الحمراء، الهيموغلوبين، الهيماتوكريت، VGM، CCMH، الكريات البيضاء، الصفائح الدموية). أظهرت النتائج أن العلاج المضاد للسّل المجموعة RI تسبب في اضطرابات بيوكيميائية واضحة، شملت انخفاضاً في البروتينات الكلية والألبومين، وارتفاعاً في الدهون الثلاثية، الكوليسترول، اليوريا، الكرياتينين، PAL، GGT والبيليروبين. كما انخفضت نسبة ASAT وارتفعت ALAT بشكل طفيف، مما يشير إلى تلف كبدي. لم تُظهر البروبيوتيك وحدها المجموعة P أي تأثير سام، أما مشاركتها مع الأدوية المضادة للسّل المجموعة PRI فقد أدت إلى تحسن جزئي ملحوظ في المعايير البيوكيميائية، مع تحسن المعايير الدموية.

تشير هذه النتائج إلى أن البروبيوتيك قد تمثل استراتيجية مرافقة واعدة للتخفيف من الآثار الجانبية للعلاج المضاد للسّل وتحسين تحمّل المرضى له.

**الكلمات المفتاحية :** المعلمات البيوكيميائية، المعلمات الدموية، البروبيوتيك، العلاج المضاد للسّل



### Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne, elle peut être mortelle. Elle se transmet d'homme à homme ou de l'animal à l'homme (**Ait-Khaled et Enarson, 1999**).

Le docteur allemand Robert Koch a été le premier microbiologiste qui a signalé l'isolement réussi de l'agent causal de cette maladie, nommé un an plus tard *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Sur un plan épidémiologique, la tuberculose représente jusqu'à aujourd'hui un problème de santé publique pratiquement chez la majorité des pays en développement, en Afrique et en Asie par la haute contagiosité et dernièrement par sa résistance remarquable au médicament (**Boulaïbal et Chaulet, 2004 ; Behnas et Salem, 2018**). Elle demeure une priorité de santé publique mondiale, avec environ 10 millions de cas et 1,6 million de décès en 2021, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

La tuberculose est curable par un traitement anti bacillaire bien conduit, la stratégie thérapeutique est bien codifiée. L'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF) sont les deux principaux schémas thérapeutiques actuellement utilisés pour le traitement de la tuberculose pendant une période de 4 à 6 mois (**Zeinab, 2012**). Toutefois, ces médicaments sont bien connus pour leurs effets secondaires notables, notamment des altérations biochimiques (telles que la toxicité hépatique, le stress oxydatif) et hématologiques (comme l'anémie ou les perturbations du profil leucocytaire). Ces complications peuvent compromettre l'adhésion thérapeutique, aggraver l'état clinique des patients et, dans certains cas, conduire à l'interruption du traitement.

Face à ces enjeux, les probiotiques émergent comme une piste prometteuse. Ces micro-organismes vivants, reconnus pour leurs effets bénéfiques sur la santé, possèdent des propriétés anti-inflammatoires, immuno-modulatrices et antioxydantes. De plus, ils jouent un rôle central dans le maintien de l'équilibre du microbiote intestinal, souvent perturbé par les traitements antibiotiques prolongés. En restaurant cet équilibre et en modulant les réponses immunitaires, les probiotiques pourraient contribuer à atténuer les effets indésirables liés aux antituberculeux (**Bouaziz et al., 2021**).

Cependant, malgré cet intérêt croissant, peu d'études se sont penchées spécifiquement sur leur rôle dans la prévention ou l'atténuation des altérations biochimiques et hématologiques induites par les antituberculeux. L'absence de données approfondies sur ce

sujet souligne la nécessité de mener des recherches spécifiques, ce qui constitue le fondement du présent travail.

Ainsi, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet des probiotiques sur les altérations biochimiques et hématologiques induites par un traitement antituberculeux chez un modèle expérimental.

Ce manuscrit s'articule en deux parties,

-Une revue bibliographique divisée en trois chapitres, qui apportent des données générales sur le traitement anti tuberculeux, sur quelques paramètres hématologiques et biochimiques, et enfin des données sur l'utilisation des probiotiques dans la prévention de certains désordres biochimiques et hématologiques.

Une partie expérimentale qui décrit les matériels et méthodes utilisés lors de l'expérimentation, expose les résultats obtenus et la discussion de ces derniers avec des arguments statistiques soutenus par des travaux antérieurs, récents, réalisés de par le monde.

Ce travail est finalement clôturé par une conclusion générale, les travaux en perspectives seront également proposés.

# **Etude bibliographique**

## Données générales sur La tuberculose et son traitement

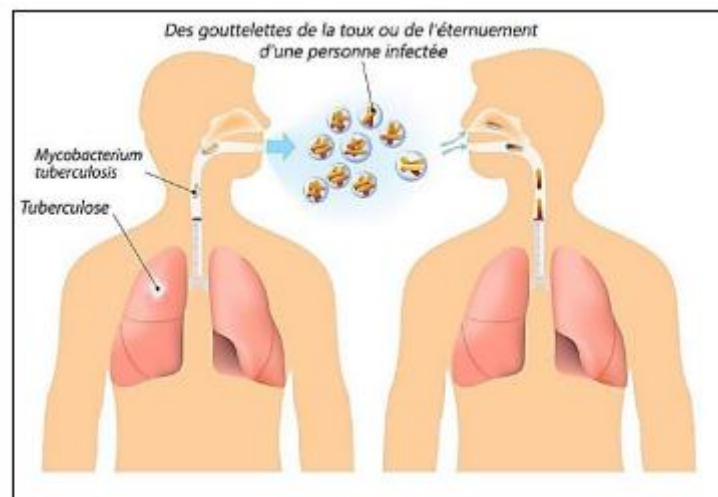
### 1. Etiologie et épidémiologie de la tuberculose

#### 1.1 Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie respiratoire causée par *Mycobacterium tuberculosis* appelé aussi bacille de Koch ou BK, figurant actuellement parmi les dix maladies les plus mortelles au monde. Elle est même la principale cause de décès parmi les maladies infectieuses (**Gioseffi et al.,2022**). La tuberculose affecte principalement les poumons, on parle alors de tuberculose pulmonaire. Lorsqu'elle touche d'autres tissus de l'organisme, on parle de tuberculose extra-pulmonaire.

#### 1.2. Transmission

La transmission du bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source de l'infection est un patient ayant une TB pulmonaire (TP) ou laryngée, qui expectore des bacilles. En toussant, en parlant ou en éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses. Elles peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures, selon l'environnement. La contamination se produit lors de l'inhalation des gouttelettes infectieuses (**Churchyard et al., 2017**).



**Figure 01:** Transmission du bacille tuberculeux par l'air via les gouttelettes expulsées par un malade (**HealthXchange, 2016**).

Il existe d'autres modes de transmission plus rares, comme par la peau ou les muqueuses, ou encore de la mère à l'enfant pendant la grossesse (tuberculose congénitale).

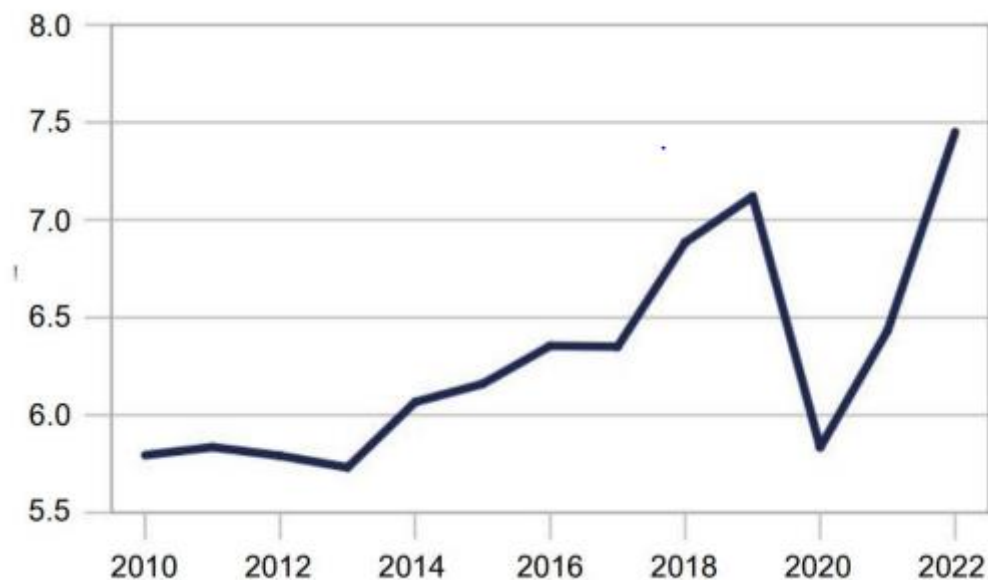
### 1.3. Facteurs de risques

- Infection à virus d'immunodéficience humaine (VIH).
- Migration des populations originaires de pays à fortes endémies tuberculeuses.
- Immunodépression autre que le VIH (Diabète, Cancer, Hémopathie maligne, corticothérapie) (Lonnroth et al., 2010).
- Tabagisme (Le tabac double le risque de développer la tuberculose ) (Sripa et al., 2007).
- Alcoolisme et usage de drogues (Lönnroth et al., 2008).

### 1.4. Impact mondial

La tuberculose demeure une menace majeure et persistante pour la santé publique mondiale, en raison de sa forte transmissibilité et de sa prévalence accrue chez les populations à faible niveau socio-économique ou immunodéprimées.

Selon l'OMS, le nombre de personnes chez qui la tuberculose a été diagnostiquée pour la première fois s'élevait à 7,5 millions en 2022 à l'échelle mondiale. Il s'agit du nombre le plus élevé depuis que l'OMS a commencé à surveiller la tuberculose dans le monde en 1995.



**Figure 02:** Évolution mondiale du nombre de nouveaux cas de tuberculose déclarés entre 2010 et 2022 (Khaled, 2024).

En 2023, la Région de l'OMS ayant enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose était celle de l'Asie du Sud-Est (45 % des nouveaux cas), suivie de la Région

africaine (24 %) et de la Région du Pacifique occidental (17 %). Environ 87 % des nouveaux cas de tuberculose sont survenus dans les 30 pays fortement touchés par la maladie, et plus des deux tiers du total mondial se trouvent au Bangladesh, en Chine, en Inde, en Indonésie, au Nigéria, au Pakistan, aux Philippines et en République démocratique du Congo (**Organization et Viney, 2024**).

## 2. Physiopathologie

Le développement de l'infection tuberculeuse dépend des réponses immunitaires innées et adaptatives au niveau du site de l'infection. Des réponses immunitaires insuffisantes peuvent aboutir à une maladie tuberculeuse (**Khaled, 2024**).

### 2.1. Réponse immunitaire innée :

La capacité du système immunitaire inné de reconnaître et de réagir aux micro-organismes étrangers est essentielle pour le contrôle des infections. Les Récepteurs Toll-Like (TLR) détectent la présence d'infection et induisent l'activation des réponses immunitaires innées inflammatoires et antimicrobiennes (**Schurz et al., 2015**). Le *Mycobacterium* infecte principalement les macrophages et contrôle leur action bactéricide pour créer un environnement propice à sa survie et à sa réplication (**Queval et al., 2017**).

Les cellules immunitaires innées répondent à l'infection par le *Mycobacterium* en produisant des cytokines pro-inflammatoires menant au recrutement des cellules immunitaires au site de l'infection. Les médiateurs impliqués dans la phagocytose des mycobactéries et l'induction de voies de signalisation déclenchent la production de cytokines inflammatoires tels que l'interleukine-12 (IL-12), le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (**Hossain et Norazmi, 2013**).

Les mycobactéries inhalées sont captées par des macrophages alvéolaires qui seront activés (**Ehlers et Schaible, 2013**).

Les macrophages activés produisent des intermédiaires réactifs d'azote (RNI) ainsi que des peptides antimicrobiens qui agissent comme la première ligne de défense pour limiter la réplication bactérienne (**Jamaati et al., 2017**). La mort du macrophage est essentielle pour que les mycobactéries s'échappent et infectent de nouvelles cellules (**Weiss et Schaible, 2015**).

### 2.2. Réponse immunitaire adaptative :

Le contrôle de l'infection tuberculeuse dépend de la stimulation de l'immunité cellulaire, qui implique des interactions étroites entre les réponses immunitaires innées et adaptatives. La reconnaissance des antigènes par des TLR et d'autres récepteurs exprimés sur les cellules dendritiques déclenchent leur activation qui conduit à l'initiation de réponses immunitaires adaptatives spécifiques aux antigènes. Les cellules dendritiques prennent les antigènes du *Mycobacterium* dans le poumon et migrent vers les ganglions lymphatiques drainants pour initier l'activation des lymphocytes T (Blomgran et Ernst, 2011). Pour l'initiation des réponses immunitaires adaptatives après la pénétration du *Mycobacterium* dans le poumon, il faut 7-9 jours pour que les antigènes soient transportés aux ganglions lymphatiques drainants et 6-10 jours de plus pour que les lymphocytes T antigène-spécifiques deviennent activés et migrent au site primaire de l'infection (Shaler et al., 2012). La réponse immunitaire type lymphocyte T peut rester inefficace à cause de la lenteur du développement du *Mycobacterium* (Yang et al., 2018). Pour le développement des réponses effectrices des cellules T, les antigènes bactériens doivent être présentés par les cellules dendritiques (CD) (Urdahl et al., 2011). La fonction des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> dans l'infection tuberculeuse est d'activer la mise à mort des bactéries par les phagocytes (Pennock et al., 2013). Le principal mécanisme effecteur de l'immunité cellulaire est l'activation de macrophages infectés par interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produit par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. La production d'IFN- $\gamma$  est réglemantée par IL-12, qui est libéré par les cellules dendritiques activées ainsi que par les macrophages (Schindler et al., 2001). IFN- $\gamma$  avec TNF- $\alpha$  active les mécanismes bactéricides des macrophages responsables du contrôle et de l'élimination des *Mycobacterium*. En outre, la destruction des macrophages infectés est effectuée par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxique. L'induction d'une réponse immunitaire cellulaire efficace est importante pour le contrôle du *Mycobacterium* à l'intérieur des lésions granulomateuses. Les macrophages sont les principales cellules immunitaires impliquées dans la formation et le contrôle du granulome et la réplication du *Mycobacterium*. Les macrophages infectés recrutent des macrophages non infectés et d'autres cellules immunitaires d'origine myéloïde et lymphoïde pour répondre à l'infection tuberculeuse.

### 3. Traitement de la tuberculose

#### 3.1. Objectifs du traitement antituberculeux

- ❖ La guérison pour les malades tuberculeux.
- ❖ Eviter les rechutes.

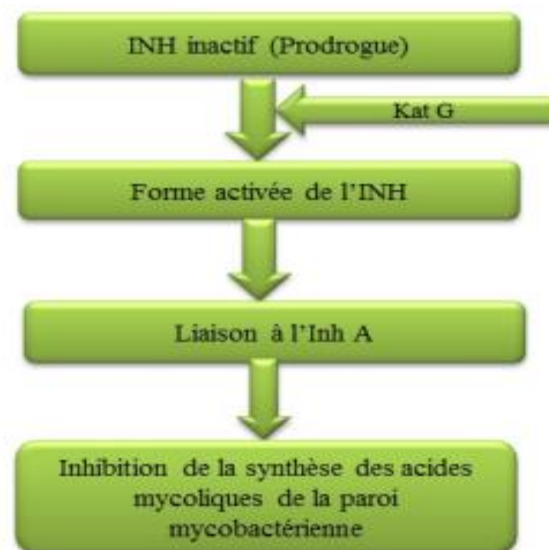
- ❖ Rompre la chaîne de transmission de la tuberculose dans la collectivité, en stérilisant les sources de l'infection et en empêchant l'émergence des souches résistantes aux antituberculeux (Khaled, 2024).

### 3.2. Les médicaments antituberculeux

#### 3.2.1. Isoniazide (INH)

##### ❖ Mécanisme d'action

L'isoniazide est un médicament antituberculeux majeur bactéricide, actif sur le complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) (El Bouazzi, 2020). C'est un promédicament activé par l'enzyme mycobactérienne KatG, qui exerce son effet bactéricide en fonction de la concentration, en inhibant la synthèse de l'acide mycolique. L'INH est métabolisé par la N-acétyltransférase 2, une enzyme hépatique. En fonction de l'ethnie, il y a des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides, mais sans répercussion sur l'efficacité de l'INH (Khaled, 2024) .



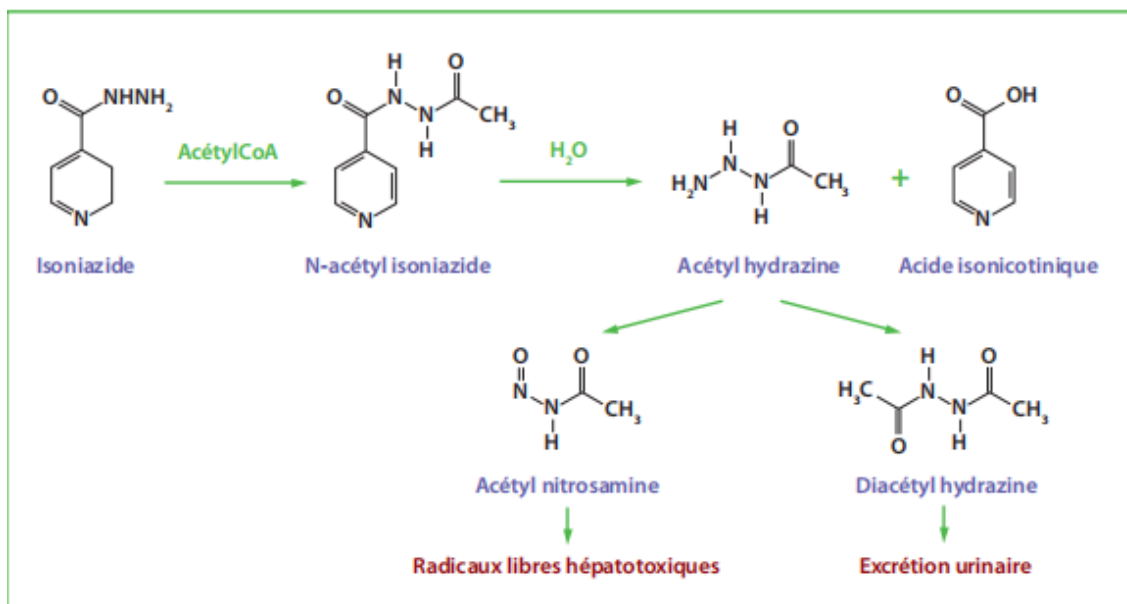
**Figure 03 :** Schéma du mécanisme d'action de l'INH (El Bouazzi, 2020) .

##### ❖ Pharmacocinétique et métabolisme

L'INH est rapidement absorbé après une administration orale à jeun ( $T_{max}$  = 1 à 2 heures). La prise alimentaire diminue l'absorption orale de l'INH, d'où l'intérêt d'administration à jeun. L'INH est faiblement lié aux protéines plasmatiques. La diffusion est large et rapide dans tout l'organisme, notamment dans le liquide pleural, le liquide d'ascite ou le liquide céphalo rachidien. Il franchit aussi la barrière placentaire et diffuse dans le lait



maternel. Le métabolisme de l'INH est hépatique et aboutit à des composés pour la plupart inactifs. La voie principale est l'acétylation, essentiellement hépatique et plus faiblement intestinale. La N-acétyltransférase (NAT2) catalyse la biodégradation de l'isoniazide pour former la N- acétylisoniazide. Ce dernier se métabolise en acide nicotinique et acétylhydrazine. Une série d'acétylations va être à l'origine de formations de métabolites actifs et toxiques pour les cellules hépatiques. Une faible partie de l'INH est transformée directement en hydrazine (métabolite impliqué dans l'hépatotoxicité). L'élimination se fait par voie urinaire (3/4 de la dose en 24 heures), d'où l'intérêt de l'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale (El Bouazzi, 2020).



**Figure 04 : métabolisme de l'isoniazide (Coudert et Rubat., 2017).**

#### ❖ Effets indésirables et toxicité

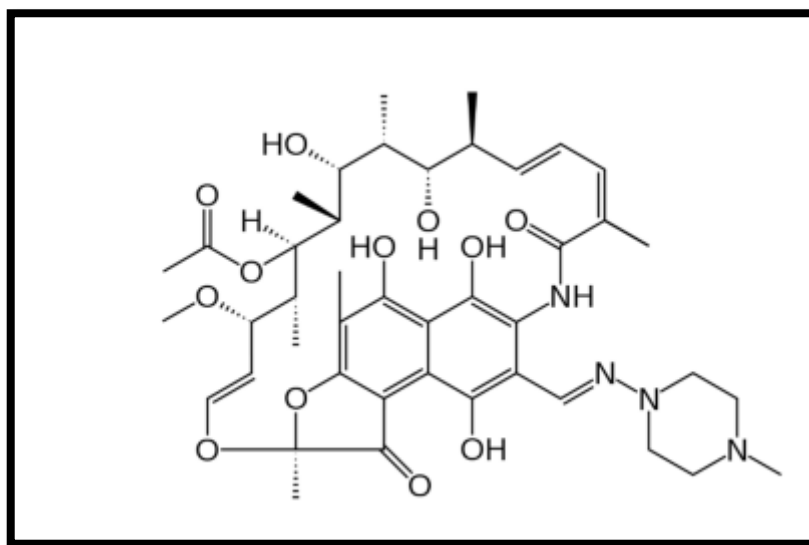
- Neuropathie périphérique par carence en vitamine B6 (Mmaallii, 2012) .
- Hématologiques (anémie, agranulocytose...) (Coudert et Rubat., 2017).
- Convulsion, pellagre, éruption cutanée (Mmaallii, 2012).

### 3.2.2. Rifampicine

#### ❖ Mécanisme d'action

La rifampicine est un antibiotique macrocyclique complexe semi-synthétique liposoluble de la famille des rifamycines. Elle se fixe spécifiquement à l'ARN polymérase

bactérienne. Elle entraîne un blocage de la transcription des ARN messagers en inhibant la formation de la liaison phosphodiester empêchant ainsi l'élongation de la molécule d'ARN. La modification du site de fixation de la rifampicine à l'ARN polymérase est la cause de mécanisme de résistance. Cette diminution de l'affinité de la rifampicine pour l'ARN polymérase provient majoritairement d'une mutation du gène *rpoB* codant pour la sous unité bêta. Les mutations de résistance sont réparties en 3 groupes en fonction de la localisation des acides aminés modifiés : le groupe I correspond aux mutations situées entre les acides aminés 509 et 533 ; le groupe II touche les acides aminés 563 à 572 ; le groupe III concerne l'acide aminé 687. Plus spécifiquement, *Mycobacterium tuberculosis* devient résistant à la rifampicine par mutation du groupe I et particulièrement sur l'acide aminé 531 de l'ARN polymérase. Cette mutation entraîne un remplacement d'un codon TCG par un TTG, c'est-à-dire le remplacement d'une leucine par une sérine modifiant ainsi les caractéristiques conformationnelles du site de fixation de la rifampicine (Mmaalli, 2012) (Muziotti, 2017) (Khaled, 2024).



**Figure 05** : formule topologique de la molécule de rifampicine (Muziotti, 2017) .

#### ❖ Pharmacocénitique et métabolisme

Le métabolisme de la rifampicine est majoritairement réalisé au niveau hépatique, les cytochromes P450 sont impliqués dans ce processus. La rifampicine subit une désacétylation conduisant à la production de métabolites actifs (désacétyl rifampicine, 3-formyl-rifamycine et rifampicine quinone). La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant, c'est au niveau hépatique que cette molécule induit un accroissement de l'activité des CYP450 et

notamment le CYP3A4, activant ainsi son propre métabolisme. Les mécanismes mis en jeu lors de l'induction enzymatique sont longs à se mettre en place (maximum à 3 semaines de traitement environ) et perdurent de 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ils consistent en une prolifération du tissu microsomal hépatique. La demi-vie d'élimination de la rifampicine est de 2h. Cependant l'état d'équilibre n'est atteint qu'après 15 jours de traitement du fait de l'auto-induction du métabolisme (**Muziotti, 2017**).

❖ **Effets indérables et toxicité**

- Digestifs : anorexie, nausée, vomissements, douleurs abdominales (**Mmaallii, 2017**).
- Allergique (urticaire, œdèmes, bronchospasme...) et hématologique (anémie hémolytique, thrombocytopénie) (**Coudert et Rubat., 2017**).
- Toxicité hépatique : survient le plus souvent au cours du premier mois de traitement, le plus souvent par hypersensibilité, plus rarement par toxicité hépatique directe, avec élévation modérée des transaminases et cholestase hépatique (**Muziotti, 2017**).

### **3.3.Association isoniazide\_rifampicine**

#### **3.3.1. Les avantages thérapeutiques**

- ❖ Synergie d'action : Rifampicine inhibe l'ARN polymérase bactérienne ; isoniazide inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne. Leur association entraîne une action bactéricide synergique contre *Mycobacterium tuberculosis* (**Genestet et al., 2017**).
- ❖ Prévention de la résistance médicamenteuse : L'utilisation de combinaisons fixes de médicaments (FDC) contenant de l'isoniazide et de la rifampicine est recommandée pour prévenir l'émergence de résistances médicamenteuses (**Gallardo et al., 2016**).
- ❖ Amélioration de l'observance grâce aux formulations combinées : Les combinaisons fixes de médicaments (FDC) contenant de l'isoniazide et de la rifampicine améliorent l'observance du traitement en réduisant le nombre de comprimés à prendre (**Gallardo et al., 2016**).
- ❖ Réduction de la durée du traitement

## **4. Effets secondaires du traitement antibacillaire**

### **4.1. Effets biochimiques**

🚦 **ALAT (SGPT) / ASAT (SGOT)**

Les médicaments comme l'isoniazide et la rifampicine peuvent entraîner une élévation des enzymes hépatiques ASAT ALAT dès les premières semaines de traitement. Cela reflète une atteinte hépatocellulaire directe. L'isoniazide est le plus impliqué dans cette toxicité (Ramappa et Aithal., 2013) (Saukkonen et *al.*, 2006).

#### **Gamma-glutamyl transférase (GGT)**

La rifampicine, en tant qu'inducteur enzymatique, augmente le GGT.

Reflète un stress hépatique, souvent sans symptomatologie clinique (Tostmann et *al.*, 2008).

#### **Bilirubine (totale et conjuguée)**

Des élévations de la bilirubine sont souvent observées. Cela peut indiquer une atteinte mixte (hépatocellulaire et cholestatique) (Saukkonen et *al.*, 2006).

#### **Albumine et protéines totales :**

la rifampicine peut causer une hépatotoxicité, en particulier en traitement prolongé cela réduit la production hépatique d'albumine (Pal et al. 2008a). L'isoniazide peut aussi provoquer un stress oxydatif hépatique, affectant la synthèse des protéines (Schilter et *al.*, 2015) .

le traitement antituberculeux peut entraîner une diminution des protéines totales par hépatotoxicité (diminution de la synthèse hépatique) ou réduction de l'albumine (donc réduction des protéines totales) (Pal et *al.*, 2008).

#### **Creatinine et Urée :**

Dans certains cas rares, la rifampicine peut causer une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë. Ces conditions entraînent une élévation de la créatinine (insuffisance rénale aiguë), surtout en cas de retraitement ou traitement intermittent (Brown et *al.*, 2003).

la rifampicine peut provoquer une néphrite interstitielle aiguë (rare), menant à une élévation de l'urée (Woisin et *al.*, 2001).

#### **Cholestérol (HDL, LDL, total)**

Les patients tuberculeux non traités présentent souvent une hypocholestérolémie, en lien avec l'état catabolique, l'inflammation chronique et la malnutrition.

#### **Triglycéride**

La rifampicine peut augmenter les triglycérides, principalement par induction enzymatique hépatique et stimulation de la lipogenèse. Elle active certaines voies (comme PPAR $\gamma$ ) impliquées dans le stockage des lipides dans le foie (Huang et al., 2016). L'isoniazide peut induire une dyslipidémie, notamment en élevant les triglycérides sériques, par l'intermédiaire de l'enzyme CYP2E1 (Cheng et al., 2013).

#### 4.2. Perturbation des électrolytes et du métabolisme des acides nucléiques

L'isoniazide et, dans une moindre mesure, d'autres médicaments antituberculeux peuvent entraîner un SIADH, où l'hormone antidiurétique (ADH) est sécrétée de manière excessive, provoquant une réabsorption d'eau dans les reins et une dilution du sodium (hyponatrémie). Cela peut conduire à des symptômes comme des maux de tête, de la confusion, des nausées, voire des convulsions si la hyponatrémie devient sévère. Cette condition nécessite un suivi clinique attentif (Patil et Mrudula, 2018). La rifampicine peut induire une perte excessive de potassium par ses effets rénaux, ce qui peut entraîner des crampes musculaires et des troubles cardiaques (Daley et Caminero., 2018).

La rifampicine bloque la transcription de l'ADN bactérien en ARN en se liant à l'ARN polymérase, ce qui empêche la multiplication des bactéries. Bien que l'effet soit principalement bactéricide, cela peut interférer légèrement avec le métabolisme des acides nucléiques dans les cellules humaines. Bien que l'isoniazide n'interfère pas directement avec l'ADN humain, il bloque la synthèse des acides mycoliques dans les parois des bactéries, affectant ainsi leur multiplication (Arun et al., 2020).

#### 4.3. Stress oxydatif et effets antioxydants

- **Role des antioxydants :**

Les antioxydants comme la N-acétylcystéine (NAC), les vitamines C et E, ou la silymarine, agissent en neutralisant les radicaux libres (ROS) et en protégeant les cellules hépatiques contre les dommages. Ils : Améliorent les défenses antioxydantes endogènes (ex. : glutathion), Diminuent les enzymes hépatiques ALT/AST élevées par le traitement, Réduisent l'inflammation et la fibrose hépatique (Yew et al., 2018).

- **Perturbations du système antioxydant chez les patients traités :**

Production excessive de radicaux libres (ROS) : Les médicaments antituberculeux, notamment l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF) et la pyrazinamide (PZA), génèrent une quantité excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui conduit à un stress oxydatif cellulaire. Cela dépasse la capacité de défense antioxydante de l'organisme (**Yew et al., 2018**).

Diminution des défenses antioxydantes enzymatiques : Sous traitement, il a été observé une baisse significative de l'activité du superoxyde dismutase (SOD), de la catalase et de la glutathion peroxydase (GPx). Ces enzymes sont essentielles pour neutraliser les ROS (**Meca et al., 2021**).

Augmentation du stress oxydatif (MDA) : Le stress oxydatif est mesuré par une augmentation du malondialdéhyde (MDA), un produit final de la peroxydation des lipides. Son taux est significativement élevé chez les patients en cours de traitement (**Sodhi et al., 1997**).

#### **4.4. Effets hématologiques**

##### **4.4.1. Hémato toxicité de l'isoniazide et la rifampicine :**

###### **❖ Mécanismes d'action et facteurs de risques associés**

###### Isoniazide (INH)

\_Carence en vitamine B6 (pyridoxine) : INH inhibe la pyridoxal phosphate, cofacteur essentiel pour la synthèse de l'hème, menant à une anémie sidérolastique.

\_Toxicité médullaire directe : INH peut provoquer une suppression de la moelle osseuse chez certains patients sensibles.

\_Effets immunoallergiques rares mais graves : pancytopénie ou agranulocytose induites par hypersensibilité (**Saukkonen et al., 2006c**) .

###### Rifampicine (RIF)

\_Réaction immunologique : formation d'anticorps dirigés contre les plaquettes ou les globules rouges → thrombocytopénie immune, anémie hémolytique.

\_Activation du complément en cas de traitement intermittent → lyse cellulaire.

\_Inhibition enzymatique indirecte : perturbe la régulation de la moelle osseuse via l'activation du CYP450 (**Saukkonen et al., 2006**).

### 3.3.2. Anomalies sanguines induites par le traitement

#### Thrombopénie (diminution des plaquettes) :

Rifampicine : Peut provoquer une thrombopénie immuno-allergique, parfois sévère. Cette réaction est souvent associée à une administration intermittente ou à une réintroduction du médicament (**Yakar et al., 2013**).

#### Anémie (diminution des globules rouges)

Isoniazide : Peut entraîner une anémie sidéroblastique en interférant avec le métabolisme de la vitamine B6, essentielle à la synthèse de l'hème.

Rifampicine : Associée à des cas d'anémie hémolytique, où les globules rouges sont détruits prématurément par des mécanismes immunitaires (**Yakar et al., 2013**).

#### Leucopénie / Neutropénie (diminution des globules blancs)

Rifampicine : Peut provoquer une neutropénie, augmentant le risque d'infections opportunistes.





## **Données générales sur les profils hématologiques, biochimiques du lapin**

### **1. Les paramètres hématologiques**

La fonction principale du sang est de maintenir l'équilibre physiologique du corps, tandis que les indicateurs hématologiques sanguins sont le principal déterminant de l'adaptation de l'animal à son environnement dont les composantes varient en fonction de plusieurs facteurs (**Anderson et al.1999 ; Sattar et Mirza, 2009 ; Hariche, 2020**).

Chez les lapins le sang renferme les mêmes caractéristiques générales que celles des mammifères. Il s'agit d'un tissu mésenchymateux spécialisé (tissu conjonctif), qui comprend le plasma (55%) et les éléments figurés du sang (45%). Ainsi, le volume sanguin représente environ 7 à 8 % du poids total du corps. Les cellules sanguines sont de trois types : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sanguines (**Dieterlen-Lièvre, 1995 ;Boussarie, 1999 ;Kaja , 2021**)

#### **1.1. Globules rouges ou érythrocytes**

Ce terme particulier est formé des mots grecs « erythros » (rouge) et « cytos » (cellule). Les hématies, également connues sous le nom d'érythrocytes, sont couramment désignées comme globules rouges. Les globules rouges sont des cellules dépourvues de noyau. Elles déterminent la couleur du sang grâce à l'hémoglobine qu'elles renferment. Elles ont pour fonction vitale le transport de l'oxygène. Il s'agit des cellules sanguines les plus abondantes. Leur espérance de vie est de 120 jours (**Mccall et al, 1993**)

Le globule rouge naît et achève sa maturation dans la moelle osseuse : c'est l'érythropoïèse. Les hématies sont les cellules les plus abondantes du sang. On peut assimiler le globule rouge à un « contenant » renfermant de l'hémoglobine et des molécules énergétiques essentielles à sa pérennité. On peut schématiquement décomposer sa structure en trois composants : la membrane, les enzymes et l'hémoglobine (**Gaucher, 2007**).

La microcirculation est constituée de réseaux fortement interconnectés de petits capillaires de 5 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre.

Structurés en maille, permettant un transport local efficace de l'oxygène transporté par les globules rouges (GR) vers les tissus environnants. De nombreuses études ont montré que la distribution des GR dans les réseaux microvasculaires est hétérogène dans l'espace et le temps, et que cette hétérogénéité est liée à la dynamique des GR au niveau des bifurcations microvasculaires (**Bucciarelli et al, 2024**).

Chez le lapin adulte, leur diamètre est compris en moyenne entre 5 et 8  $\mu\text{m}$  (Lombard, 1961). Ainsi, les valeurs de référence chez le lapin sont comparables à celles des carnivores domestiques (**Boussarie, 1999**).

## 1.2. L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) représente le principal constituant des globules rouges. Un érythrocyte normal se compose de presque 640 millions de molécules d'Hb qui confèrent au sang sa couleur rouge et qui transportent l'oxygène des poumons vers les autres tissus (**Steiger, 2015**).

Les hémoglobines sont des tétramères composées de quatre chaînes polypeptidiques, appelées les chaînes de globine. Il existe plusieurs variantes de ces chaînes (leur structure primaire), et chaque paire d'entre elles est identique. Chaque globine possède une molécule d'hème à laquelle est attaché un atome de fer capable de se lier à une molécule d'oxygène. L'hémoglobine A (HbA), qui est la forme dominante circulant dans le sang des adultes humains, se compose de deux chaînes de type  $\alpha$  et de deux chaînes de type  $\beta$ . Cette structure est résumée par l'acronyme  $\alpha_2\beta_2$  (Figure 1). La chaîne  $\alpha$  comprend 141 résidus d'acides aminés, tandis que la chaîne  $\beta$  en compte 146 (**Schechter, 2008**).

L'hémoglobine est responsable du transport de l'oxygène, du monoxyde d'azote et du dioxyde de carbone, ainsi que de leurs échanges des poumons aux tissus pour l'oxygène ( $\text{O}_2$ ) et le monoxyde d'azote ( $\text{NO}$ ), et des tissus vers les poumons pour le  $\text{CO}_2$  dont elle assure l'élimination (**Gaucher, 2007**).

### 1.3. L'hématocrite

C'est le volume circulant occupé par les globules rouges. Elle est obtenue par centrifugation, c'est le rapport du précipitât sur le volume total. **(Bouhmou, 2015).**

Effectivement, les composants figurés qui ne sont pas des hématies constituent un volume insignifiant par rapport à celui des globules rouges. Ainsi, l'hématocrite indique le volume proportionnel occupé par les globules rouges. Pour effectuer ce calcul, on prélève du sang sur un anticoagulant tel que l'EthylDiamine-TétrAcétate (EDTA), qu'on place ensuite dans un tube capillaire avant de le centrifuger. Après la centrifugation, le calcul est réalisé de la manière suivante: **(Billett, 1990).**

$$\text{Ht(en \%)} = (\text{Volume de GR} / \text{Volume total de sang}) \times 100$$

L'hématocrite s'exprime en pourcentage. La mesure de l'hématocrite permet d'objectiver une éventuelle anémie et permet d'évaluer l'hémoconcentration du sang : l'hématocrite est augmenté en cas de déshydratation ou en cas de polyglobulie **(Cordonnier et Fontaine, 2005).**

### 1.4. Globules Blancs ou leucocytes

Les leucocytes sont des cellules synthétisées dans la moelle osseuse, une cellule souche se divise en différents leucocytes, qui se trouve à raison de  $1,5 \text{ à } 4 \times 10^9$  / litre de sang et possède un gros noyau. Les globules blancs sont une partie importante du système immunitaire, le protégeant des bactéries, virus et d'autres germes, et elles peuvent proliférer et provoquer un syndrome de leucostase dans le cas de la leucémie. Les leucocytes constituent en fait une grande classe de cellules selon leur morphologie, et ces cellules peuvent être divisées en trois groupes distincts : les granulocytes, les lymphocytes et les monocytes **(Bulliard, 2021).**

Le nombre de leucocytes est variable à la fois entre les animaux et pour différents échantillons d'un même animal. Le nombre total de leucocytes est le plus bas chez les nouveau-nés et présente des pics doubles à 3 mois et à 12 mois, avec une baisse entre ces périodes. Il existe également une variation diurne du nombre de leucocytes, le nadir se produisant de la fin de l'après-midi au soir. Le stress peut augmenter le nombre total de leucocytes de 15 à 30%.

La distribution relative des sous-types de leucocytes de lapin est également variable. Les fourchettes de référence suivantes fournissent la fréquence attendue du nombre total et différentiel de leucocytes chez le lapin :

GB = 6 300 - 10 060 cellules /  $\mu$ l ; hétérophiles segmentés = 1 490 - 3 210 cellules /  $\mu$ l ; hétérophiles de bande = 0 cellules /  $\mu$ l ; lymphocytes = 3 360 à 7 000 cellules /  $\mu$ l ; monocytes = 50-450 cellules /  $\mu$ l ; éosinophiles = 100-150 cellules /  $\mu$ l ; et basophiles = 60-360 cellules /  $\mu$ l. (Lester et al, 2005).

#### **1.4.1. Les mononucléaires ou agranulocytes**

Les mononucléaires sont des cellules à cytoplasme pourvues de quelques granulations azurophiles et un noyau non lobé qui sont : les monocytes et les lymphocytes. (Canfield, 1998 ; Bacha et Bacha, 2000).

##### **-Les monocytes**

Les monocytes sont des cellules sanguines immatures qui proviennent de la moelle osseuse. Elles se différencient une fois dans les tissus où elles résideront, et seront ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques (Matthieu, 2009). Elles ont la plus grande taille des globules blancs présents dans le sang circulant (Bacha et Bacha, 2000 ; Steffens, 2000). Leur cytoplasme abondant, bleu-gris, au sein duquel on peut observer un noyau volumineux qui peut prendre différentes formes : bilobé, réniforme, en forme de fer à cheval, de haricot, de S ou ovoïde (Canfield, 1998 ; Bacha et Bacha, 2000).

##### **-Les lymphocytes**

Ce sont des cellules arrondies, possèdent un noyau qui comble presque toute la cellule avec assez peu de cytoplasme bleu-pâle (Canfield, 1998 et Petterino et al, 2001). Elles représentent le deuxième type cellulaire quantitativement majoritaire dans le sang périphérique ; elles ont une taille intermédiaire entre celle des hématies et celle des granulocytes neutrophiles (Djelil et boubakeur, 2017). Il existe deux types principaux de lymphocytes :

- **Les lymphocytes B** : capables de se différencier en lymphocytes B à mémoire et en plasmocytes, sont responsables de la sécrétion des anticorps (Silim et Rekik, 1992 ; Day, 2000 et Steffens, 2000).
- **Les lymphocytes T** : qui sont formés dans le thymus, jouent un rôle essentiel en tant que médiateurs de l'immunité régulée par les cellules (Atul et Victor, 2003).

**-La durée de vie**

La durée de vie des granulocytes est beaucoup plus courte que celle des hématies.

**1.4.2. Les polynucléaires ou granulocytes...****-Polynucléaires neutrophiles**

Les PNNs sont avant tout des acteurs de l'immunité innée. Ce sont des cellules très différenciées, maturées dans la moelle osseuse avant d'être libérées dans la circulation sanguine, où elles survivent vingt-quatre heures (**Borregaard, 2010**). Pendant leur maturation, des compartiments intracellulaires, les granules, se forment et renferment des protéines antiinflammatoires et antimicrobiennes. Les PNNs sont sensibles aux signaux d'inflammation et d'infection, qui entraînent leur migration intravasculaire, puis au travers des tissus par diapédèse par chimiotactisme (**Zarbock and Ley, 2008**). Une fois sur le site de l'infection, les PNNs sont doués d'une capacité de phagocytose (**Nordenfelt and Tapper, 2011**), mais sont aussi capables de reléguer le contenu des granules et des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Nous envisagerons donc d'abord la physiologie des PNNs dans l'immunité innée, puis leurs dysfonctions au cours du choc septique (**Laure STIEL, 2019**).

**-Polynucléaires éosinophiles**

Les polynucléaires éosinophiles sont des leucocytes peu nombreux dans le sang (1 à 3%) avec une taille de 12 µm. Ils sont caractérisés par un noyau bilobé avec un cytoplasme rempli de granules acidophiles. Leur rôle est de détruire les complexes antigènes-anticorps (**Khouni Amin, 2021**).

**-Polynucléaires basophiles**

Les cellules polynucléaires basophiles sont les leucocytes les plus rares dans le sang (moins de 1%) avec un diamètre de 12 µm. Leurs noyaux comportent plusieurs lobes irréguliers et le cytoplasme contient de nombreuses granulations basophiles qui masquent le noyau. Les basophiles libèrent des produits comme les histamines et la sérotonine au cours des réactions allergique (**Khouni Amin, 2021**).

## 1.5. LES THROMBOCYTES

Ce sont des fragments cellulaires anucléés issus de la fragmentation d'un précurseur médullaire : le mégacaryocyte (**Harvey et al., 1984 ; Bacha et Bacha, 2000**). Ce sont des éléments ovalaires montrant souvent des excroissances en pseudopodes, elles sont détruites dans le foie et la rate (**Boughofala et Boucetta, 2015**). Les plaquettes ou thrombocytes sanguins ont un rôle essentiel au niveau de l'hémostase : Formation du clou plaquettaire afin d'arrêter la fuite sanguine (coagulation du sang) ; contribution à la formation de la fibrine et rétraction du caillot (**Tablin, 2000 et Chabanne et al, 2003**). Outre leur rôle dans la coagulation, les plaquettes peuvent jouer un rôle dans l'inflammation. Elles peuvent en effet sécréter des substances pro-inflammatoires, notamment le PAF, la sérotonine et des chimiokines (**Cordonnier et Fontaine, 2001 ; Meyer, 1991**). La durée de vie des plaquettes varie selon les espèces animales, la destruction des plaquettes est réalisée par les phagocytes mononucléés et par leur consommation au cours de l'hémostase (**Schalm et al, 1975 et Chabanne et al, 2003**).

### 1.5.1 Hémogramme ou Numération- Formule Sanguine (NFS).

L'hémogramme ou la formule sanguine complète (FSC) correspond à l'analyse quantitative des éléments figurés du sang (hématies, leucocytes et plaquettes). C'est un examen simple et automatisé (compteurs électroniques) permettant de chiffrer le nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes (**Pavic et Gérôme, 2013**). L'hémogramme est un des examens biologiques les plus prescrits et parmi les plus utiles en pratique médicale courante. Ses modifications peuvent révéler des pathologies très diverses. Ses valeurs de référence se voient changer en fonction de plusieurs paramètres comme l'âge, le sexe, la gestation et la consommation de médicaments (**Bounid et Haouach, 2018**). Par contre le frottis sanguin est une technique manuelle permet de donner une estimation qualitative permettant d'établir la formule sanguine et dépister d'éventuelles anomalies morphologiques des cellules (**Pavic et Gérôme, 2013**).

### **1.5.2. Approches analytiques**

#### **-Méthode manuelle**

##### **La numération des globules rouges et blancs**

Le comptage des divers types de cellules se fait au microscope en utilisant un hémocytomètre ou une chambre de lecture. Pour être plus précis, l'échantillon de sang est initialement dilué dans un réactif spécifique au type cellulaire à identifier. Ensuite, un volume défini est déposé dans une cellule de comptage du type Mallassez, Thoma, Burkner ou Neubauer. Ces cellules constituent des chambres de lecture quadrillées de volume déterminé, ce qui simplifie le comptage des cellules sanguines. Il suffit alors de multiplier le total des cellules comptées sur la grille par un facteur de dilution basé sur le volume étudié pour obtenir la dénombration globale des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes par unité de volume du sang. Par conséquent, l'analyse leucocytaire est effectuée à partir d'un frottis sanguin en calculant les proportions d'éosinophiles, de basophiles, de neutrophiles, de monocytes et de lymphocytes (Descat, 2002 ; Ardouni, 2013).

##### **➤ Établissement du taux d'hématocrite**

L'hématocrite est calculé en centrifugeant un échantillon sanguin dans un tube capillaire (tube de Wintrobe ou tube à micro-hématocrite) pendant 10 minutes avec une micro-centrifugeuse. Le rapport entre la hauteur occupée par les globules rouges et la hauteur totale permet de déterminer le pourcentage d'hématocrite (Ardouni, 2013).

##### **➤ Mesure du taux d'hémoglobine**

L'hématocrite est déterminé par centrifugation d'un échantillon de sang en tube capillaire (tube de Wintrobe ou un tube à micro-hématocrite) pendant 10 minutes à l'aide d'une micro centrifugeuse et la mesure de la hauteur occupée par les globules rouges par rapport à la hauteur totale donne le pourcentage d'hématocrite (Ardouni, 2013).

#### **Méthode automatisée**

Il existe deux principaux types d'automates d'hématologie utilisés dans les laboratoires, certains basés sur la mesure de la taille cellulaire par variation d'impédance (principe Coulter) et d'autres, associant des techniques plus complexes comme le laser et la cytochimie, utilisant le principe de la cytométrie en flux. Ce sont respectivement des dispositifs à impédance et des dispositifs de

cytométrie en flux (**Davis et Barnes, 2012**). Dans le domaine de la médecine vétérinaire, les analyseurs Coulter requièrent un réglage des valeurs seuils spécifique à chaque espèce. Cela est dû au fait que l'hématologie vétérinaire présente des défis en raison des différences, tant qualitatives que quantitatives, observées entre les cellules sanguines des diverses espèces animales (**Bellier et Cordonnier, 2010**).

**Tableau 1** : Les constantes hématologiques usuelles chez le lapin

	Intervalles	Moyenne	Unité	
Erythrocytes	7,3-8,3	7,8	*10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	
Nuération globulaires	15-17	16	g/dl	
Taux d' hémoglobine	44,5-50,5	47,5	%	
Hématocrite	59-64	61	FL=μm <sup>3</sup>	
VGM	19,5-21,5	20,5	Pg	
TCMH	32-35	33,5	% ou g/dl	
CCMH	0-265 200	101 400	Cell/mm <sup>3</sup>	
Réticulocytes		6,5 micromètres		
Taille moyenne du GM		45-70 jours		
Durée de vie moyenne du GR				
LEUCOCYTES	4300-10600	7500	Cell/mm <sup>3</sup>	Formules
Leucocytes totaux	1050-6200	3600	Cell/mm <sup>3</sup>	leucocytaires
Neutrophiles murs	0-9	2	Cell/mm <sup>3</sup>	30-50%(35%)
Neutrophiles non segmentés	900-5700	3300	Cell/mm <sup>3</sup>	25-83%(54%)
Lymphocytes	70-510	300	Cell/mm <sup>3</sup>	3-10%(6%)
Monocytes	0-400	200	Cell/mm <sup>3</sup>	1-8(3%)
Eosinophiles	0-87	36	Cell/mm <sup>3</sup>	0-3(1%)
Basophiles				
Plaquettes	270 000-630 000	450 000	Cell/mm <sup>3</sup>	



## 2. Les paramètres biochimiques

### 2.1. Les protéines totales

Protéine totale, ou aussi appelé protide, est une macromolécule composée par une chaîne (ou séquence) d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient 100 acides aminés. Dans le cas contraire, on parle de peptides et polypeptides. Les protéines remplissent des fonctions très diverses : de catalyse, transport, communication, signalisation, reconnaissance. La détermination de sa valeur peut orienter les médecins à diagnostiquer les troubles suivants : Maladies du foie, des reins et de la moelle osseuse ; troubles métaboliques et nutritionnels (**LubertStryer, 2003**).

La méthode de protéine totale est une modification de la réaction de Biuret connue pour sa précision, son exactitude et sa spécificité (**koller et LA Kaplin, 1989**). Développer au départ par Riegler (**Reigier E, 1914**) et modifiée par weichselbaum (**weichselbaum, 1946**) ont proposé une réaction du biuret comme choix de méthode de référence de protéine totale. Dans la réaction de biuret, la solution protéique est traitée à l'aide d'ions de cuivre Cu (II) dans un milieu très alcalin. Du tartrate de sodium et de potassium et de l'iodure de potassium sont ajoutés afin d'empêcher respectivement la précipitation de l'hydroxyde de cuivre et l'auto - réduction du cuivre. Les ions Cu (II) réagissent créant des liens peptides entre les atomes d'oxygène carbonyle et d'azote amidé afin de former un complexe coloré Cu-protéine. Protéine totale + Cu (II) - Complexe Cu-protéine La quantité de protéine totale présente dans l'échantillon est directement proportionnelle à l'absorbance du complexe Cu-protéine. Le test de protéine totale est une réaction en point final et l'absorbance est mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 550nm et 850nm (**Sidi Siby, 2007**).

L'hypoprotéïnémie chez le lapin pourrait résulter soit d'une hépatopathie chronique, d'une insuffisance nutritionnelle en protéines, d'une anorexie, d'un problème d'absorption intestinale, d'une atteinte rénale (syndrome néphrotique) ou encore de diarrhées (entérites causées par des bactéries ou du Rotavirus). Effectivement, une hyperprotéïnémie peut indiquer une inflammation et également signaler une déshydratation, une maladie infectieuse chronique, des maladies auto-immunes, l'hémolyse, les néoplasies ou encore des parasitoses comme l'éimeriose et la trypanosomose (**Gomez-Bautista et al., 1986 ; Georgieva et al., 2008 ; Georgieva et al., 2017**).

## 2.2. L'albumine

L'albumine est une protéine plasmatique produite par le foie, l'intervalle normal de concentration en albumine dans le sang est 35 à 50 g/l, et elle représente habituellement environ 60% des protéines plasmatiques, toutes les autres protéines du plasma sont désignées collectivement sous le nom de globulines. L'albumine est essentielle pour le maintien de la pression oncotique indispensable pour la bonne répartition des liquides entre les vaisseaux sanguins et les tissus.

L'albumine est synthétisée dans le foie sous forme de précurseurs, la prépro-albumine puis la pro-albumine. Cette dernière débute par un propéptide de 6 aminoacides, Arg-gly-val-phe-arg-arg, qui devance la chaîne polypeptidique constituant l'albumine. Physiologiquement cette synthèse se fait à son maximal, la capacité de synthèse peut cependant être augmentée en cas de pertes urinaires importantes. Normalement, un homme de 70 Kg synthétise 14 grammes d'albumines par jour, son taux de synthèse varie entre 120 et 200 mg/Kg/j et sa demi-vie intravasculaire est comprise entre 14 et 20 jours (**Peters, 1985 ; Petres, 1995**). Diverses fonctions sont attribuées à l'albumine, dont la plus importante consiste en sa capacité à fixer et à transporter une multitude de ligands et à débarrasser l'organisme de produits toxiques. L'albumine peut s'associer de façons non covalentes avec des molécules plus petites et avec des ions, ceci est dû à l'existence dans sa structure de plusieurs régions de liaison présentant des affinités plus ou moins fortes pour certains ligands. De plus, ils existent sur la molécule d'albumine quelques sites particuliers de fixation covalente de certaines substances. Grâce à son affinité remarquable pour les cations métalliques univalents et divalents et pour les anions de petite ou grosse taille, l'albumine possède un grand pouvoir tampon (**Petipas et al., 2001 ; Ghman et al., 2005**).

Une hypo-albuminémie est fréquemment observée lors de cirrhose par exemple. Toutefois, elle n'est pas spécifique de maladies hépatiques puisqu'on peut également l'observer lors d'entéropathies exsudatives, de glomerulopathies ou lors de réactions inflammatoires systémiques (**Hernandez, 2008**).

### 2.3. Les triglycérides

Les triglycérides sont des esters du glycérol et de trois acides gras à chaîne longue ils proviennent en partie des aliments et sont partie synthèses dans le foie (**Walflefield et Bergmeyer., 1974 ; cité par Laab., 2006**). La graisse neutre (triglycérides) est ingérée avec la nourriture (les triglycérides exogènes) et synthétisée dans le corps ; à l'intérieur des anthérocytes à partir des acides gras et de glycérol, les triglycérides endogènes sont formés dans les tissu adipeux et dans le foie, pour une grande part des carbohydrates, ils sont stockés principalement dans le tissu adipeux, les triglycérides présentes dans les dépôts de graisse sous forme d'énergie de réserve, qui sont mobilisée lors de nécessité. Les acides gras et le glycérol libre sont formés lorsque les lipides sont solubilisés dans l'eau ; ils sont transportées comme des lipoprotéines dans le sang (**Schmid et forster., 1986**). et le glycérol libre sont formés lorsque les lipides sont solubilisés dans l'eau ; ils sont transportées comme des lipoprotéines dans le sang (**Schmid et forster., 1986**).

Une élévation du taux de triglycérides dans le sérum (hypertriglycéridémie) peut également indiquer une hyperlipémie (régime riche en lipides), une cholestase, une pancréatite, une entéropathie ou même un syndrome néphrotique (**Guimont, 1998 ; Rebolledo et al., 2017**).

### 2.4. Le cholestérol total

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols. Il joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques de l'organisme humain. Dans la circulation sanguine le cholestérol est transporté sous forme libre ou estérifiée par les lipoprotéines. Le cholestérol circulant est indispensable pour de nombreuses cellules qui le captent et l'utilisent pour la synthèse de leurs membranes. Le cholestérol des lipoprotéines est aussi le substrat de la synthèse des hormones stéroïdes dans les glandes endocrines et les gonades, de la vitamine D dans la peau et des acides biliaires dans le foie. Le taux de cholestérol dépend de sa synthèse, de son métabolisme et de son transport : Sa synthèse se fait dans le cytoplasme des cellules (principalement hépatiques et intestinales) à partir de l'hydroxy-méthyl-Coenzyme A (HMG CoA), provenant de la condensation de trois molécules d'AcetylCoenzymeA. L' ' étape clé de cette synthèse est la transformation de l' HMG CoA en mévalonate par la HMG CoA réductase. L'activité de cette enzyme est augmentée lors que l'apport alimentaire en cholestérol est faible ou diminué. Le

cholestérol n'est pas soluble dans le sang, car c'est un composé hydrophobe. Son transport est assuré par quatre types de lipoprotéines. Les lipoprotéines de basse densité (LDL- C) transportent le cholestérol dans le sang vers les cellules de l'organisme. Des taux très importants de LDL-C conduisent généralement au dépôt de cholestérol sur les parois des artères sous forme de plaque d'athérome ;

- les lipoprotéines à haute densité (HDL- C) le captent de nouveau au niveau des tissus extra hépatiques et le ramènent vers le foie où il est dégradé ;
  - Les chylomicrons ;
  - Les lipoprotéines à très basse densité (VLDL) participent au transport des lipides vers le foie ;
- Son métabolisme est contrôlé par la 7-alpha-hydroxylase, enzyme-clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires au niveau hépatiques et par le taux de réabsorption des sels biliaires par le cycle entéro-hépatique ( **kaja,2021**)

## 2.5. Urée

L'urée, molécule très hydrosoluble, est la forme principale d'élimination des déchets azotés du métabolisme des protéines chez l'homme. La détermination de l'urée dans le sang long temps pratiquée pour évaluer la fonction rénale a été supplantée par celle de la créatinine (**Christophe Pont, 2006**). C'est une substance très stable, soluble dans l'eau et atoxique (**Bernard, 1989 ; Henny, 2000**). L'urée est la principale molécule permettant à l'organisme d'éliminer l'azote en excès. L'uréogénèse a lieu exclusivement dans le foie. Physiologiquement, l'urémie est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme, et augmente avec l'âge, les régimes carnés et une activité physique intense (**Bouali et Menad, 2018**). L'urée est filtrée au niveau du glomérule et n'est réabsorbée que passivement ; son élimination dépend donc de l'importance de la diurèse. C'est le composé le plus important de l'urine humaine qui représente, en quantité, environ 80 % des substances azotées. Sa clairance urinaire est d'environ 75 ml/min, mais elle dépend au foie de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire (**Beraud, 2001**). L'urée, principal métabolite du catabolisme des acides aminés, donc des protéines, est produite par le foie, filtrée

par le glomérule, réabsorbée en partie par les tubules et excrétée dans l'urine (**Cockcroft et Gault, 1976 ; Whelton et al, 1994 ; CPS et al, 1997**).

Une hypo-urémie peut être mise en évidence lors d'une atteinte hépatique. Elle découle généralement d'un dysfonctionnement grave du foie affectant le cycle de l'urée. Isolement, l'hypo-urémie n'est pas spécifique de maladies hépatiques (**Hernandez, 2008**).

## 2.6. La créatinine

La créatinine dans l'organisme provient de la dégradation de la créatine qui est d'une part contenue dans l'alimentation d'autre part produite par l'organisme (principalement localisée dans les muscles). La créatinine est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale. Le véritable marqueur de la fonction rénale est la clairance de la créatinine qui se calcule à partir de la créatininémie, du poids, et du sexe. La formule de Cockcroft :  $Fx (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatinine plasmatique}$  est utilisé,  $F = 1,04$  pour la femme et  $1,23$  pour l'homme. Le taux de la créatinine peut être diminué (en cas d'hémodilution, de dénutrition sévère, dans certains cas de myopathie). Le taux de la créatinine s'élève par accumulation dans toutes les infiltrations rénales, par augmentation de production dans les cas de rhabdomyolyse ou de crush syndrome (**Sidi siby, 2008**).

L'intérêt du dosage est de prendre une valeur sémiologique pour mesurer l'activité des reins, pour établir un diagnostic d'une éventuelle altération de la fonction rénale, de surveiller l'évolution d'une "quelconque" insuffisance rénale et pour suivre le traitement d'une pathologie rénale (**Dussol, 2010**).

## 2.7. L'ALAT

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au  $\alpha$ -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H (**Murray, 1984**).

L'augmentation de l'activité sérique des ALAT est typiquement associée à des lésions de la membrane cellulaire et une fuite des enzymes de l'hépatocyte (**Keller, 1981**).

Une augmentation rapide et importante (x10) de son activité plasmatique est en faveur d'une hépatite aiguë avec cytolysse. Un accroissement modéré (au moins x2) est plus en faveur d'une affection chronique ou d'une cholestase (**Medaille, 2006**).

## **2.8. L'ASAT**

L'ASAT, précédemment dénommée Glutamate-Oxaloacetate Transaminase (TGO), est une enzyme qui fait partie des aminotransférases ou transaminases. C'est aussi la seule enzyme qui livre cet acide aminé (aspartate) en tant que substrat pour une multitude de processus métaboliques, comme le cycle de l'urée ou encore les nucléotides puriques et pyrimidiques dans le foie, la synthèse de L-arginine dans le rein ainsi que le cycle des nucléotides puriques dans le cerveau et les muscles squelettiques. De ce fait, on la trouve en faibles proportions dans le pancréas ainsi que dans les érythrocytes. Le pyridoxal-5'-phosphate est nécessaire en tant que cofacteur (**Suckow et al., 2012 ; Otto-Ślusarczyk et al., 2016**).

Ainsi, non seulement l'augmentation des ASAT est un marqueur de cytolysse hépatocytaire mais peut être aussi un indicateur d'une atteinte musculaire ou du myocarde. De ce fait, elle est moins spécifique d'une atteinte hépatique que les ALAT. En général, lors d'atteinte hépatique l'élévation des ALAT est supérieure à celle des ASAT et lors d'atteinte musculaire c'est tout à fait le contraire (**Meredith et Rayment, 2000; Vuppalachiet Chalasani, 2011; Aulbach et Amuzie, 2017**).

### **La phosphatase alcaline**

Les phosphatases alcalines sont des enzymes de structure glycoprotéique dont l'activité catalytique est optimale en milieu alcalin ( $\text{pH} > 7$ ), ce qui les différencie des phosphatases acides (**McCom, R et al., 1979**). Elles appartiennent à la classe des hydrolases, enzymes qui utilisent une molécule d'eau lors de leur réaction catalytique. En l'occurrence, les PAL sont capables de réaliser l'hydrolyse de mono esters phosphoriques en libérant autant de molécules de phosphate et d'alcool inorganique, permettant ainsi le transfert de groupements phosphates vers une autre molécule (**McCom, R et al., 1979**).

Les PAL regroupent une variété d'iso-enzymes présentes dans la plupart des tissus humains. Selon leur définition, ces iso-enzymes présentent une séquence d'acides aminés et/ou de résidus glycosidiques différents mais qui catalysent la même réaction chimique (l'hydrolyse des

monoesters phosphoriques). Certains tissus sont particulièrement dotés de ces PAL, tels que le foie, le rein, l'os, le placenta, et l'intestin. On retrouve ainsi quatre principales isoformes que l'on peut séparer en deux groupes selon l'organe dans lequel elles sont secrétées, ainsi que la localisation chromosomique du gène à partir duquel elles sont séquencées (**McCom,R et al.,1979 ;Millan,J.L ,2006**)

L'augmentation plasmatique des PAL est souvent due à une iso-enzyme dérivée du foie ou des os (**Varga, 2014**). On peut l'observer lors de stase biliaire. Ainsi, expérimentalement, la ligature du canal biliaire conduit à une augmentation moyenne des PAL de 600UI/L (**Weisbroth et al., 2013**).

## 2.9. GGT

La gamma-glutamyl transférase (GGT) est une enzyme ubiquitaire. Elle catalyse le transfert du groupement gamma-glutamyl d'un composé donneur (préférentiellement le glutathion) sur différents receveurs comme les acides aminés ou le glutathion lui-même. Elle permet la :

- Synthèse de glutathion (a)
- Hydrolyse du glutathion en glutamate (b) : quand le receveur du groupement glutamyl est une molécule d'eau
- Formation de gamma-glutamyl acide aminé (c) = « transpeptidation » : elle relie le glutathion à un acide aminé (AA), ce qui lui permet de traverser la membrane cellulaire (cas de la cystéine, acide aminé hydrophobe) pour être utilisé pour les besoins cellulaires (**Lajoye, 2020**).

## 2.10. La bilirubine

Traditionnellement, la bilirubine est le premier pigment biliaire à être dosé pour évaluer la fonction excréto-biliaire hépatique. L'hyper-bilirubinémie est possible lors d'atteinte hépatique (par défaut de captation, de conjugaison et d'excrétion de la bilirubine libre par les hépatocytes) ou des voies biliaires (hyper-bilirubinémie extra-hépatique par défaut d'écoulement biliaire ou rupture des voies biliaires) (**Hernandez, 2008**). On peut également l'observer lors d'hémolyse importante (hyper bilirubinémie d'origine pré hépatique par augmentation de la bilirubine non conjuguée (BNC) (**Hernandez, 2008**). L'hyper bilirubinémie est très fréquente lors d'une atteinte

hépatique aiguë et moins fréquente lors d'une maladie chronique (**Hernandez, 2008**). Dans les cas d'insuffisances hépatiques aiguës, la bilirubinémie fait partie des outils utilisés pour évaluer la gravité de l'atteinte et donner un pronostic. L'hyper-bilirubinémie dans cette situation est souvent causée par une cholestase intra-hépatique, qui peut être due, dans un contexte de toxicité, à la rupture des jonctions serrées qui séparent les canalicules biliaires du sang ou plus rarement par hypertrophie ou par nécrose hépatocytaire. Grâce à la large capacité de réserve du foie, l'ictère due à la cholestase intra-hépatique est seulement apparent quand le foie est affecté sévèrement et de manière diffuse (**Weingarten et Sande, 2015**).

**Tableau 2 :** Les constantes biochimiques usuelles chez le lapin (**Lamothe et al., 2017**)

Parameters et unité	Valeurs usuelles
Protéines totales (g/l)	54-80
Alanine aminotransférase (UI/L)	20-80
Phosphatase alcaline (UI/L)	4-16
Bilirubine totale(mg/L)	2-7
Aspartate aminotransférase(U/L)	15-22
Lactate déshydrogénase (UI/L)	200-250
Albumine (g/l)	24-46
Cholestérol (g/L)	0,1-0,8
Urée (g/l)	0,15-0,30
Créatinine (mg/L)	5-25
Triglycérides(mg/l)	0,75+/-0,04



## **Données générales sur les probiotiques**

### **1. Rappel sur le microbiote intestinal :**

#### **1.1 Définition du microbiote :**

Le terme microbiote n'est apparu dans le langage scientifique courant que très récemment, on parlait précédemment plus de « flore ». Etymologiquement parlant, le mot est composé du terme « micro », qui en grec ancien signifie « petit » et du terme « bios » qui signifie « vie » (**Écale, 2021**).

Un microbiote se définit comme un ensemble de microorganismes vivant dans un environnement spécifique en interaction avec son écosystème. Il est généralement composé de bactéries, virus, champignons et archées. Cette symbiose est retrouvée chez les humains mais également chez les animaux ou bien les plantes (**Écale, 2021**).

Le corps humain abrite plusieurs microbiotes, dont notamment les microbiotes intestinal, cutané, pulmonaire, buccal, urinaire, ainsi que le microbiote vaginal chez la femme (**Écale, 2021**).

Le microbiote intestinal représente plus de 70% de tous les microorganismes du corps humain.

Ils représentent un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées. Après la colonisation du tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps (**Landman et Quévrain, 2016**).

#### **1.2 Composition du microbiote :**

Grâce à de nouvelles techniques de séquençage de la sous unité ribosomique 16S, quatre phylums majoritaires tapissant la surface du tractus gastro-intestinal chez l'homme, ont été révélés et sont les Firmicutes (86%), les Bacteroïdètes (9%), les Proteobacteria (1%) et les Actinobacteria (1%) (**Kovatcheva-Datchary et al., 2013 ; Peris Bondia et al., 2011**).

➤ **Les Firmicutes :**

Les firmicutes sont des bactéries Gram-positives. Elles possèdent une paroi riche en peptidoglycane, ce qui les rend résistantes dans l'environnement intestinal (**MetaHIT Consortium et al., 2010**).

Les principaux genres Firmicutes du microbiote intestinal sont : Lactobacillus (dont plusieurs souches sont utilisées comme probiotiques), Clostridium (certaines espèces bénéfiques), Faecalibacterium prausnitzii (anti-inflammatoire) et Ruminococcus et Eubacterium (**Lozupone et al., 2012**). Elles produisent des acides gras à chaîne courte (AGCC), notamment le butyrate. Ces métabolites nourrissent les cellules du côlon et participent à la régulation immunitaire.

➤ **Les Bactérioidetes :**

Les Bacteroidetes sont des bactéries Gram négatives. Elles possèdent une membrane externe avec des lipopolysaccharides (LPS) et jouent un rôle clé dans la digestion des polysaccharides complexes. Le phylum des Bacteroïdets renferme trois grandes classes constituées de Bacteroïdia, Flavobacteria et Porphyromonas. Par contre, le genre Bacteroïdes est majoritaire et les espèces les plus abondantes sont B.fragilis et B.thetaiotaomicron. En effet, le phylum des Bactérioidetes est impliqué dans la dégradation des glucides complexes (**Frayssinhes, 2017**).

➤ **Les Actinobactéries :**

Les Actinobacteria sont des bactéries Gram-positives à haut GC (guanine-cytosine). Elles sont connues pour leur robustesse et leur capacité à produire des métabolites bioactifs (**Rai et Bai, 2022**). Le genre dominant dans le microbiote intestinal humain est Bifidobacterium. Ces bactéries sont surtout abondantes chez les nouveaux-nés allaités. Elles sont favorisées par le lactose et les oligosaccharides du lait maternel (**Sela et al., 2008**).

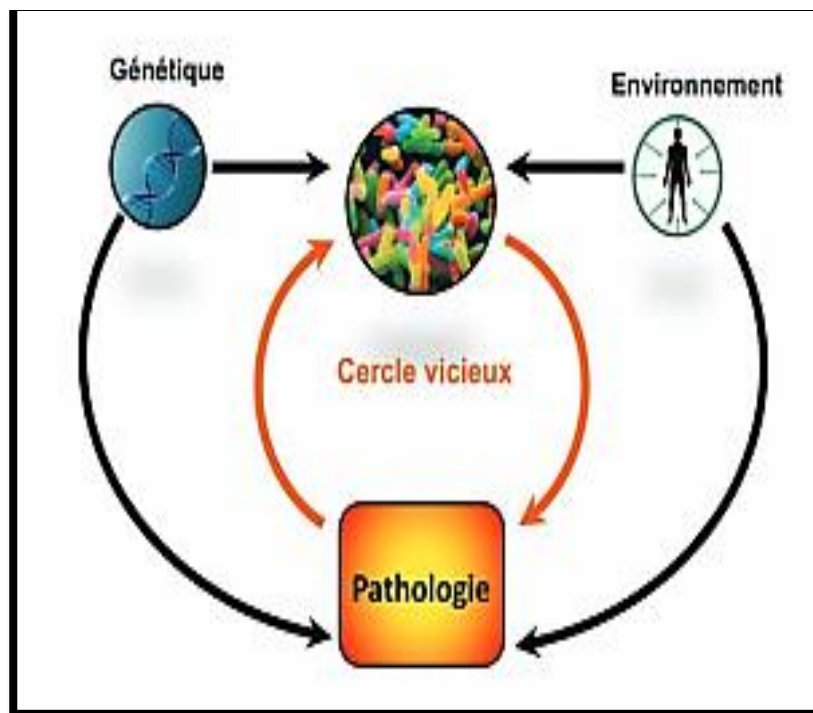
➤ **Les protéobactéries :**

Les Proteobacteria sont des bactéries Gram-négatives, ils sont minoritaires par rapport aux autres genres. Elles ont une membrane externe contenant des lipopolysaccharides (LPS), potentiellement pro-inflammatoires (**Lim et al., 2015**). Les genres principaux dans l'intestin humain sont : Escherichia (E. coli), Klebsiella, Salmonella (pathogène) et Helicobacter (ex. H. pylori, associé aux ulcères et au cancer gastrique) (**Hwang et al., 2012**).

Leur prolifération excessive est un signe de dysbiose et est associée à des maladies inflammatoires intestinales, obésité, et diabète (**Rizzatti et al., 2017**).

### 1.3 Dysbiose :

Le microbiote peut se retrouver déséquilibré, on parle alors de dysbiose. Celle-ci peut être déclenchée par plusieurs événements comme une infection virale ou parasitaire, un changement d'environnement ou d'alimentation, un déficit immunitaire, ou encore une prise d'antibiotiques (**Thompson et Lawrie, 2017**). C'est une altération de la diversité, de la stabilité ou de la fonction normale du microbiote (**Petersen et Round, 2014**). Elle est associée à de nombreuses maladies. Par exemple : maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), obésité, diabète, cancer colorectal, troubles neurologiques (autisme, dépression) (**Carding et al., 2015**).



**Figure 06 :**Représentation de la dysbiose (**Mouhib, 2023**).

Pour lutter contre certaines formes de dysbiose, on suggère un traitement avec des probiotiques pour ajouter de bonnes bactéries, ou des prébiotiques pour nourrir celles déjà présentes. Manger des aliments riches en fibres aide aussi à renforcer le microbiote. Dans

certain cas, on peut faire une transplantation de microbiote fécal (TMF) pour remettre en place une flore intestinale saine.

## **2. Les probiotiques :**

### **2.1. Définition des probiotiques :**

En 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont donné une définition officielle des probiotiques qui sont des micro-organismes vivants, principalement des bactéries et des levures, bénéfiques pour la santé lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates.

Ces micro-organismes font naturellement partie de la flore intestinale et jouent un rôle clé dans le maintien de l'équilibre microbiologique du tractus gastro-intestinal (**Orbié, 2015**).

### **2.2. Historique et évolution des recherches sur les probiotiques :**

En 1907, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) affirma que les bactéries de l'acide lactique offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il disait à l'époque que la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rendait possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles. Ainsi, il a développé un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela le bacille bulgare (**Gasbarrini et al., 2016**).

En 1908, la première bifidobactérie a été isolée par un membre de l'institut Pasteur (pédiatre français) : Henry Tissier à partir d'un enfant en bonne santé nourri au sein, il l'appela ainsi *Bacillus bifidus communis* (maintenant nommée *Bifidobacterium bifidum*). Tissier affirma que la bifidobactérie réduirait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et recommanda son administration aux enfants souffrant de ce symptôme.

En 1917, une souche non pathogène d'*Escherichia coli* a été isolée par le professeur allemand Alfred Nissle à partir de selles d'un soldat qui n'avait pas développé d'entéocolite lors d'une épidémie sévère de shigellose (**Dolié, 2018**).

En 1954, Ferdinand Vergin nomma les bactéries capables de synthétiser ces substances positives pour l'hôte « probiotiques ». Selon l'étymologie grecque du mot, «pro » qui signifie « pour » et « bios » « la vie », Vergin montre bien l'opposition entre les termes antibiotiques et probiotiques et chercha à souligner l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale (**Vergin, 1954**).

En 1965, Lilly et Stilwell définissent les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes (**Colarelli, 2010**).

### 2.3. Les microorganismes probiotiques :

La majorité des microorganismes probiotiques appartiennent principalement aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (**Rubio et al., 2014**). Cependant, d'autres microorganismes peuvent avoir des propriétés probiotiques. Ils comprennent des bactéries des genres *Escherichia*, *Enterococcus* ou encore *Bacillus*, ainsi que des levures comme *Saccharomyces boulardii* (**Rolfe, 2000**).

**Tableau 09:** Micro-organismes probiotique les plus importants à usage humain (FAO et WHO, 2002).

<i>Groupe</i>	<i>Bactéries lactique</i>			<i>Bactéries</i>	<i>Levures</i>
<i>Genre</i>	<i>Bifidobactérium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Autre</i>		<i>saccharomyces</i>
<i>Espèces</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>L.acidophilus</i>	<i>E. feacium</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. soulardii</i>
	<i>B. animalis</i>	<i>L.brevis</i>	<i>E. feacalis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. cervisae</i>
	<i>B. bifidum</i>	<i>L.casei</i>	<i>S. lactis</i>	<i>Esherichia</i>	
	<i>B. breve</i>	<i>L.cripans</i>	<i>S.thermophilus</i>	<i>Coli Nissle</i>	
	<i>B. infantis</i>	<i>L.fementum</i>	<i>L. lactis</i>		
	<i>B. lactis</i>	<i>L.gasseri</i>			
	<i>B. longum</i>	<i>L. lactis</i>			

### 2.4. Mécanismes d'action des probiotiques :

Il existe 3 mécanismes généraux par lesquels les probiotiques semblent exercer leurs effets bénéfiques, avec des différences importantes entre les espèces et les souches de probiotiques : les effets antimicrobiens, l'amélioration de l'intégrité de la barrière muqueuse et la modulation immunitaire

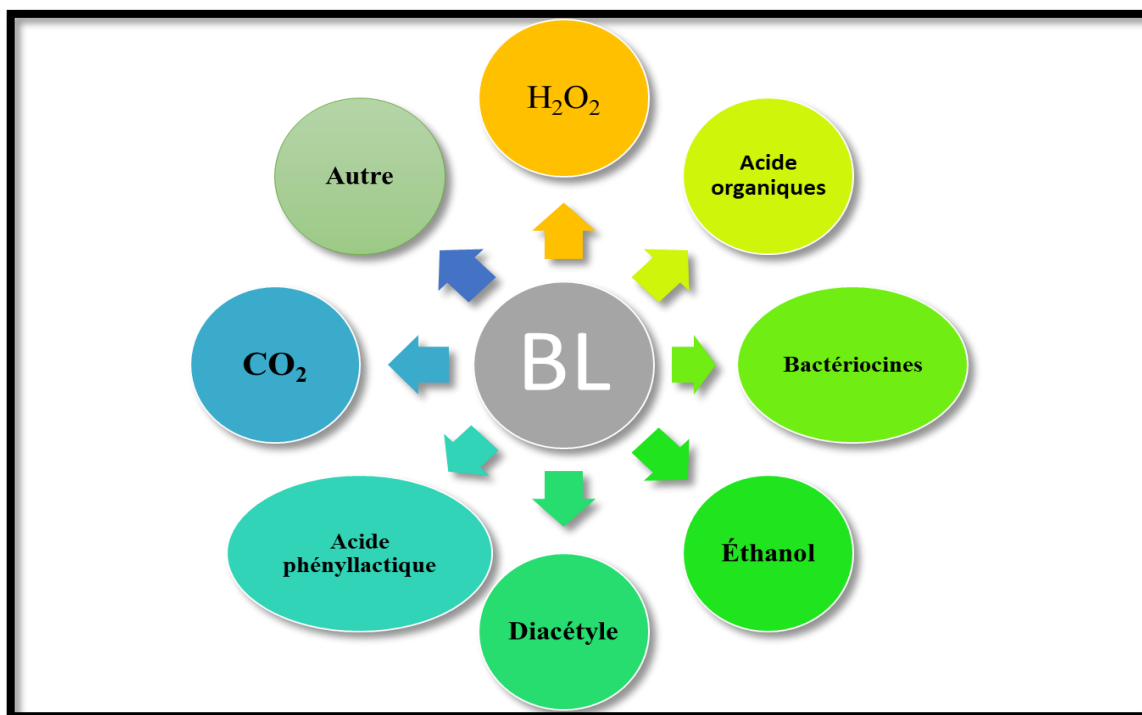
#### 2.4.1. Renforcement de la barrière épithéliale :

Les probiotiques jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, essentielle pour protéger l'organisme contre les agressions environnementales. La barrière intestinale comprend la couche muqueuse, les peptides antimicrobiens, les IgA sécrétoires, et les complexes d'adhésion des jonctions épithéliales. Bien que les probiotiques aient montré des effets positifs dans le maintien de cette barrière, les mécanismes sous-jacents restent partiellement compris.

Les études indiquent que les *Lactobacillus*, par exemple, influencent différemment la phosphorylation des protéines de jonction d'adhérence et l'abondance de la protéine kinase C (PKC), ce qui améliore la fonction de la barrière épithéliale. De plus, les probiotiques peuvent prévenir l'altération de l'épithélium induite par les cytokines, caractéristiques des maladies inflammatoires de l'intestin, et favoriser la sécrétion de mucus. Ce renforcement de la barrière muqueuse contribue à une meilleure exclusion des agents pathogènes et au maintien de l'intégrité intestinale.

#### 2.4.2. Production de substances antimicrobiennes :

Les probiotiques peuvent produire des composés qui réduisent le nombre de microbes pathogènes en modifiant leur métabolisme ou leur capacité à produire des toxines.



**Figure 07 :** Substances antibactériennes produites par les bactéries lactiques (Agriopoulou S et *al.*, 2020)

-Les acides organiques, en particulier l'acide acétique et l'acide lactique, ont un fort effet inhibiteur contre les bactéries à Gram-négatif, et ils ont été considérés comme les principaux composés antimicrobiens responsables de l'activité inhibitrice des probiotiques contre les agents pathogènes.

-L'éthanol, produit par les bactéries lactiques hétéro-fermentaires en tant que produit de la voie de la glycolyse, affecte la fluidité de la membrane.

Le diacétyl généré par l'excès de pyruvate lors du métabolisme du citrate interfère avec l'utilisation de l'arginine en réagissant avec la protéine de liaison à l'arginine des bactéries à Gram négatif.

-L'acide phenyllactique et son dérivé l'acide 4-hydroxy phenyllactique sont produits par des bactéries lactiques comme *Lb. plantarum*, *Lb. alimentarius*, *Lb. brevis*, *Leu. mesenteroides*, etc. Ils présentent activité contre les champignons tels qu'affectant à la différenciation hyphal d'*Aspergillus*, *Penicillium* entre autres. L'acide phenyllactique est également active contre bactéries comme *Listeria*, *Staphylococcus* ou *Enterococcus*.

-Le dioxyde de carbone, crée un environnement anaérobie où les bactéries aérobies ne peuvent pas se développer.

-Le peroxyde d'hydrogène agit via la réaction en chaîne anionique super oxyde qui augmentent l'oxydation toxique.

-D'autres types de métabolites peuvent avoir des actions antimicrobiennes. La reutérine produite par *Lb. reuteri* est un métabolite secondaire dérivé de la fermentation du glycérol. Elle possède un large spectre d'activité, résiste aux enzymes protéolytiques et lipolytiques et agit en inhibant la synthèse de l'ADN. La reutericycline, premier antibiotique de faible poids moléculaire produit par les bactéries lactiques, quant à elle est active contre bactéries à Gram positif et Gram-négatif ainsi que plusieurs champignons et levures (Lavermicocca et al., 2023)

#### **2.4.3. Exclusion compétitive des microorganismes pathogènes :**

L'exclusion compétitive est définie par la capacité de la microflore normale à se protéger contre les établissements de pathogènes. Le concept d'exclusion compétitive indique que les cultures de microorganismes bénéfiques sélectionnés, supplémenté à l'alimentation, concurrencent les bactéries potentiellement nocives dans termes de sites d'adhésion et de substrats organiques (principalement carbone et sources d'énergie). L'adhérence à la paroi du tube digestif pourrait être à des fins différentes : empêcher la colonisation par des microorganismes ou pour concourir pour les nutriments (Yirga, 2015).

#### **2.4.4. Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale :**

Lorsqu'il est indiqué qu'une souche microbienne est un probiotique, là sont des conditions préalables spécifiques qui doivent être traitées. Une d'entre elles est l'adhésion à la muqueuse intestinale pour la colonisation et une interaction supplémentaire entre le probiotique administré souche et l'hôte. Cette interaction spécifique est requise pour la modulation de l'antagonisme contre les agents pathogènes et pour des actions dans le système immunitaire **(Plaza-Diaz et al., 2019)**.

Les cellules épithéliales intestinales sécrètent de la mucine pour éviter l'adhésion de bactéries pathogènes. Plusieurs lactobacilles il a été démontré que les protéines favorisent cette adhésion présentant des adhésifs de surface qui facilitent la fixation au couche muqueuse **(Plaza-Diaz et al., 2019)**. L'exemple le plus étudié des adhésines bactériennes ciblant le mucus est une protéine produite par *Lactobacillus reuteri* (mucus-binding protein).

#### **Modulation du système immunitaire :**

Les probiotiques, par la stimulation du système immunitaire intestinal, augmentent la production d'IgA sécrétoire, améliorent l'activité des cellules natural killer et produisent en grande quantité des cytokines grâce à l'activation du facteur de transcription NFκB. De plus, ils activent les cellules T qui se différencient alors en cellules T helper (Th) induisant la production de cytokines pro-inflammatoires par Th<sub>1</sub> et des cytokines anti-inflammatoires par Th<sub>2</sub>.

Des effets spécifiques ont été décrits selon les souches. C'est le cas, par exemple, de *Lactobacillus rhamnosus* GG qui régule négativement la production d'IL-8 stimulée par *E.coli*. *Lactobacillus casei* et *L. reuteri* induisent une réponse de type Th<sub>2</sub> et une production accrue d'IL-10. En règle générale, une réponse anti-inflammatoire prédomine pour la plupart des souches probiotiques **(Bermudez-Brito et al., 2012)**.

#### **2.5. Critères de sélection des probiotiques :**

Pour être sélectionnées en tant que probiotiques chez l'Homme, les souches microbiennes doivent posséder certaines propriétés fonctionnelles, sécuritaires et technologiques. Ces propriétés sont propres à chaque souche et ne peuvent pas être extrapolées d'une souche à l'autre même au sein d'une seule espèce **(Dunne et al., 2001)**. Les différents critères de sélection sont résumés dans le tableau.



**Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différents critères de sélection des probiotiques (FAO et WHO, 2002).**

<b>Critères de sécurité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Historique de non pathogénicité (GRS).</li> <li>❖ Souche caractérisée par des méthodes phénotypique et génotypiques.</li> <li>❖ Souche d'origine humaine et alimentaire.</li> <li>❖ Souche déposée dans une collection de la culture internationale.</li> <li>❖ Pas de deshydroxylation.</li> </ul>
<b>Critères fonctionnels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Tolérance à l'acidité.</li> <li>❖ Tolérance à la bile.</li> <li>❖ Antagonisme vis-à-vis des pathogènes et production de substance antimicrobienne.</li> <li>❖ Simulation du système immunitaire.</li> <li>❖ Adhésion à diverses lignées de cellulose intestinales et/ou au mucus.</li> </ul>
<b>Critères technologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini.</li> <li>❖ Conservation des propriétés probiotiques après production.</li> </ul>

## 2.6. Effets secondaires :

Les effets indésirables des probiotiques sont rares mais ne sont pas à minimiser. Par exemple, pour les patients immunodéprimés ou ayant un accès veineux central sont à risque de développer des infections graves. Plusieurs cas de fongémies et de bactériémies ont été observées chez des patients (Mouhib, 2023).

## 3. Effets des probiotiques sur les paramètres biochimiques

### 3.1. Lipides sanguins

Concernant la modulation des profils lipidiques sanguins : une revue systématique et une méta-analyse » publié dans le Journal of Functional Foods, examine l'effet des probiotiques sur les lipides sanguins. Cette étude conclut que les probiotiques peuvent améliorer les profils lipidiques en réduisant notamment le cholestérol total, les triglycérides et le LDL (mauvais cholestérol), tout en augmentant le HDL (bon cholestérol).

Plusieurs mécanismes expliquent ces effets bénéfiques, comme la capacité des probiotiques à métaboliser les acides biliaires, ce qui influence le métabolisme lipidique, ainsi que leur rôle dans la modulation du microbiote intestinal, qui impacte la physiologie lipidique de l'hôte. Des souches comme *Lactobacillus plantarum* ont montré un effet hypocholestérolémiant significatif dans diverses études (Huang et al., 2021).

### **3.2. Glycémie et résistance à l'insuline**

A examiné les effets de la supplémentation en probiotiques sur le contrôle glycémique et les profils lipidiques chez des patients atteints de diabète de type 2. Les résultats montrent une tendance à l'amélioration modérée de la glycémie et de l'HbA1c ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les patients prenant des probiotiques. Certaines études incluses dans cette revue ont montré une diminution significative de l'HbA1c et une amélioration des paramètres glycémiques, bien que les résultats varient selon les études et les souches utilisées. Concernant le profil lipidique, les données sont moins claires, mais les probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique sur certains marqueurs métaboliques liés au diabète (**Kassaiian et al., 2019**).

### **3.3. Enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP)**

Dans World Journal of Hepatology traite de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Les probiotiques, en modulant le microbiote intestinal, peuvent réduire l'infiltration graisseuse du foie, diminuer les enzymes hépatiques (ALT, AST), et améliorer les marqueurs inflammatoires et métaboliques chez les patients atteints de NAFLD. Ces effets sont liés à la réduction de la perméabilité intestinale et à la diminution des endotoxines circulantes, ce qui protège les cellules hépatiques.

Des études cliniques montrent que la supplémentation en probiotiques, notamment des souches comme *Bacillus coagulans*, associée à des modifications du mode de vie, entraîne une amélioration significative du poids, du tour de taille, des enzymes hépatiques et de l'inflammation après 12 semaines. Cependant, l'impact sur le score de fibrose hépatique reste incertain, nécessitant des recherches supplémentaires avec des échantillons plus larges et des durées plus longues (**Sharifi et al., 2020**).

## **4. Effets des probiotiques sur les paramètres hématologiques**

### **4.1. Hémoglobine**

L'étude de **Hoppe et al. (2017)** publiée dans le British Journal of Nutrition montre que la souche probiotique *Lactobacillus plantarum* 299v augmente significativement l'absorption du fer non héminique provenant d'une boisson aux fruits enrichie en fer. Cette augmentation est d'environ 50 % par rapport à une boisson sans probiotique, avec une absorption moyenne passant de 18-20 % à près de 29 % chez des femmes en âge de procréer.

Les mécanismes proposés incluent la colonisation intestinale par la bactérie et une acidification locale du côlon qui favorise la réduction du fer ferrique en fer ferreux, forme plus facilement absorbable. Cette souche est bien étudiée et recommandée dans d'autres indications gastro-intestinales, ce qui souligne sa sécurité et son efficacité.

#### **4.2. Globules blancs (leucocytes, lymphocytes)**

Les probiotiques modulent la réponse immunitaire chez les patients atteints de maladies auto-immunes en jouant un rôle immunomodulateur bénéfique. Les probiotiques, qui sont des micro-organismes vivants, peuvent réduire l'inflammation intestinale, renforcer la barrière intestinale, et influencer positivement le système immunitaire en diminuant la production d'auto-anticorps et en modulant la réponse inflammatoire.

Plus précisément, ils agissent en :

Favorisant la sécrétion de mucus et en maintenant l'intégrité des jonctions cellulaires de l'intestin,

Produisant des facteurs antimicrobiens, Stimulant ou régulant la réponse immunitaire innée et adaptative, Réduisant les niveaux d'auto-anticorps spécifiques dans certaines maladies auto-immunes expérimentales.

Ces effets contribuent à atténuer les symptômes et la progression des maladies auto-immunes, bien que des précautions soient nécessaires car les probiotiques peuvent aussi entraîner des effets secondaires légers à modérés (**Yan et al., 2021**).

#### **4.3. Plaquettes (agrégation plaquettaire)**

L'article de **Molin (2019)** dans *Nutrients* (11(2), 267) traite des effets des probiotiques sur la santé cardiovasculaire, en particulier leur impact sur la fonction plaquettaire. Les probiotiques, en modulant le microbiote intestinal, peuvent influencer la production de métabolites bactériens comme le TMAO (N-oxyde de triméthylamine), qui est associé à une hyperréactivité plaquettaire et à un risque accru d'événements thrombotiques et cardiovasculaires.

# Etude expérimentale

## **Problématique et objectifs**

Le traitement antituberculeux, bien qu'efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*, est souvent associé à des effets secondaires notables, notamment des altérations biochimiques (hépatotoxicité, perturbation des enzymes hépatiques) et hématologiques (anémies, leucopénie, etc.). Ces effets indésirables peuvent compromettre l'observance du traitement et impacter la qualité de vie des patients.

Les probiotiques émergent comme une piste prometteuse grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et leur rôle dans le maintien de l'équilibre du microbiote intestinal, souvent perturbé par les traitements médicamenteux. Ils sont notamment connus pour leurs effets bénéfiques sur la santé digestive, la régulation de l'immunité, et la protection des fonctions métaboliques. Des recherches ont montré leur capacité à atténuer la toxicité induite par certains médicaments, en particulier au niveau hépatique et hématologique. Toutefois, peu d'études se sont spécifiquement penchées sur leur efficacité dans le cadre du traitement antituberculeux, dont les effets secondaires restent une préoccupation majeure.

**Dès lors, peut-on envisager l'utilisation des probiotiques comme une approche complémentaire efficace pour atténuer les perturbations biochimiques et hématologiques induites par le traitement antituberculeux ?**

C'est dans le but de répondre à cette question que nous avons mené cette étude, dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet protecteur des probiotiques sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez des sujets recevant un traitement antituberculeux. Pour cela nous allons:

- Doser et interpréter certains paramètres biochimiques.
- Compter l'ensemble des cellules de sang.
- Etudier certains indices érythrocytaire (hématocrite, VGM, CCMH ...)

## **1. Matériel et méthode**

### **1.1. Modèle animal**

Les lagomorphes suscitent depuis longtemps l'intérêt des chercheurs en tant que modèles expérimentaux. Leur proximité phylogénétique avec l'être humain, leur facilité de manipulation, ainsi que leur taille relativement modeste permettant un prélèvement aisé d'échantillons tissulaires et sanguins en font des sujets de choix (Dewree et Drion, 2006).

Dans cette étude, 24 lapins (12 mâles et 12 femelles) de la souche ITELV 2006 ont été utilisés. Ces animaux proviennent de l'Institut Technique des Élevages (ITELV) de Constantine et sont issus du croisement entre des femelles locales et des mâles de la lignée INRA 2666. Leur poids vif variait entre 2,0 et 2,8 kg au moment de l'expérimentation.

Les animaux ont été logés au niveau de l'animalerie de l'Institut des Sciences Vétérinaires d'El Khroub, situé dans la wilaya de Constantine. Chaque individu a été placé dans une cage individuelle en acier inoxydable, sous un cycle lumineux contrôlé de 12 heures de lumière suivies de 12 heures d'obscurité. L'alimentation standard ainsi que l'eau de boisson ont été fournies *ad libitum*. Une période d'acclimatation de sept jours a été respectée avant le début de l'expérimentation, afin de permettre la stabilisation comportementale et émotionnelle des animaux (**voir Photo 1**).



**Figure 08.** Batterie expérimentale (Photo personnelle)

## 1.2. Préparation des médicaments

Les médicaments nécessaires à notre étude, à savoir l'Isoniazide et la Rifampicine, ont été fournis par le service **pneumo-phthisiologie** de l'**Établissement Public Hospitalier (EPH) Mohamed Boudiaf** Elkhroub Constantine.

- ✚ Rifampicine : RIFADINE®, RIMACTAN® ; molécule obtenue par modification de la chaîne latérale de Rifamycine SV.
- ✚ Isoniazide : RIMIFON® ; dérivé de l'acide isonicotinique.

Dans notre travail, on a utilisé la forme associée a usage pédiatrique. Les solutions d'INH et de RIF ont été préparées dans de l'eau distillée stérile en mélangeant une quantité d'eau distillée avec la dose nécessaire du médicament.



**Figure 09.** La forme associée Isoniazide-rifampicine (Photo personnelle)

## 1.3. Préparation des Probiotiques

Les probiotiques utilisés dans cette étude ont été achetés en pharmacie sous forme de gélules du produit **Ultrabiotique Nutrisanté**. Chaque gélule contient un mélange de quatre souches : *Lactobacillus helveticus* UBi 114, *Lactobacillus rhamnosus* UBi 125, *Lactobacillus plantarum* UBi 176 et *Bifidobacterium breve* UBi 263. Le protocole expérimental consistait à administrer une gélule de 8 milliards de bactéries par jour à chaque lapin, par voie orale, pendant 10 jours consécutifs, deux heures avant l'administration du traitement antituberculeux.



Figure 10. Ultrabiotique (Photo personnelle).

#### 1.4. Protocole expérimental

L'étude a été effectuée au mois de février 2025. Les lapins ont été réparties en 4 groupes de 6 animaux chacun ;

Tableau 05 : Protocole expérimental

groupes	traitement	Dose
01 (C)	Pas de traitement (eau distillée)	/
02 (RI)	Isoniazide rifampicine	75 mg 50 mg
03 (P)	Probiotique	Gélule/lapin / jour
04 (PRI)	Isoniazide Rifampicine Probiotique	75 mg 50 mg Gélule/lapin / jour



### **1.5. Échantillonnage de sang**

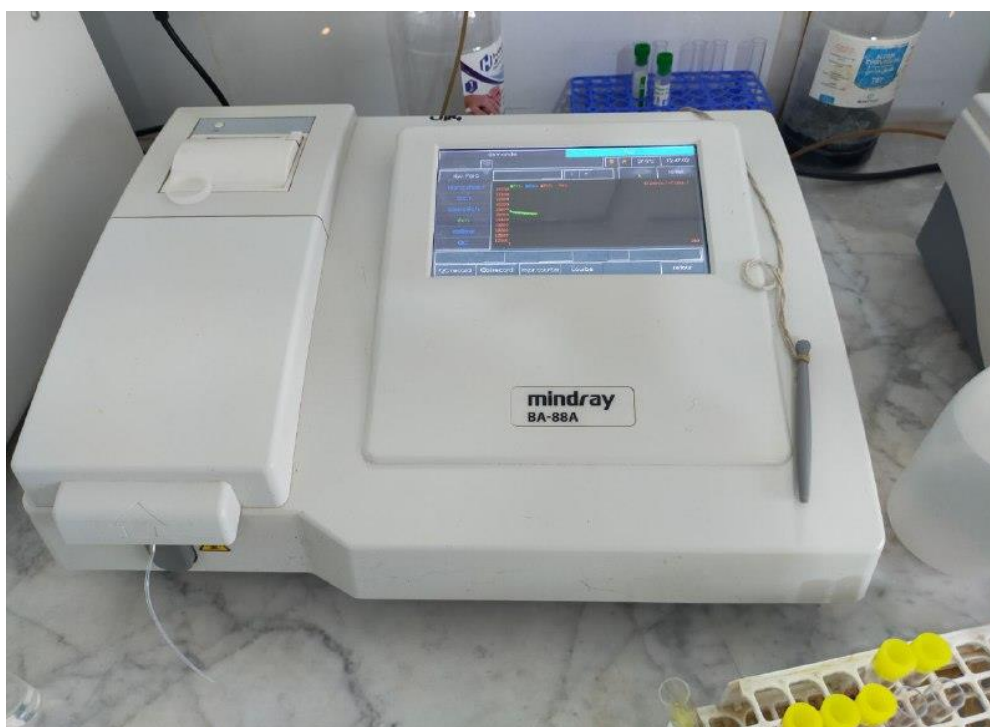
Après 10 jours de traitement, 5 ml de sang ont été prélevés au moment du sacrifice des animaux, directement à partir de la veine jugulaire. Le sang a été recueilli dans des tubes héparinés pour les analyses biochimiques et dans des tubes EDTA pour les analyses hématologiques. Les échantillons ont ensuite été rapidement acheminés dans des conditions de froid vers le laboratoire d'analyse.

Toutes les analyses biochimiques et hématologiques ont été réalisées au niveau des laboratoires de biochimie et d'hématologie de l'hôpital Houari Boumediene de Chelghoum Laïd, wilaya de Mila.

### **1.6. Analyses biochimiques**

Les plasmas séparés ont été soumis à la détermination de la concentration de quelques paramètres biochimiques (Urée, Créatinine, Albumine, Protéines totales, Triglycérides, Cholestérol et Bilirubine), et les mesures des activités de l'ALAT, ASAT, GGT et de la PAL.

Les dosages qui ont porté sur 11 paramètres ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre Mindray BA-88A selon des méthodes colorimétriques décrite dans le tableau ci-dessous.



**Figure 11.** Spectrophotomètre Mindray BA-88A (Photo personnelle).

**Tableau 06 :** tableau récapitulatif des paramètres biochimiques étudié accompagnée de leurs méthodes de dosage, principe et longueur d'ondes

paramètres	Méthode	Principe	Longueur d'onde
Urée	Uréase	Diminution de NADH	340 nm
Créatinine	Méthode de Jaffé	Réaction avec l'acide picrique en milieu alcalin	405 nm
Albumine	Méthode au vert de bromocrésol	Formation d'un complexe albumine-colorant mesuré colorimétriquement	630 nm
Protéines totales	Réaction du biuret	Formation d'un complexe coloré entre les ions cuivriques et les protéines en milieu alcalin	550 nm
Cholestérol	Cholestérol oxydase / peroxydase	Formation de quinonéimine par réaction enzymatique	500 nm
Triglycérides	Glycérol phosphate oxydase / peroxydase	Formation de quinonéimine après hydrolyse enzymatique	500nm
ALAT (GPT)	Méthode enzymatique	ransfert d'un groupement aminé ; mesure de la diminution du NADH	340 nm
ASAT	Méthode enzymatique	Formation d'oxaloacétate ; mesure de la diminution du NADH	340 nm
PAL	p-Nitrophénylphosphate (méthode colorimétrique)	Hydrolyse en p-nitrophénol (coloré en milieu alcalin)	405 nm
GGT	Méthode enzymatique	Libération d'un composé coloré par transfert du groupement $\gamma$ -glutamyle	405 nm
Bilirubine totale	Réaction au diazoté	Formation d'un complexe azobilirubine	540 nm

**Les kits utilisé dans la présente étude sont :**

- Urée : Urea UV Kit (réf. CH0225.125) , Bioscan (marque française)
- créatinine : kit Creatinine (réf. CH0125.125), Bioscan
- Albumine : kit Albumin BCG (réf. CH0112.125), DiaScan (marque française)
- Proteine total : kit Total Protein (réf. CH0350.125), DiaScan
- Cholesterol : CHOD-PAP (réf.CH0904.125) , Bioscan Industries
- Triglycéride : kit Triglyceride GPO-PAP (réf. CH0218.125), Bioscan

- ALAT : kit ALT (réf. CH17.10.015) , DiaScan
- ASAT : kit AST (réf. CH16.10.015), DiaScan
- GGT : kit GGT (réf. CH0630.125), DiaScan
- Bilirubine totale : kit Total Bilirubin (réf. CH0325.125)

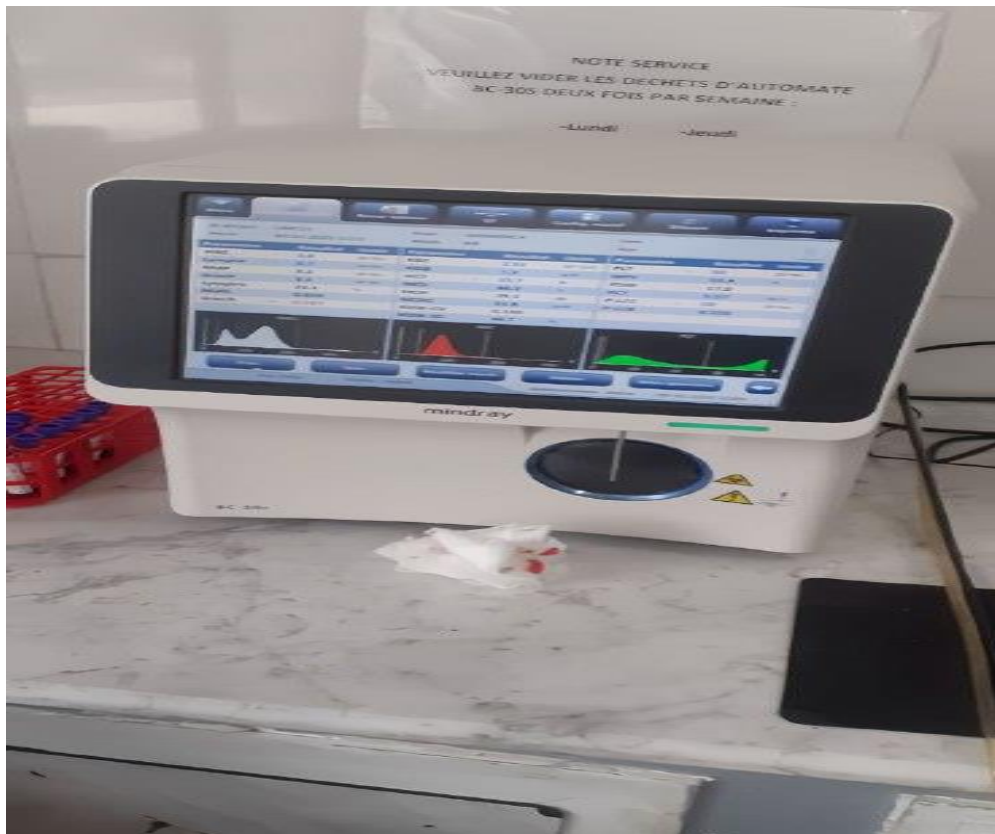
### 1.7. Analyses hématologiques :

Le tableau ci-dessous résume les méthodes utilisées pour le comptage des cellules de sang, ainsi que ceux utilisés pour l'étude des indices érythrocytaires.

**Tableau 07 :** tableau récapitulatif des paramètres hématologiques étudiés accompagnés de leurs méthodes de dénombrements

	Méthode	Principe
<b>GR</b>	Impédance ou cytométrie	Comptage par variation de conductivité
<b>HB</b>	Méthode cyanmetHb ou photométrique	Conversion en cyanmetHb et mesure photométrique
<b>HT</b>	Calculé ou microcentrifugation	Rapport du volume des GR au volume total du sang
<b>VGM</b>	Calculé : $Ht / GR \times 10$	Volume moyen des globules rouges
<b>CCMH</b>	Calculé : $Hb / Ht \times 100$	Concentration moyenne d'hémoglobine dans les GR
<b>PLAQUETTES</b>	Comptage automatisé	Comptage des éléments plaquettaires
<b>GB</b>	Comptage automatisé ou microscopie	Comptage total des leucocytes
<b>Monocytes</b>	Cytométrie	Taille intermédiaire et faible granularité
<b>Granulocytes</b>	Cytométrie de flux ou diffraction laser	Classification selon la taille et la granulation cytoplasmique

Toutes les analyses hématologiques ont été réalisées à l'aide d'un automate Mindray BC-3600



**Figure 12.** Automate d'hématologie Mindray BC- 3600 (Photo personnelle).

**Les kits utilisés dans cette étude sont :**

- Diluent : Mindray Diluent BC-3D (définit les valeurs de référence internes de l'automate, assure la stabilité cellulaire pendant la mesure et permet de compter les globules rouges et les plaquettes par la méthode de l'impédance)
- Lyseur : Mindray Lyse BC-3L ou Lyse LH (Lyse sélective des globules rouges pour permettre l'analyse des globules blancs (WBC) et de l'hémoglobine et permet de mesurer les différentes populations leucocytaires (Lymphocytes, Monocytes, Granulocytes) )
- Nettoyant : Mindray Cleaner BC-3C ou Rinse (Nettoyage automatique des circuits fluidiques et des aiguilles d'aspiration, évite l'accumulation de résidus cellulaires, de protéines, ou de dépôts sanguins et prévient les contaminations croisées entre échantillons )
- Contrôle qualité : Mindray Cell Control (vérification quotidienne de la précision et de la fiabilité de l'automate)

-Calibrateur : Mindray Calibrator (sert à étalonner l'appareil, notamment après maintenance, changement de réactifs, ou suspicion de dérive analytique et définit les valeurs de référence internes de l'automate)

### **1.8. Analyse statistiques**

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de deux logiciels :

-La version 2020 du logiciel XLstat a été employée pour l'analyse statistique. Les données ont été analysées par le test ANOVA à un facteur. Le test de Tukey HSD (Honestly Significant Difference) a été utilisé pour comparer les moyennes. Les différences ont été considérées comme significatives lorsque  $P < 0,05$ , et très significatives lorsque  $P < 0,01$ . Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type.

-Le logiciel Excel pour la réalisation des graphes

## Résultats et discussion

### 1. Résultats et discussion d'analyses biochimiques

Les résultats des différents paramètres biochimiques étudiés pour les quatre groupes ainsi la comparaison des moyennes de ces paramètres, entre les quatre groupes, selon le test de Tukey sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 08 :** Moyenne et écart-type des enzymes hépatiques et la bilirubine

Groupes	ASAT (UI/L)	ALAT (UI/L)	PAL (UI/L)	GGT (UI/L)	Bilirubine (UI/L)
01 (C)	48.2 ± 4.308	43±4	59.6± 12.908	5.4± 0.489	0.26±0.048
02 (RI)	30.6 ±3.382**	44.2± 9.495	177.2±16.166***	7.2± 0.748**	0.52±0.074**
03 (p)	32.4 ±8.064**	34±6.928	76± 12.377 ###	5.6± 0.489#	0.38±0.074
04 (PRI)	37± 2.898*	43.4± 4.317	83.4± 12.597###	4.6± 0.8###	0.46±0.0101*

Les valeurs ont été exprimées en moyenne ± écart-type, (\*, # = p<0,05 ; \*\*, ## = p<0,01 ; \*\*\*, ### = p<0,001). \*comparaison avec groupe contrôle (témoin négatif), # comparaison avec le groupe 2.

**Tableau 09 :** Moyenne et écart-type de certains paramètres biochimiques

Groupes	PT (g/L)	ALB (g/L)	CHOL (g/L)	TG (g/L)	CREA (mg/L)	UREE (g/L)
01(C)	60±2	52,2±2,03	0,51±0,05)	0,58±0,11)	0,66±0,10	27±1,26
02 (RI)	50,4±2,05***	45±1,41***	1,51±0,88	1,58±0,46***	1,32±0,27***	37,6±1,49***
03 (P)	58,4±2,24##	46,8±1,16**	0,93±0,42	0,59±0,11###	0,62±0,11###	26,4±2,33###
04 (PRI)	54,4± 3,44*	53,4±1,49###	0,72±0,27	1,05±0,06 #	1,14± 0,10**	34,2±1,72***

Les valeurs ont été exprimées en moyenne ± écart-type, (\*, # = p<0,05 ; \*\*, ## = p<0,01 ; \*\*\*, ### = p<0,001). \*comparaison avec groupe contrôle (témoin négatif), # comparaison avec le groupe 2.

L'analyse des paramètres biochimiques généraux montre que le traitement antituberculeux (groupe RI) a induit une perturbation marquée du métabolisme hépatique, rénal et lipidique. Une diminution très significative des protéines totales et de l'albumine a été observée. Parallèlement, une élévation notable du cholestérol et très significative des triglycérides indique une dyslipidémie associée au traitement. Les taux de créatinine et d'urée, significativement augmentés, suggèrent une altération de la fonction rénale. En revanche, les lapins ayant reçu uniquement des probiotiques (groupe P) présentent des valeurs proches du groupe témoin, ce qui confirme l'absence d'effet toxique de ces derniers. Lorsque les probiotiques sont administrés en association avec les antituberculeux (groupe PRI), une amélioration partielle de l'ensemble des paramètres est notée : les taux d'albumine, de cholestérol, de triglycérides, de créatinine et d'urée sont significativement réduits par rapport au groupe RI, bien qu'ils ne reviennent pas totalement aux valeurs normales.

Concernant les marqueurs de la fonction hépatiques, le groupe traité uniquement par les antituberculeux présente une élévation très significative de la phosphatase alcaline (PAL), de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et de la bilirubine. L'ASAT est paradoxalement diminuée, ce qui peut refléter une atteinte hépatique avancée ou une inhibition enzymatique. L'ALAT est légèrement augmentée, ce qui confirme une cytolyse modérée. Le groupe ayant reçu les probiotiques seuls montre des valeurs stables, tandis que le groupe PRI (probiotiques + antituberculeux) affiche une nette amélioration de ces marqueurs, notamment une réduction significative de la PAL, de la GGT et de la bilirubine.

### **1.1. Variation des bio-marqueurs de la fonction hépatique (PAL, ALAT, ASAT, GGT, Bilirubine)**

Le foie est sujet à de nombreuses affections dont l'origine peut être primaire ou secondaire. Toutefois, même en cas d'affection, nous n'observons pas de symptômes dans un premier temps car le foie est un organe de grande taille, qui est capable d'une compensation fonctionnelle importante. Les symptômes d'affection hépatique n'apparaissent que lorsqu'une majeure partie du foie (plus de 70 %) est atteinte (**Michaux, 2017 ; Medaille et al 2018**)

Les enzymes hépatiques (PAL, GGT, ASAT, ALAT) ainsi que la bilirubine sont des biomarqueurs essentiels de la fonction hépatique. Toute élévation ou réduction significative de leurs concentrations dans le sérum peut refléter un stress oxydatif, une cytolyse hépatique, ou encore une cholestase induite par des traitements pharmacologiques ou des pathologies hépatiques (**Giannini et al., 2005**). Dans cette étude, nous avons évalué l'effet du traitement

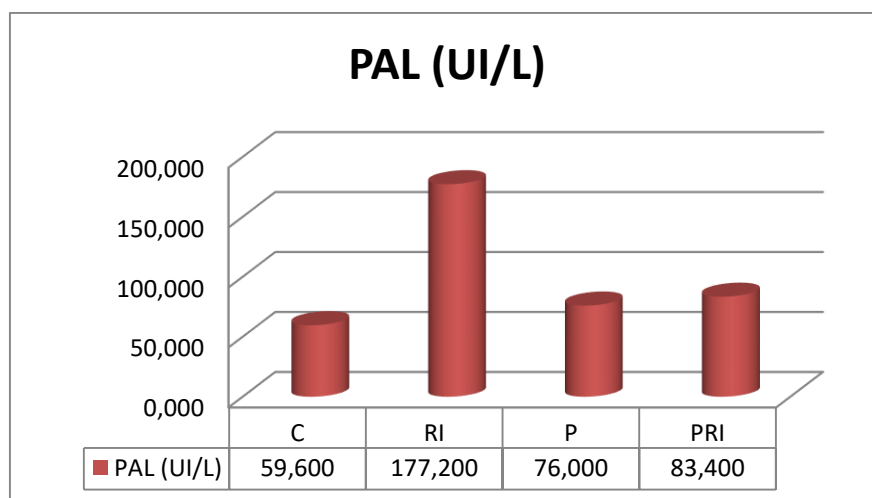
antituberculeux de première ligne (Rifampicine + Isoniazide) sur ces marqueurs, ainsi que l'impact potentiel de l'administration de probiotiques en parallèle.

### 1.1.1. PAL (Phosphatase Alcaline)

La figure ci-dessous montre une élévation très significative de la PAL dans le groupe RI ( $177.2 \pm 16.1$  U/L) comparé au groupe contrôle ( $59.6 \pm 12.9$  U/L;  $p < 0.001$ ). Cela peut indiquer une cholestase médicamenteuse, effet indésirable bien documenté de la rifampicine (Saukkonen et al., 2006). Ce résultat est en accord avec les travaux de (Shih et al., 2013 ; Zhi-Hua Zhang et al., 2012; Jahan et al., 2015)

Les lapins du groupe traité uniquement par des probiotiques (P) ont présenté une légère élévation de la PAL (76,0 UI/L), probablement liée à une modulation métabolique sans atteinte hépatique. En revanche, l'association des probiotiques avec le traitement antibacillaire (PRI) a permis de réduire significativement l'élévation de la PAL induite par le traitement seul, avec une valeur de 83,4 UI/L. Cette diminution suggère que les probiotiques exercent un effet hépatoprotecteur partiel, limitant les dommages hépatiques provoqués par les antituberculeux.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (Zhou et al., 2019) ; (Gao et al., 2020), qui ont montré que l'administration de probiotiques (notamment *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) chez des animaux traités avec des médicaments hépatotoxiques réduisait significativement les marqueurs hépatiques (ALAT, ASAT, PAL). Les mécanismes proposés incluent la modulation du microbiote intestinal, la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation systémique, ainsi que la protection de la barrière intestinale, diminuant ainsi le passage de produits toxiques vers le foie.



**Figure 13 :** Variation plasmatique de la phosphatase alcaline



### 1.1.2. GGT (Gamma-Glutamyl Transférase)

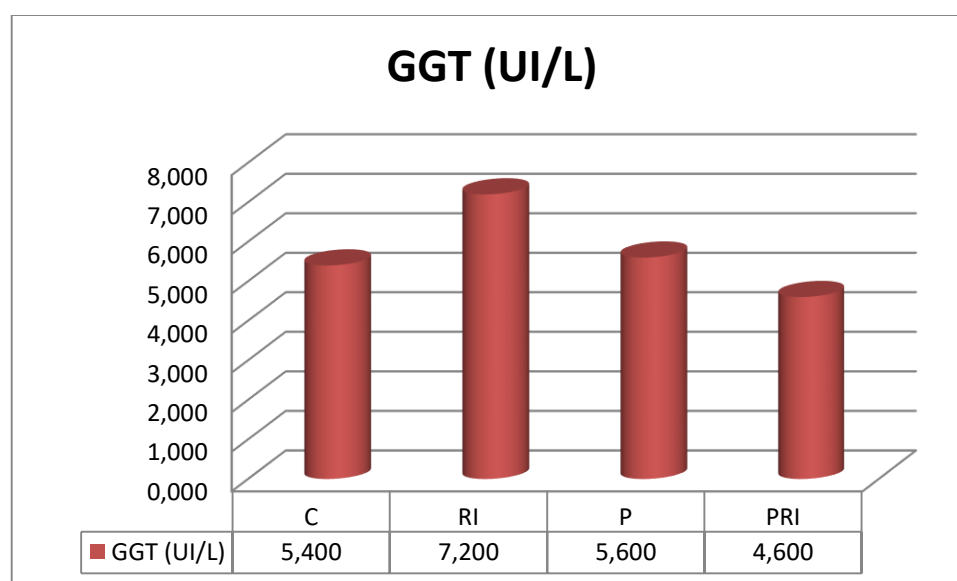
L'étude de l'activité du Gamma-Glutamyl Transférase montre une élévation très significative chez les lapins traités par rifampicine et isoniazide (RI), atteignant 7,2 UI/L contre 5,4 UI/L dans le groupe contrôle. Cette augmentation traduit une légère altération hépatobiliaire ou une induction enzymatique hépatique, conforme aux effets secondaires bien établis des antituberculeux. Ces derniers peuvent activer la voie des enzymes microsomales (notamment via les cytochromes P450), entraînant une élévation de la GGT, comme l'ont rapporté (Tostmann et al., 2008).

En revanche, l'administration conjointe de probiotiques avec les antituberculeux (groupe PRI) a permis de réduire la GGT à 4,6 UI/L, inférieure même à la valeur du groupe contrôle. Ce résultat suggère une action protectrice notable des probiotiques, possiblement par :

- Une modulation du stress oxydatif,
- Une amélioration de la fonction barrière intestinale,
- ou encore une réduction de l'inflammation hépatique.

Le groupe ayant reçu uniquement des probiotiques (P) présente une valeur de GGT similaire à celle du groupe contrôle, indiquant que ces derniers n'exercent pas de stress hépatique par eux-mêmes.

Ces données confirment les observations de (Kaur et al., 2020), qui ont démontré l'effet hépato-protecteur des probiotiques dans des modèles animaux exposés à des agents toxiques, en réduisant significativement les taux de GGT, PAL et transaminases. Voir figure ci-dessous.



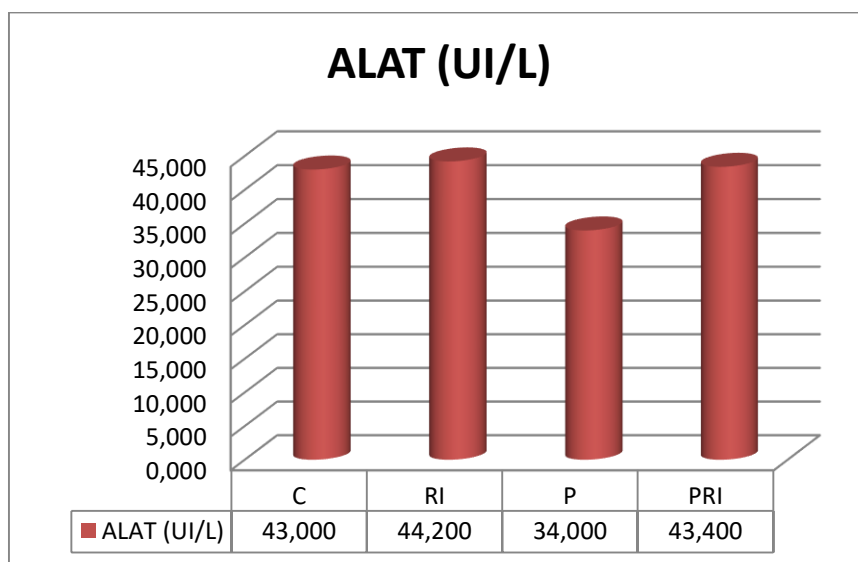
**Figure 14 :** Variation plasmatique de la Gamma-Glutamyl Transférase

### 1.1.3. ALAT (Alanine Aminotransférase)

L'ALAT, enzyme plus spécifique du foie que l'ASAT, reste relativement stable dans tous les groupes (valeurs entre 34 et 44 U/L). Cela pourrait indiquer une absence de cytolysé hépatique majeure, malgré une légère élévation dans le groupe RI ( $44.2 \pm 9.5$  U/L) et dans le groupe PRI ( $43.4 \pm 4.3$  U/L), proche de la valeur contrôle (43 U/L). Ces résultats suggèrent que l'atteinte hépatique n'est pas sévère mais pourrait être plus métabolique ou cholestatique (Zimmerman, 1999).

Dans le groupe traité uniquement par les probiotiques (P), l'activité de l'ALAT diminue à 34,0 UI/L. Cette baisse notable peut s'interpréter comme une action favorable des probiotiques sur le métabolisme hépatique, en particulier via une réduction du stress oxydatif et une amélioration du profil inflammatoire.

Ces observations sont cohérentes avec les travaux de (Saxena et al., 2015) et (Park et al., 2017), qui ont mis en évidence l'effet protecteur de certaines souches probiotiques contre l'hépatotoxicité induite par des agents chimiques ou médicamenteux, en particulier par réduction des dommages oxydatifs, modulation de la réponse immunitaire et maintien de l'intégrité hépatocytaire. Voir figure ci-dessous



**Figure 15 :** Variation plasmatique de l'ALAT

#### 1.1.4. ASAT (Aspartate Aminotransférase)

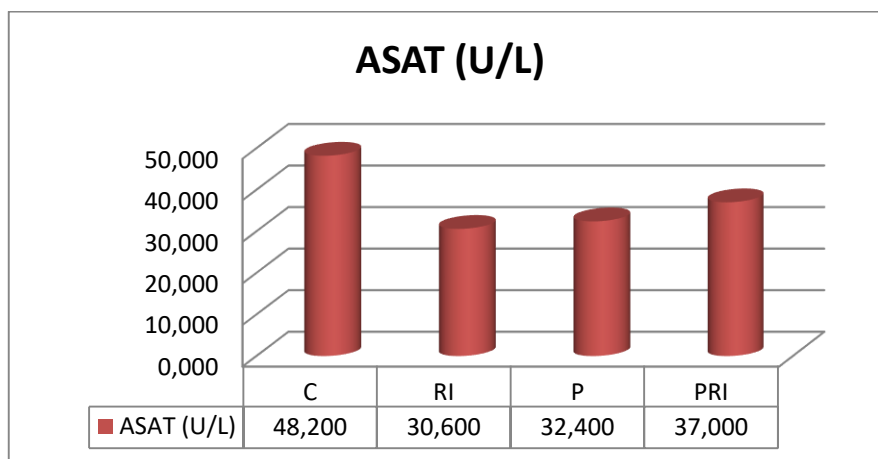
Contrairement à l'attendu en cas d'hépatotoxicité, on observe dans cette étude une diminution significative de l'ASAT dans tous les groupes traités, y compris par les seuls probiotiques. Le groupe ayant reçu le traitement antibacillaire seul (RI) présente la valeur la plus basse (30,6 U/L par rapport au groupe contrôle. Cette diminution pourrait traduire une inhibition de l'activité enzymatique, une perturbation mitochondriale, ou encore un déficit de synthèse hépatique, comme cela a été suggéré dans certains modèles d'hépatotoxicité chronique (**Lee et al., 2014**).

Ces résultats rejoignent certaines observations de (**Abenavoli et al., 2019**), qui ont rapporté une réduction paradoxale de l'ASAT dans des états de dysfonction hépatométabolique modérés, modulés par l'axe intestin-foie.

Le groupe ayant reçu les probiotiques seuls (P) montre une baisse comparable (32,4 U/L), possiblement liée à une modulation du métabolisme hépatique sans effet néfaste. Le groupe traité conjointement par les antituberculeux et les probiotiques (PRI) présente une activité intermédiaire (37,0 U/L), indiquant une atténuation de la baisse induite par le traitement médicamenteux, ce qui soutient un rôle stabilisateur des probiotiques.

Bien que cette baisse ne corresponde pas à une cytolyse classique, elle reste cliniquement significative et pourrait refléter des modifications du métabolisme hépatique ou musculaire.

Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Abdelhady et El-Abasy, 2015**), qui ont rapporté que le traitement des lapins néozélandais par 0.4 g/kg d'un mélange de *Bacillus subtilis* et de *Bacillus licheniformis*, pendant 8 semaines, n'a aucun effet sur les animaux sains. Cependant, un traitement par ce mélange pourrait avoir un effet bénéfique sur la diminution des taux de l'ALAT et de l'ASAT, après une atteinte hépatique provoquée par une infection à *Pasteurella multocida*.



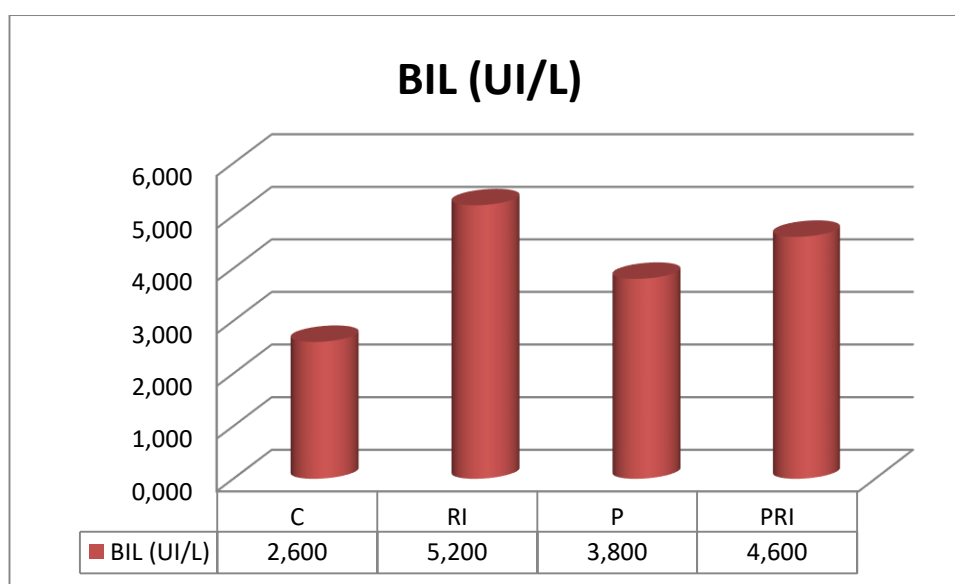
**Figure 16 :** Variation plasmatique de l'ASAT

## 5. Bilirubine totale

La bilirubinémie chez les lapins qui ont eu un traitement avec rifampicine et isoniazide (RI) montre une augmentation très significative par rapport au groupe contrôle (5,2 vs 2,6 UI/L). Cette élévation suggère une perturbation de la fonction hépatique, probablement par un effet cholestatique connu des antituberculeux, en particulier de la rifampicine, qui interfère avec le transport hépatobiliaire de la bilirubine (**Schmiedlin-Ren et al., 2001**).

Dans le groupe traité par probiotiques seuls (P), la valeur de la bilirubine reste modérément élevée (3,8 UI/L), sans dépassement du seuil pathologique, ce qui peut s'interpréter comme un effet métabolique non délétère.

L'association des probiotiques avec le traitement antibacillaire (PRI) permet de réduire la bilirubine à 4,6 UI/L, soit une amélioration notable par rapport au groupe RI. Cela confirme une fois de plus l'effet hépatoprotecteur partiel des probiotiques, attribué à leur capacité à réduire l'inflammation, stabiliser la membrane des hépatocytes, et améliorer la détoxification hépatique (**Rodes et al., 2013**).



**Figure 17 :** Variation plasmatique de la bilirubine

## 1.2. Variation des taux plasmatique du cholestérol et triglycérides

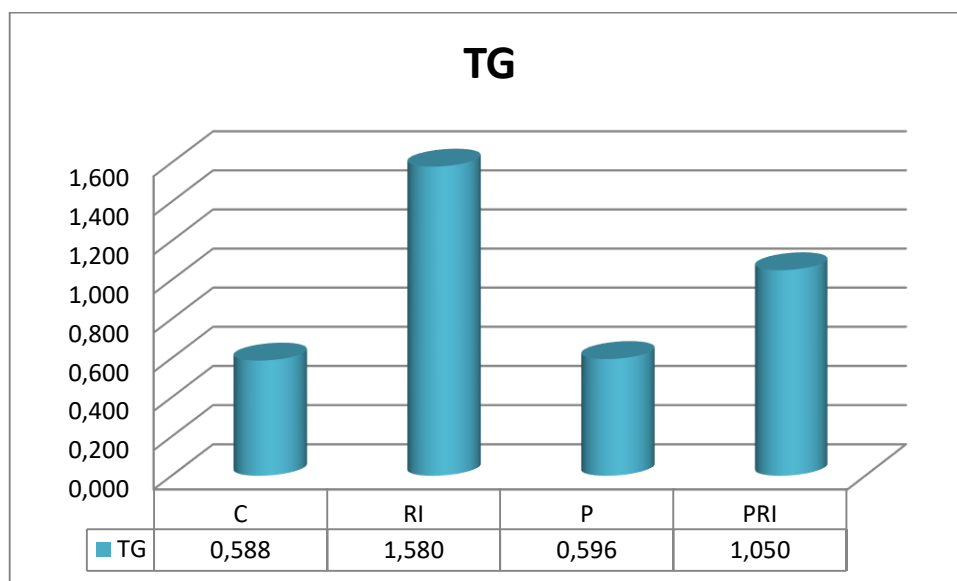
Les résultats de la présente étude ont également établi que le traitement aux antituberculeux pourrait affecter le métabolisme lipidique du foie (taux de triglycérides et du cholestérol). Ceci est mis en évidence par une augmentation non significative des niveaux du cholestérol et très significative des triglycérides (**Figures 17 et 18**).

Cette situation pourrait être attribuée à la réduction de l'activité de la lipase, ce qui pourrait conduire à une diminution de l'hydrolyse des triglycérides (**Benhizia et al., 2022**). D'un autre côté, on peut supposer que l'hypercholestérolémie chez les lapins traités aux antituberculeux a été causée par des dommages aux cellules du parenchyme hépatique qui ont entraîné une perturbation du métabolisme des lipides dans le foie (pas transformation du cholestérol en acides biliaires) (**Benhizia et al., 2022**).

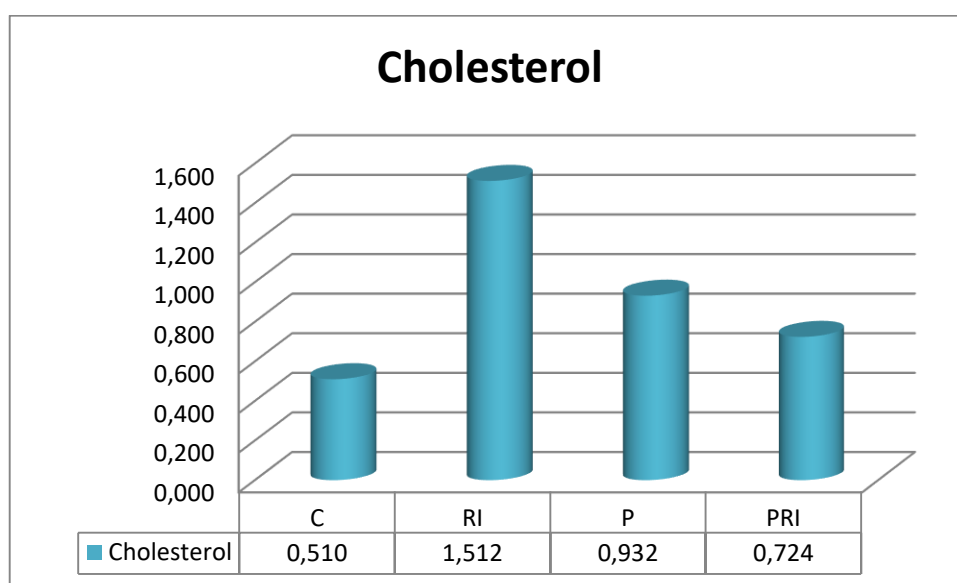
Dans notre investigation, les lapins traités avec le probiotique seul (P) ont montré un taux de TG et du cholestérol très proche du groupe contrôle, indiquant que l'administration de probiotique n'a pas de retentissement négatif sur le métabolisme lipidique, et pourrait même contribuer à le réguler.

Ainsi, une modification bénéfique du profil lipidique a été enregistrée, indiquant une diminution significative des taux du cholestérol total ( $P < 0,01$ ) et des triglycérides ( $P < 0,05$ ), chez les groupes PRI supplémentés par les probiotiques et les antituberculeux, comparés au groupe RI. Cette diminution suggère un effet protecteur partiel du probiotique, qui permet d'atténuer les perturbations lipidiques induites par le traitement antibacillaire.

L'effet positif des probiotiques sur les paramètres du profil lipidique chez le lapin a été rapporté dans plusieurs études, comme celle de (**Younis et al., 2019**), qui ont constaté une diminution significative des taux du cholestérol total et des triglycérides chez les lapins ayant reçu  $1 \times 10^6$  ufc/g de *Lactobacillus planterium*, pendant 8 semaines. De plus, l'effet hypocholestérolémiant de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745®, chez des hamsters traités avec 3g/kg, pendant 21 jours, a été rapporté par (**Briand et al., 2019**). Une autre étude sur des lapins obèses supplémentés par  $1 \times 10^{10}$  ufc/mL de *Lactobacillus plantarum* 299 v et  $1 \times 10^9$  ufc / mL de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, pendant 30 jours, a montré une diminution significative du taux de cholestérol et des triglycérides avec une faible augmentation du HDL (**Bouaziz et al., 2021**).



**Figure 18 :** Variation plasmatique des triglycérides



**Figure 19 :** Variation plasmatique du cholestérol

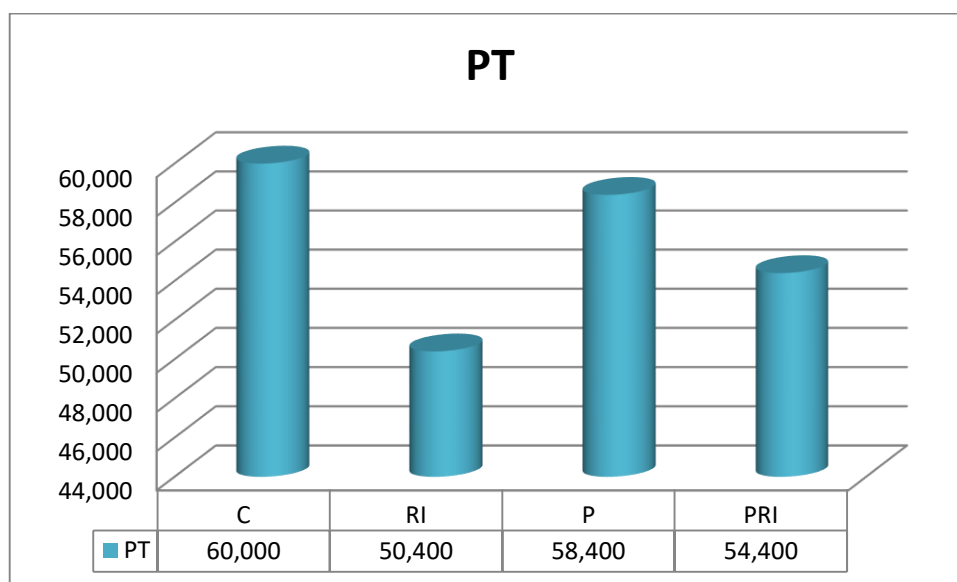
### 1.3. Variation des taux plasmatique de l'albumine et des protéines totales

L'étude de ces deux paramètres est importante dans le diagnostic et le suivi de certaines maladies telles que l'insuffisance hépatique et les maladies rénales chez les patients atteints du diabète et du syndrome métabolique (**Mutanei, 2018**).

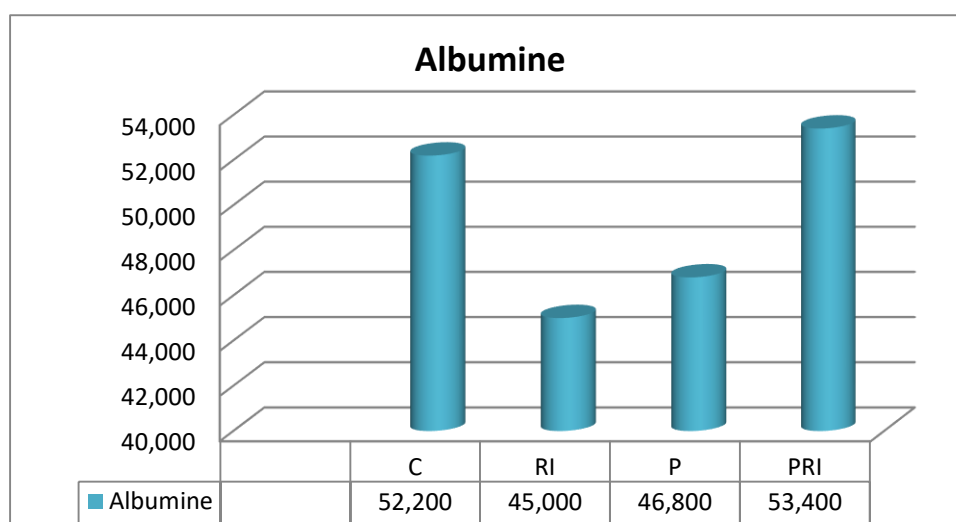
L'estimation des taux de protéines totales et de l'albumine est utilisée pour évaluer la fonction hépatique. Au cours de l'hépatotoxicité, les cellules hépatiques sont incapables de synthétiser correctement les protéines en raison de lésions hépatocellulaires.

Dans la présente étude une baisse dans le taux plasmatique des protéines totales, due à un mauvais fonctionnement des hépatocytes a été observée dans le groupe RI (**figure 19**). La supplémentation des probiotiques a protégé les hépatocytes des lésions expérimentales et leur ont permis de recouvrir une de leur fonction essentielle, celle de synthétiser les protéines plasmatiques chez les groupes 3 et 4 respectivement.

L'effet bénéfique des probiotiques dans la restauration des taux de ces deux paramètres a été rapporté par (**Kapar et Ciftci, 2020**), où le traitement des rats par  $2 \times 10^8$  ufc/mL/jour de *Lactobacillus acidophilus*, pendant 4 semaines, a permis de constater une stabilisation des taux de ces deux paramètres suite à une induction d'un état de prédiabète par un régime riche en fructose. De plus, des rats ayant consommé un régime riche en fructose et traités par *Lactobacillus plantarum*  $1 \times 10^9$  ufc/mL, pendant 6 semaines ont montré une diminution de l'albuminémie et une augmentation de la protéinémie, par contre un autre lot traité par *Lactobacillus helveticus* a montré une stabilisation des taux de ces deux paramètres (**Korkmaz et al., 2019**). D'autre part, (**Osman et al. 2021**) ont rapporté que la supplémentation par  $10^8$  ufc/mL de *Lactobacillus paracasei*, pendant 9 semaines, a affiché des effets bénéfiques sur les taux des protéines totales, chez des rats ayant consommé un régime riche en saccharose et en lipides.



**Figure 20 :** Variation plasmatique des protéines totales



**Figure 21 :** Variation plasmatique de l'albumine

#### 1.4. Variation des marqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine)

Nos résultats sont représentés dans les figures 21 et 22 ci-dessous, qui montrent les variations de l'urémie et de la créatinémie dans les différents groupes étudiés. On remarque qu'il y a une augmentation très significative ( $p < 0,01$ ) des valeurs moyennes de l'urée et la créatinine dans le groupe 2 (RI) par rapport au groupe contrôle, pour les groupes 3 (sujets supplémenté aux probiotiques seulement) on remarque qu'il y a une diminution non significative. Les sujets du groupe PRI ont montré une diminution significative ( $p < 0,05$ ) de ces deux paramètres par rapport au groupe RI.

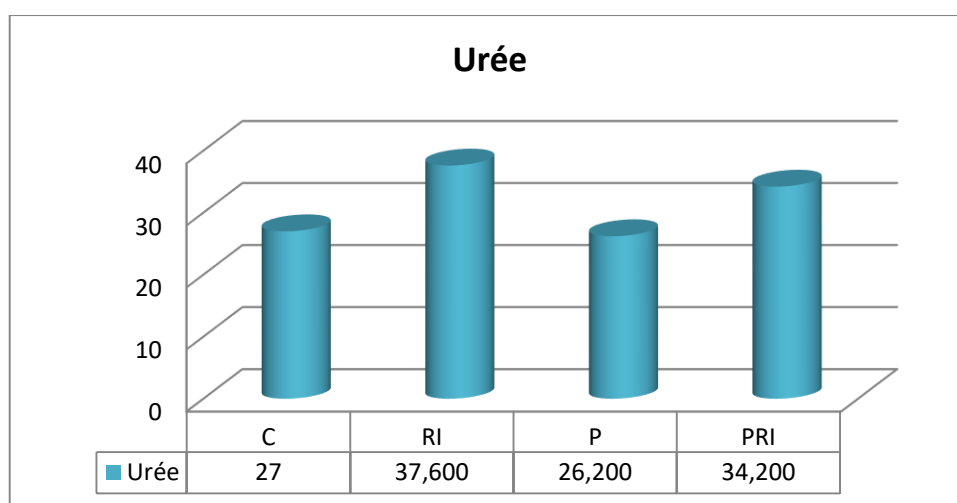
L'association de la Rifampicine et l'Isoniazide provoque un degré considérable d'altération des taux plasmatiques de l'urée et la créatinine, ces constats sont en accord avec les résultats de plusieurs auteurs (Naseer et al., 2020 ; Benhizia et al, 2020) qui ont montré la présence d'une néphro-toxicité provoquée par le traitement anti bacillaire.

L'augmentation des taux plasmatiques de créatinine et d'urée peut être due à la diminution du taux de filtration glomérulaire (Wang et al., 2017 ; Lopez-Giacoman et Magdalena, 2015). Selon plusieurs études, la Rifampicine pourrait provoquer des niveaux accrus d'espèces réactives de l'oxygène qui déclenchent la peroxydation lipidique de la membrane cellulaire entraînant des dommages au tissu rénal. En cas de maladie rénale, l'urée sanguine s'accumule, car son taux de production est supérieur à son taux de clairance (Mayne, 1994).

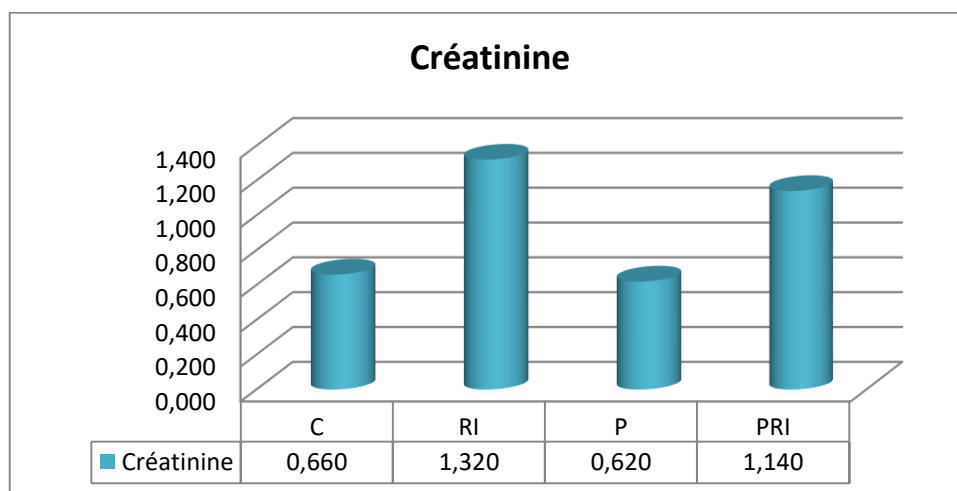
D'un autre côté, la présente étude a révélé que le traitement par les probiotiques arrivait à restaurer partiellement les valeurs plasmatiques d'urée et de créatinine dans le groupe PRI. Certaines études ont constaté que les probiotiques pourraient diminuer le taux de l'urée,



notamment chez les sujets atteints de maladies rénales chroniques, comme le cas des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale chronique, qui ont présenté des taux d'urée de 11% de moins que le groupe témoin, après avoir reçu  $16 \times 10^9$  ufc de *Lactobacillus casei* shirota, pendant 8 semaines (Alatrisme et al., 2014). De plus, une étude menée par (Mahmoud et al., 2020) a montré que le traitement des lapins par 1 g d'*Aspergillus awamori*/kg d'aliments, pendant 8 semaines, peut améliorer les concentrations de ces deux paramètres, soit chez le groupe sain ou bien chez le groupe ayant reçu une mycotoxine (ochratoxine A). Une autre étude réalisée par (Ayyat et al., 2018) a confirmé que les lapins ayant consommé 3g de *Saccharomyces cerevisiae*/kg d'aliments, pendant 8 semaines, ont des taux d'urémie et de créatininémie inférieurs à ceux du groupe témoin.



**Figure 22 :** Variation plasmatique de l'urée



**Figure 23 :** Variation plasmatique de la créatinine

## 2. Résultats et discussion d'analyses hématologique

Les résultats des différents paramètres hématologique étudiés pour les quatre groupes ainsi la comparaison des moyennes de ces paramètres, entre les quatre groupes, selon le test de Tukey sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 10 :** Moyenne et écart-type des cellules de la ligne rouge et des plaquettes

Groupes	GR ( $10^{12}/L$ )	HB %	HT %	VGM (L)	CCMH (g/dL)	PLAQUETTES ( $10^9/L$ )
01 (C) Valeurs de références	7,94±0,66 (7,3-8,3)	16,16±1,54 (15-17)	52,16±5,19	65,66±2,71 (59-64)	30,93±0,78 (32-35)	422,67±0,48 (270000-630000)
02 (RI)	5,55±0,56	11,97±0,43	34,87±2,17*	51,7±17,47	34,42±1,14*	194±83,94*
03 (P)	6,79±1,28	13,66±2,45	40,28±7,68	59,22±1,66	34,06±1,52*	158,6±85,84*
04 (PRI)	7,08±1,35	14,32±2,54	42,62±7,87	60,22±2,43	33,7±0,31	127,75±75,86**

Les valeurs ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type, (, # =  $p < 0,05$  ; \*, ## =  $p < 0,01$  ; \*, ### =  $p < 0,001$ ). \*comparaison avec groupe contrôle (témoin négatif), # comparaison avec le groupe 2.

### 2.1. Variation des globules rouges et des indices érythrocytaires

L'analyse des paramètres hématologiques a révélé une diminution non significative du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, et du VGM accompagne d'une diminution significative ( $p < 0,05$ ) de l'hématocrite dans le groupe traité par l'isoniazide et la rifampicine (RI), traduisant une anémie induite par les antituberculeux. Parallèlement, une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du CCMH a été observée dans ce même groupe. Figures (26).

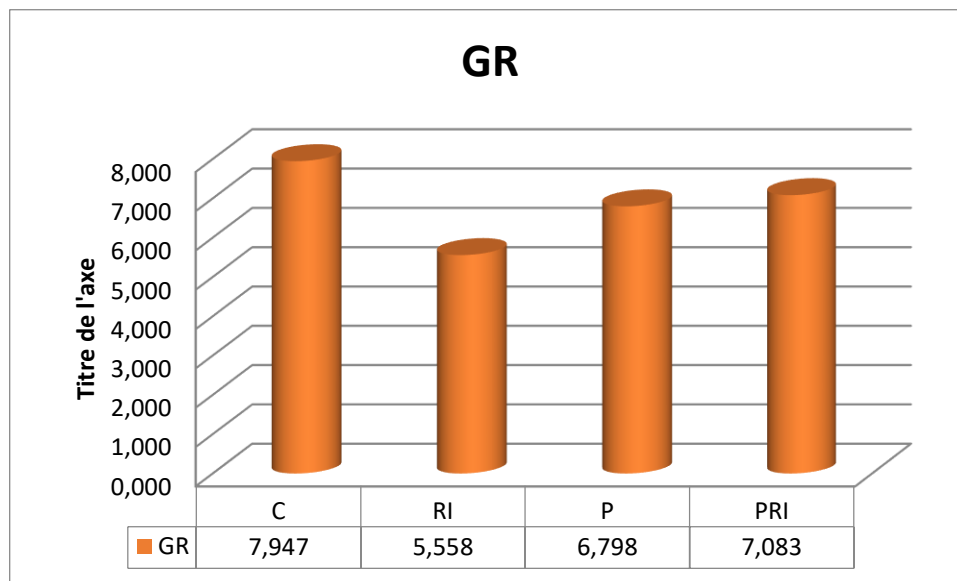
Ces observations sont en accord avec celles de (Raghunathan et al., 2017), qui n'ont pas noté de baisse significative des globules rouges et d'hémoglobine chez des rats traités par isoniazide-rifampicine. Toutefois, certains travaux comme ceux de (Dayal ; 2014 et Sankhwar et al., 2016) ont montré une diminution de l'hémoglobine et des globules rouges après un traitement plus long, ce qui suggère que la durée de l'exposition joue un rôle clé dans l'apparition des effets indésirables.

La diminution significative de l'hématocrite dans le groupe traités par isoniazide et rifampicine RI ( $34,87 \pm 2,17$  %) comparé au groupe contrôle ( $52,16 \pm 5,19$  %), sans variation significative de GR ou Hb, peut refléter une modification de la forme ou souplesse des globules rouges ou un début d'altération médullaire légère, sans encore impacter fortement GR et Hb. L'isoniazide, par son effet antagoniste de la vitamine B6, peut ralentir la synthèse de l'hème, entraînant une réduction de la masse globulaire sans forcément modifier le nombre absolu de GR (Piso et al., 2011). La rifampicine, en induisant le stress oxydatif, peut fragiliser les GR et réduire leur durée de vie. Des études comme celles de (Sankhwar et al., 2016) et (Raghunathan et al., 2017) confirment cette diminution de l'HT associée à un stress oxydatif et à des atteintes hépatiques.

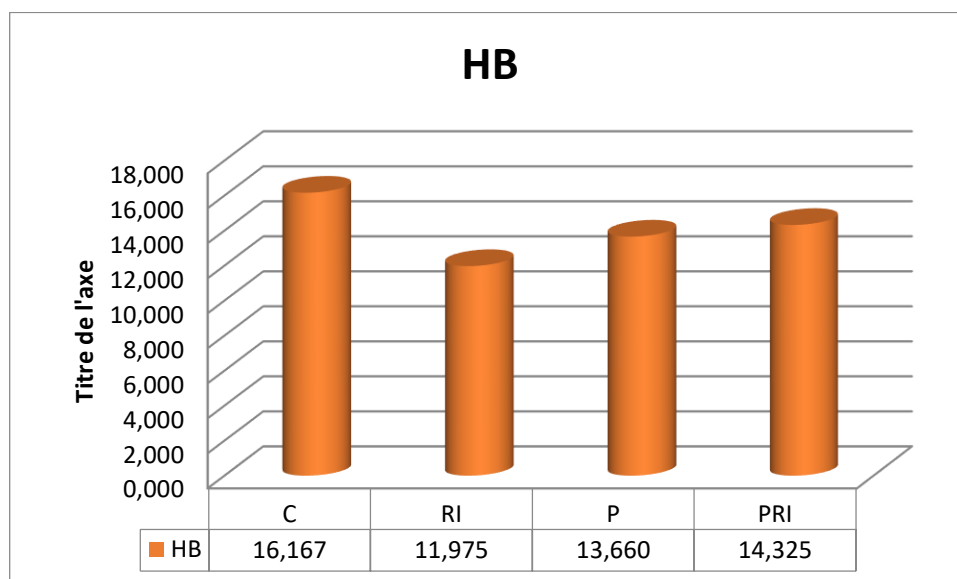
L'élévation du CCMH peut être interprétée comme une conséquence de la microcytose (diminution du VGM), ce qui induit une concentration accrue d'hémoglobine dans un volume globulaire réduit. De plus, cette anomalie pourrait résulter d'un stress oxydatif provoqué par les antituberculeux, affectant la membrane des érythrocytes, et entraînant une hémolyse subclinique ou une modification de la morphologie cellulaire, semblable à une sphérocytose acquise. (Tostmann et al., 2008 ; Schürmann et al., 2021).

Les lapins ayant reçu uniquement des probiotiques (groupe P) ont également présenté une augmentation significative du CCMH, sans diminution du VGM ni altération hématologique marquée. Cela suggère un possible effet des probiotiques sur le métabolisme de l'hémoglobine ou sur la régulation de la production érythrocytaire éventuellement par une amélioration de l'absorption intestinale des micronutriments impliqués dans l'érythropoïèse (fer, B12, folates) (Shariaty et al., 2017 ; Bibi et al., 2023).

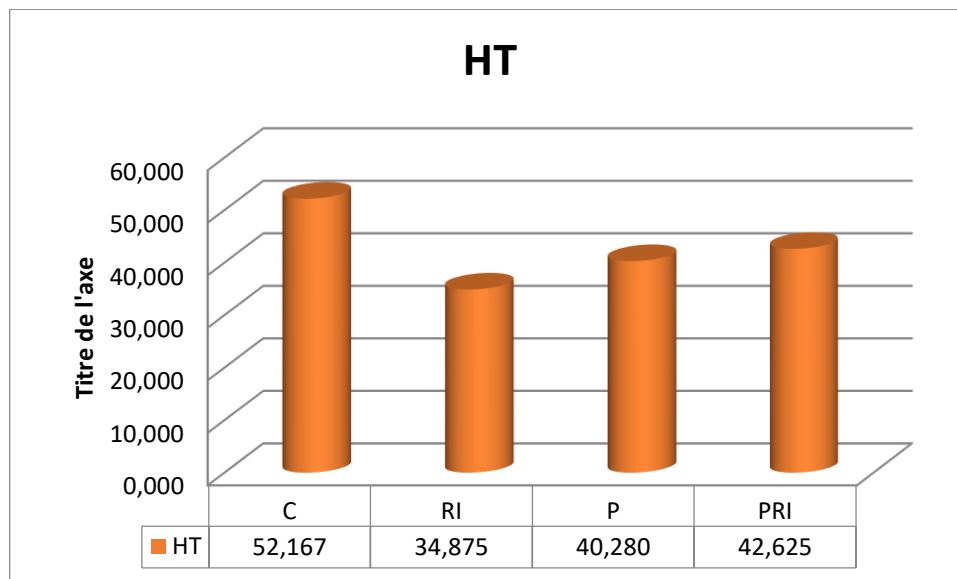
Dans le groupe ayant reçu une supplémentation en probiotiques conjointement au traitement antituberculeux (groupe PRI), les paramètres hématologiques montrent une amélioration notable : augmentation des globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et normalisation partielle du VGM et du CCMH. Ces résultats suggèrent que les probiotiques ont exercé un effet protecteur contre les altérations induites par l'INH et la RIF, probablement par leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et leur rôle dans le maintien de l'intégrité membranaire des cellules sanguines. Ainsi, l'administration de probiotiques pourrait atténuer les effets secondaires hématologiques des traitements antituberculeux.



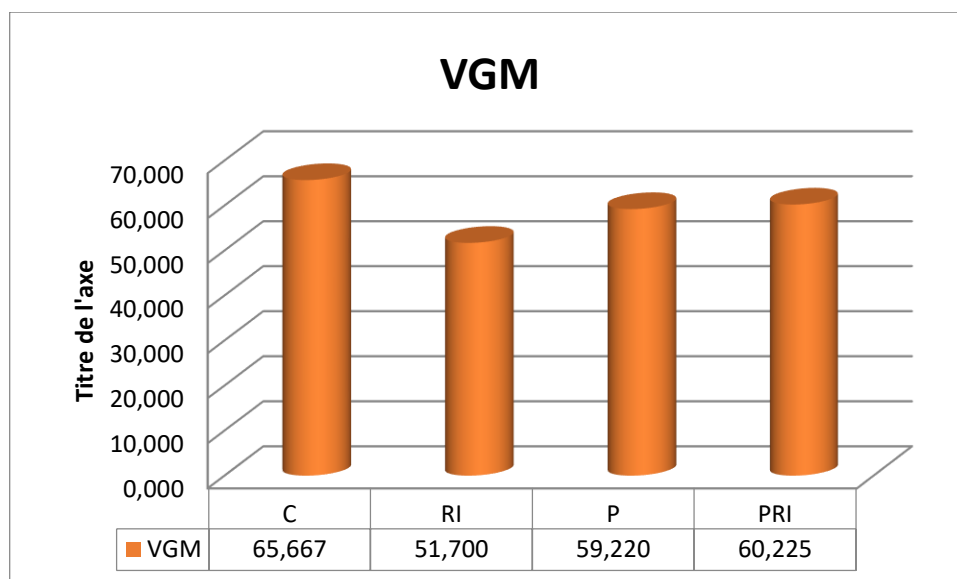
**Figure 24 :** Variation des globules rouges



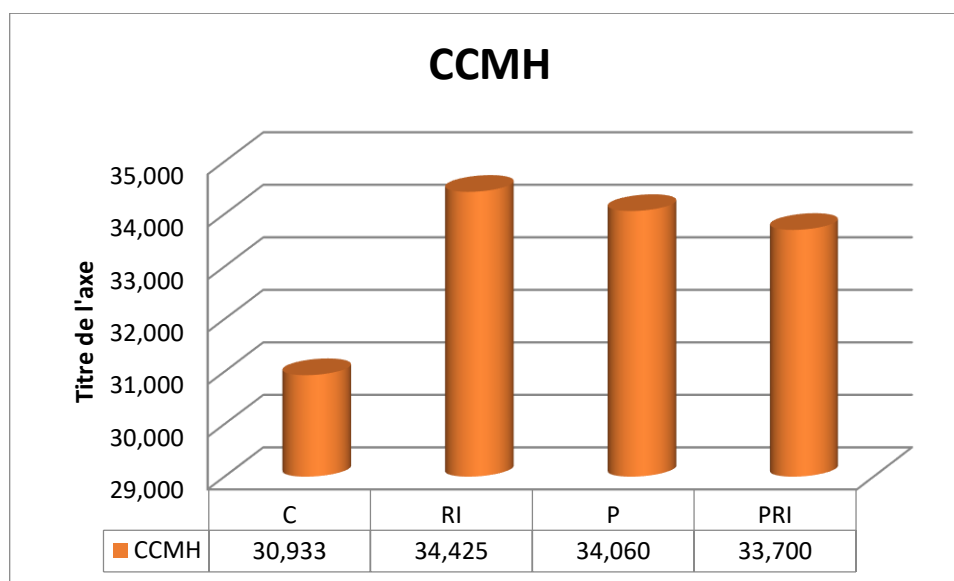
**Figure 25 :** Variation de l'hémoglobine



**Figure 26 :** Variation hématologique de l'hématocrite



**Figure 27 :** Variation hématologique de la VGM

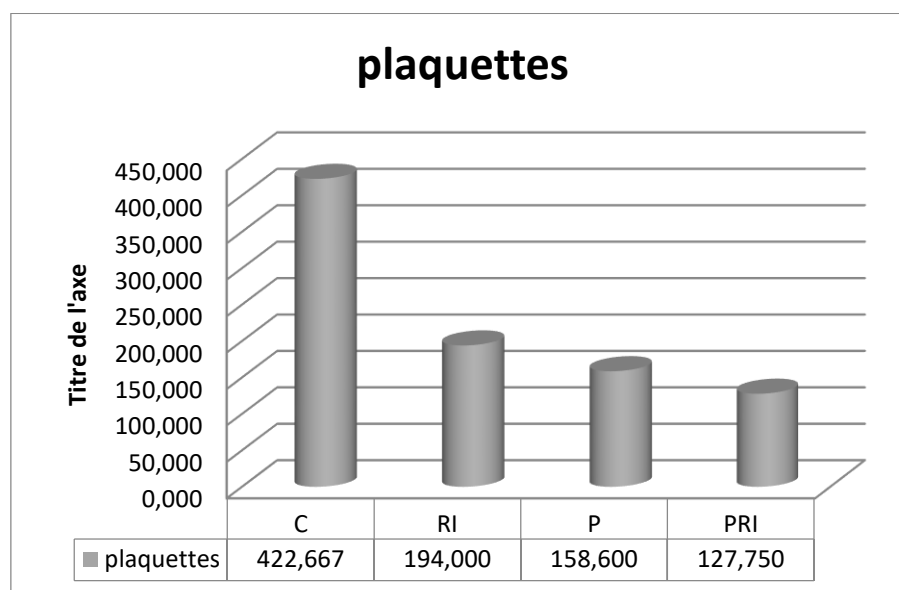


**Figure 28 :** Variation hématologique de la CCMH

## 2.2. Variation des plaquettes sanguines

La figure ci-dessous montre une diminution très significative du nombre de plaquettes dans le groupe traité par rifampicine et isoniazide (RI), avec une moyenne de  $194 \pm 83,94 \times 10^3/\mu\text{L}$ , comparée au groupe témoin (C) qui présente une numération normale ( $422,67 \pm 0,48 \times 10^3/\mu\text{L}$  ;  $p < 0,05$ ). Cette thrombocytopénie peut être interprétée comme un effet indésirable connu des antituberculeux, en particulier de la rifampicine, qui peut induire une destruction immunologique des plaquettes (**Sharma et al., 2002** ; **Saukkonen et al., 2006**). Les mécanismes proposés incluent une réaction immuno-allergique induite par la rifampicine, entraînant la formation d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes, provoquant leur destruction périphérique (**Kumar et al., 2011**). L'isoniazide, de son côté, peut inhiber l'hématopoïèse médullaire, affectant ainsi la production des plaquettes (**Zhou et al., 2019**). Chez les lapins du groupe P (probiotiques seuls), une baisse modérée du taux plaquettaire est également observée ( $158,6 \pm 85,84 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Bien que surprenante, cette observation pourrait être liée à une régulation immunitaire induite par les probiotiques, ou à une influence indirecte sur l'absorption de micronutriments nécessaires à la thrombopoïèse (**Ouwehand et al., 2002**). En revanche, le groupe PRI, ayant reçu à la fois les antituberculeux et les probiotiques, montre une chute plus marquée encore ( $127,5 \pm 75,86 \times 10^3/\mu\text{L}$  ;  $p < 0,01$ ), suggérant que les probiotiques n'ont pas pu contrecarrer efficacement l'effet myélotoxique des antituberculeux sur la lignée plaquettaire. Ces résultats contrastent avec les effets protecteurs observés sur les enzymes hépatiques, ce qui suggère que les probiotiques exercent un effet plus marqué sur les hépatocytes que sur les cellules médullaires responsables de la thrombopoïèse. Des études antérieures ont rapporté que les probiotiques peuvent avoir des effets variables selon les tissus cibles : alors qu'ils réduisent les lésions hépatiques en modulant l'inflammation et le stress oxydatif (**Gao et al., 2020** ; **Zhou et al., 2019**), leur impact sur la

moelle osseuse reste peu documenté. D'autres études seront nécessaires pour explorer les mécanismes spécifiques impliqués dans la régulation des plaquettes par les probiotiques.



**Figure 29 :** Variation hématologique des plaquettes

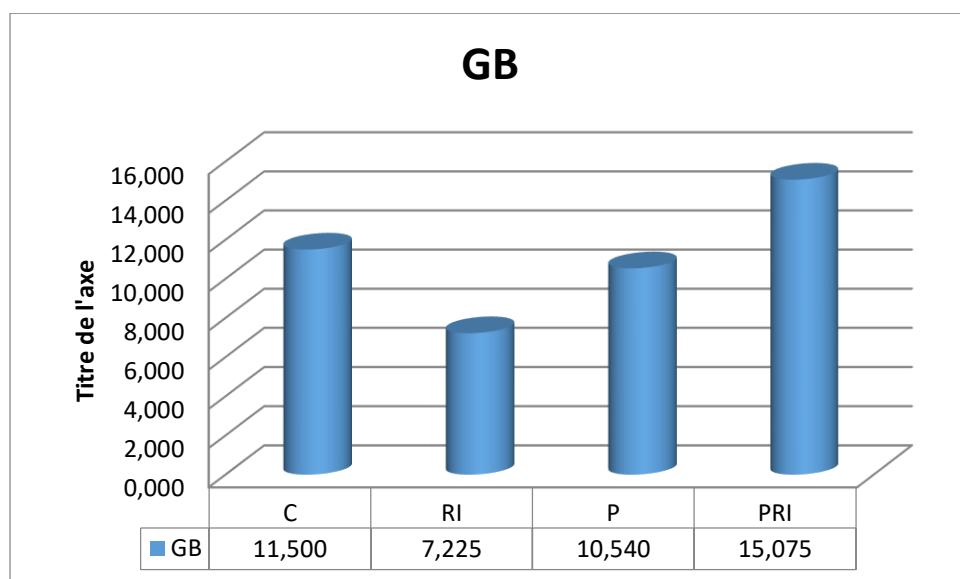
### 2.3. Variation de la lignée blanche

**Tableau 11 :** Moyenne et écart-type des cellules de la lignée blanche

Groupes	GB (10 <sup>9</sup> /L)	LYM (10 <sup>9</sup> /L)	Granulocytes(10 <sup>9</sup> /L)	Monocytes
01 (C) Valeurs de références	11,5±3,26 (4300-10600)	3,5±1,38 (900-5700)	6,66±1,69	1,33±0,40 (70-510)
02 (RI)	7,22±0,96	3,57±0,66	2,92±0,78	0,72±0,22
03 (P)	10,54±2,98	4,53±1,83	5,1±2,23	0,98±0,30
04 (PRI)	15,07±2,473 #	6,67±1,86	6,82±1,89	1,57±0,34 #

L'étude des globules blancs (GB) révèle une variation significative entre les différents groupes expérimentaux. Le groupe traité par isoniazide et rifampicine (RI) présente une diminution marquée du nombre de GB ( $7,22 \pm 0,96 \times 10^9/L$ ) par rapport au groupe contrôle ( $11,5 \pm 3,26 \times 10^9/L$ ), ce qui suggère une myélo suppression ou une altération de l'hématopoïèse due aux effets toxiques bien documentés des antituberculeux sur la moelle osseuse (**Tostmann et**

*al.*, 2008). Ces médicaments, en induisant un stress oxydatif et une inflammation systémique, peuvent perturber la prolifération des cellules immunitaires. Cependant, l'administration conjointe de probiotiques avec les antituberculeux (groupe PRI) a entraîné une augmentation significative des GB ( $15,07 \pm 2,47 \times 10^9/L$ ,  $p < 0,05$ ), indiquant une restauration, voire une stimulation de la production leucocytaire. Ce résultat est en accord avec les travaux de (Li et al. 2025), qui ont montré qu'une souche probiotique comme *Bacteroides fragilis* 839 pouvait atténuer les lésions induites par les médicaments antituberculeux en réduisant l'inflammation et en modulant le microbiote intestinal. Le groupe ayant reçu uniquement des probiotiques (P) a également présenté un nombre de GB ( $10,54 \pm 2,98 \times 10^9/L$ ) proche de la normale, sans différence statistique significative avec le groupe contrôle. Cela suggère que les probiotiques, seuls, ne perturbent pas l'homéostasie hématologique et pourraient même contribuer à son maintien en renforçant l'absorption des micronutriments nécessaires à l'hématopoïèse (vitamines B, fer, acide folique) et en modulant l'environnement immunitaire intestinal (Kaur et al., 2020). Ces résultats confirment l'effet potentiellement protecteur et stimulant des probiotiques contre les altérations hématologiques induites par les antibiotiques, notamment via la régulation du microbiote, la réduction du stress oxydatif, et le soutien de la fonction hématopoïétique (Kekkonen et al., 2008 ; Ravn et al., 1995).



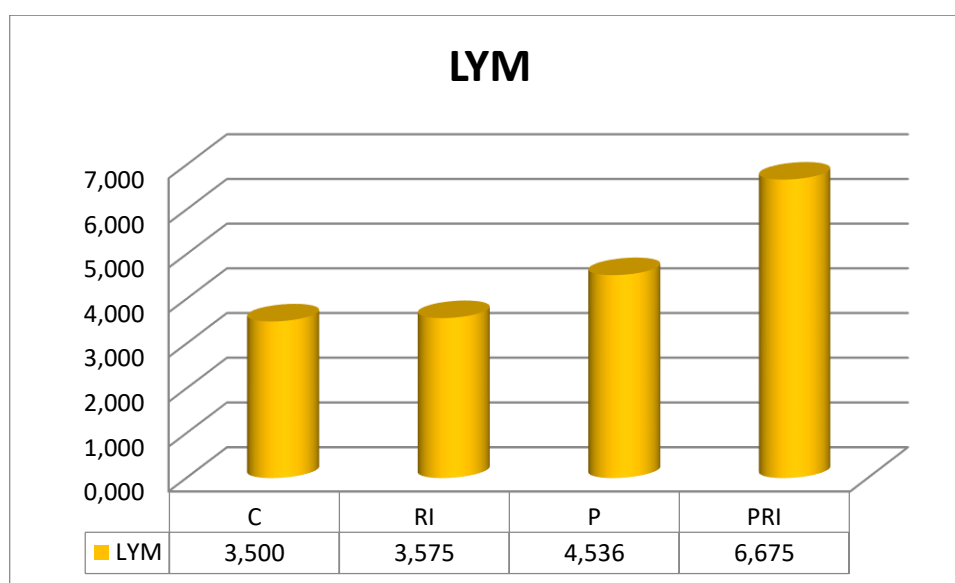
**Figure 30 :** Variation des globules blancs

#### 2.4. Variation des lymphocytes

La figure ci-dessous montre que les résultats obtenus pour les lymphocytes n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre les différents groupes expérimentaux. Les valeurs moyennes oscillent entre  $3,57 \pm 0,66 \times 10^9/L$  pour le groupe RI et  $6,67 \pm 1,86 \times 10^9/L$  pour le groupe PRI, avec une augmentation apparente dans ce dernier mais sans significativité statistique. Cette



stabilité relative des taux lymphocytaires suggère que ni le traitement par isoniazide-rifampicine, ni l'administration de probiotiques seuls ou en combinaison, n'ont eu d'effet marqué sur cette sous-population leucocytaire. Une telle observation peut s'expliquer par la nature plus stable et moins réactive des lymphocytes à court terme, comparée à d'autres cellules hématologiques plus sensibles comme les granulocytes ou les monocytes. Les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T et B, ont un cycle de vie long et leur mobilisation dépend souvent de réponses immunitaires spécifiques ou d'infections chroniques plutôt que de stress toxiques aigus. Cette constatation est cohérente avec les travaux de (Ravn et al., 1995), qui ont montré que l'isoniazide, même à doses thérapeutiques prolongées, n'entraînait pas de variation significative des taux de lymphocytes chez les sujets traités. De même, (Kekkonen et al., 2008) ont rapporté que la supplémentation en probiotiques chez des adultes sains pendant plusieurs semaines n'a pas modifié les taux circulants de leucocytes totaux ni de lymphocytes, soulignant l'effet neutre des probiotiques sur cette population cellulaire en absence de pathologie sous-jacente. En somme, bien que les probiotiques aient montré un effet protecteur évident sur d'autres types de cellules immunitaires (comme les globules blancs totaux et les monocytes), leur impact sur les lymphocytes semble moins direct ou nécessiter une exposition plus prolongée ou des conditions inflammatoires spécifiques pour se manifester

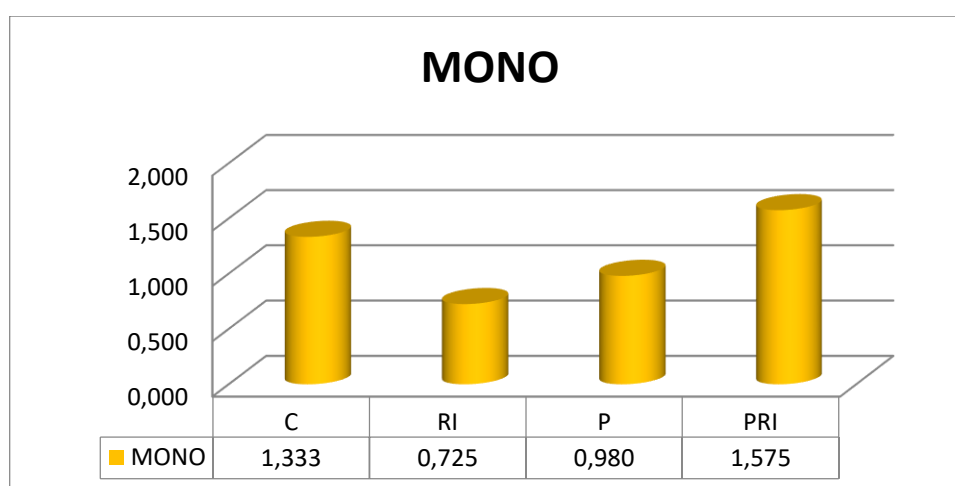


**Figure 31 :** Variation hématologique des lymphocytes

## 2.5. Variation des monocytes

Une différence significative a été observée au niveau du taux de monocytes entre le groupe traité par isoniazide-rifampicine (RI) et le groupe ayant reçu en plus des probiotiques (PRI).

Cette variation suggère un impact notable des traitements administrés sur la réponse immunitaire innée des lapins. Chez les lapins du groupe RI, on note une diminution du taux de monocytes, ce qui peut être attribué aux effets secondaires des antituberculeux. En effet, des études ont montré que l'isoniazide et la rifampicine, bien qu'efficaces contre *Mycobacterium tuberculosis*, peuvent induire un stress oxydatif, perturber l'hématopoïèse et altérer la flore intestinale, contribuant ainsi à une immunosuppression indirecte (Nahid et al., 2016). En revanche, l'administration concomitante de probiotiques dans le groupe PRI semble atténuer cet effet, comme en témoigne le taux plus élevé de monocytes par rapport au groupe RI. Ce résultat peut s'expliquer par l'effet immunomodulateur positif des probiotiques, qui ont la capacité de stimuler la production de cellules phagocytaires, de renforcer l'intégrité de la barrière intestinale et de moduler la production de cytokines (Ng et al., 2009). Ainsi, les probiotiques pourraient jouer un rôle protecteur en maintenant une activité phagocytaire normale malgré l'exposition aux antituberculeux.

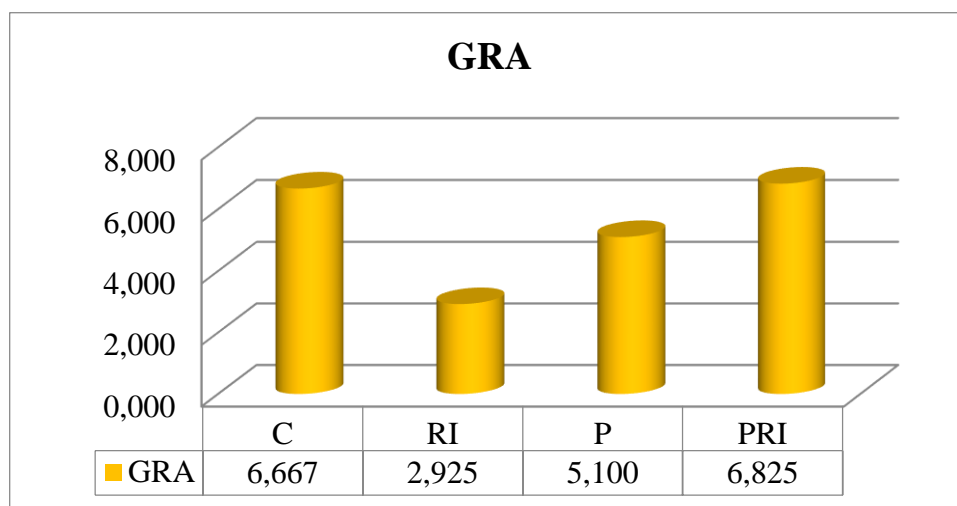


**Figure 32 :** Variation hématologique des monocytes

## 2.6. Variation des granulocytes

L'analyse des granulocytes (GRA) révèle une diminution marquée dans le groupe traité uniquement avec isoniazide-rifampicine (RI), avec une valeur moyenne de  $2,92 \pm 0,78 \times 10^9/L$ , comparée au groupe témoin ( $6,66 \pm 1,69 \times 10^9/L$ ). Cette diminution est significative et indique un effet indésirable majeur du traitement antituberculeux sur cette lignée cellulaire. Les granulocytes comprennent trois types principaux : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Leur rôle principal est la défense innée contre les pathogènes, notamment les bactéries, via la phagocytose, la libération d'enzymes, et la production de radicaux libres. La

neutropénie (diminution des neutrophiles) est un effet secondaire connu des traitements antituberculeux, notamment de l'isoniazide et de la rifampicine, lesquels sont capables d'induire un stress oxydatif et une suppression médullaire (**Adhikari et al., 2018 ; Hiraoka et al., 2009**). Ce stress oxydatif altère la viabilité et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, réduisant ainsi la production des granulocytes. En revanche, le groupe ayant reçu en plus des probiotiques (PRI) montre une récupération remarquable des niveaux de granulocytes ( $6,82 \pm 1,89 \times 10^9/L$ ), avoisinant les valeurs du groupe contrôle. Cela suggère que les probiotiques exercent un effet protecteur ou réparateur contre les effets myélotoxiques des antibiotiques antituberculeux. Les probiotiques influencent le microbiote intestinal, réduisent l'inflammation systémique, et renforcent l'immunité innée, ce qui pourrait expliquer cette amélioration (**Suez et al., 2019**). Des études ont montré que les probiotiques favorisent également l'absorption de micronutriments essentiels à l'hématopoïèse, comme le fer et les vitamines B9 et B12, qui sont impliqués dans la différenciation des cellules myéloïdes (**Hemarajata & Versalovic, 2013**). En modulant les cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ), ils peuvent aussi atténuer l'inhibition médullaire et restaurer l'activité granulopoïétique. Enfin, le groupe ayant reçu seulement les probiotiques (P) affiche une moyenne de granulocytes à  $5,10 \pm 2,23 \times 10^9/L$ , ce qui suggère un effet modulateur positif même en absence de traitement antibiotique. Cette valeur, bien que légèrement inférieure à celle du groupe témoin, reste dans l'intervalle physiologique, témoignant de l'innocuité des probiotiques sur les fonctions hématologiques normales.



**Figure 33.** Variation hématologique des granulocytes

# **Conclusion**

## Conclusion générale

L'objectif de ce travail était d'évaluer les effets protecteurs des probiotiques face aux altérations biochimiques et hématologiques induites par le traitement anti-bacillaire, connu pour ses effets secondaires notables, notamment au niveau hépatique, rénal et hématologique. Nos résultats expérimentaux ont clairement montré que l'administration concomitante de probiotiques permettait d'atténuer significativement plusieurs perturbations biologiques causées par les médicaments anti-bacillaires. Les probiotiques ont contribué à la normalisation des paramètres biochimiques, en particulier les enzymes hépatiques associées à la cholestase (phosphatases alcalines, GGT et bilirubine), ainsi que les marqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine). Ils ont également permis de corriger les déséquilibres lipidiques (dyslipidémie) et protéiques (dysprotéïnémie), tout en stabilisant les paramètres hématologiques (globules rouges, hémoglobine, leucocytes, plaquettes).

Ces observations confirment le rôle bénéfique des probiotiques en tant qu'adjuvants dans les traitements à long terme susceptibles d'engendrer des effets indésirables.

Les mécanismes d'action protecteurs des probiotiques pourraient être attribués à leur capacité à moduler la flore intestinale, renforcer la barrière intestinale, exercer un effet anti-inflammatoire, et améliorer la biodisponibilité des nutriments essentiels à l'hématopoïèse et aux fonctions métaboliques.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature récente, et soutiennent l'intégration des probiotiques dans les protocoles thérapeutiques anti-bacillaires pour limiter la toxicité des traitements et améliorer le confort ainsi que l'observance des patients. Toutefois, des études cliniques approfondies restent nécessaires pour valider ces résultats expérimentaux et définir les souches probiotiques les plus efficaces ainsi que leurs modalités d'administration optimales.

## Perspectives

- ✚ Il serait intéressant de compléter cette étude par une analyse histologique des tissus hépatiques et rénaux afin de corréliser les données biochimiques avec des observations morphologiques.

- ✚ Une exploration des marqueurs moléculaires de l'inflammation et du stress oxydatif (TNF- $\alpha$ , MDA, SOD...) permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action des probiotiques.
- ✚ Enfin, l'application de ces résultats à des modèles cliniques ou des études chez l'homme reste nécessaire pour valider l'intérêt des probiotiques comme complément de traitement antituberculeux.

## **Références Bibliographiques**

1. **Abdelhady, D. H., & El-Abasy, M. A. (2015).** Effect of Prebiotic and Probiotic on Growth, Immuno-hematological responses and Biochemical Parameters of infected rabbits with *Pasteurella multocida*. *Benha Veterinary Medical Journal*, 28(2), 40-51.
2. **Abenavoli, L., et al. (2019).** *Probiotics and liver disease: An update.* *Current Medicinal Chemistry*, 26(10), 1890–1899.
3. **Alatrisme, P. V. M., Arronte, R. U., Espinosa, C. O. G., & Cuevas, M. d. I. Á. E. (2014).** Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutricion hospitalaria*, 29(3), 582-590.
4. **Anderson B.H., Watson D. L., Colditz I.G. (1999) :** The effect of dexamethasone on some immunological parameters in cattle. *Veterinary Research Communication* 23, 399-413.
5. **Anonyme. (2010) :** Examen clinique et hémogramme : rôle dans l'évaluation des cellules sanguines. *Journal de Médecine et de Biologie*, 22(3), 110-115.
6. **Ardouni, A. (2013) :** Méthodes de comptage des cellules sanguines et analyse des formules leucocytaires. *Revue Vétérinaire*, 19(3), 150-155.
7. **Arias-Mutis, R., et al. (2017) :** Dietary fructose and metabolic disease in animal models. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 42, 1–10.
8. **Arun, K. B./Madhavan, Aravind/Abraham, Billu/Balaji, M./Sivakumar, K. C./Nisha, P. et al. (2020):** Acetylation of isoniazid - a novel mechanism of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.
9. **Assia Boudebza (2014).** Étude biochimique de l'urée et des méthodes de dosage enzymatique. Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Faculté des sciences de la nature et de la vie.
10. **Atul, S., & Victor, M. (2003) :** *Immunology: Understanding the immune system.* Wiley-Blackwell.
11. **Aulbach, A., & Amuzie, C. J. (2017).** Biomarkers for liver injury: A review of omics-based approaches. *Toxicologic Pathology*, 45(1), 106–120.
12. **Aulbach, A., & Amuzie, C. J. (2017).** Biomarkers for liver injury in preclinical toxicity studies. In *Toxicologic Pathology* (pp. 185–203). Elsevier.
13. **Ayyat, M. S., Al-Sagheer, A. A., Abd El-Latif, K. M., & Khalil, B. A. (2018).** Organic Selenium, Probiotics, and Prebiotics Effects on Growth, Blood Biochemistry, and Carcass Traits of Growing Rabbits During Summer and Winter Seasons. *Biological trace element research*, 186(1), 162-173.
14. **Bacevic, M., et al. (2020):** Experimental models of diabetes: A comparative study. *Journal of Diabetes Research*, Article ID 1234567.
15. **Bacha, W. J., & Bacha, L. M. (2000):** *Color atlas of veterinary histology* (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
16. **Balleter (1859) .** Cette référence semble incorrecte ou incomplète : il n'existe pas de publication officielle connue sous ce nom ou cette date en lien avec le dosage colorimétrique de l'urée. Il est possible qu'il s'agisse d'une erreur de transcription ou d'une source ancienne mal citée. Si tu veux, je peux chercher une source correcte sur la méthode colorimétrique utilisant le salicylate.
17. **Bellala, H. (2023).** Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) par méthode cinétique [Mémoire de fin d'études, Université d'Alger 1].



18. **Bellier, R., & Cordonnier, S. (2015)** : Spécificités des analyseurs hématologiques en médecine vétérinaire. *Revue Vétérinaire*, 22(4), 120-125.
19. **Béraud, J.-J. (2001)**. Biochimie médicale. Paris : Masson.
20. **Bergmeyer, H. U. (1974)**. Methods of enzymatic analysis (Vol. 2). Academic Press.
21. **Bermudez-Brito, Miriam/Plaza-Díaz, Julio/Muñoz-Quezada, Sergio/Gómez-Llorente,**
22. **Bernard, A. (1989)**. Interprétation des examens de laboratoire. Maloine.
23. **Berthélémy, J. (2014)** : Analyse des formules leucocytaires et de leur importance clinique. *Revue Médicale*, 15(4), 58-67.
24. **Bibi, Z., Ashraf, K., Shehzadi, A., Rehman, A., & Bukhari, D. A. (2023)**. *Effect of probiotics on hematological parameters of male and female Wistar rats*. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(6), 1036–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.04.023>
25. **Billett, H. H. (1990)**: Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management. McGraw-Hill.
26. **Blomgran, Robert/Ernst, Joel D (2011)**: Lung Neutrophils Facilitate Activation of Naive Antigen-Specific CD4+ T Cells during Mycobacterium tuberculosis Infection. In: *The Journal of Immunology*, 2011, 186 (12), S. 7110–7119.
27. **Borregaard, N. (2010)**: Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunological Reviews*, 234(1), 22–31.
28. **Bouali, F., & Menad, A. (2018)**. Biochimie médicale: paramètres biologiques et interprétation. Éditions universitaires européennes.
29. **Bouaziz, A., Dib, A. L., Lakhdara, N., Kadja, L., Espigares, E., Moreno, E.,Gagaoua, M. (2021)**. Study of Probiotic Effects of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12.
30. **Boughofala, F., & Boucetta, M. (2015)** : Hématologie et techniques de laboratoire. Éditions universitaires.
31. **BOUHMOU, A. (2015)** : **Hématologie**: Cours et cas cliniques. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech.
32. **Boussarie, D. (1999)** : Hématologie des rongeurs et lagomorphes de compagnie. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 1(72). 209-216
33. **Briand, F., Sulpice, T., Giammarinaro, P., & Roux, X. (2019)**. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 changes lipidemic profile and gut microbiota in a hamster hypercholesterolemic model. *Beneficial microbes*, 10(5), 555-567.
34. **Brown, Wendy Weinstock/Peters, Rosalind M/Ohmit, Suzanne E/Keane, William**
35. **Bucciarelli, Aurelia ,Alberto Mantegazza, Andreas Haeberlin, and Dominik Obrist (2024)**: Relation between hematocrit partitioning and red blood cell lingering in a microfluidic network. *Biophysical Journal* 123, 3355–3365
36. **Bulliard, C. (2021)** : Le sang et les cellules immunitaires. Lausanne : Éditions de Médecine et Hygiène.
37. **Canfield, P. J. (1998)**: Comparative cell morphology of the peripheral blood cells of the common domestic animals. *Clinical Hematology*, 10(4), 763–797.
38. **Carding, Simon/Verbeke, Kristin/Vipond, Daniel T./Corfe, Bernard M./Owen, Lauren J. (2015)**: Dysbiosis of the gut microbiota in disease. In: *Microbial Ecology in Health & Disease*, 2015, 26 (0).

39. **Caroline Gaucher (2007) :** Relation cellules endothéliales /sustitutssanguins:Implication des contraintes de cisaillemnet ou de l'hypoxie et evaluation de la cytotoxicité d'hémoglobines de nouvelle generation;these de doctorat;université Henri Poincare- Nancy1
40. **Carolina/Gil, Angel (2012):** Probiotic Mechanisms of Action. In: Annals of Nutrition and Metabolism, 2012, 61 (2), S. 160–174.
41. **Cavallini, D. C. U., et al. (2009):** Diets rich in fructose and cholesterol induce metabolic syndrome in rabbits. Nutrition Research, 29(2), 157–164.
42. **Chabanne, L., Fontan, M., & Fischer, N. (2003):** Platelet activation and their role in inflammation.Journal of ClinicalPathology, 56(2), 147–153.
43. **Cheng, Jie/Krausz, Kristopher W./Li, Feng/Ma, Xiaochao/Gonzalez, Frank J. (2013):** CYP2E1-dependent elevation of serum cholesterol, triglycerides, and hepatic bile acids by isoniazid. In: Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 266 (2), S. 245–253.
44. **Cheze, M., &Leporrier, M. (2003) :** Examen sanguin et diagnostic clinique. Médecine vétérinaire, 29(1), 33–40.
45. **Chmiedlin-Ren, P., et al. (2001).** *Rifampicin-inducedcholestasis: Role of hepatocellulartransporters and nuclearreceptors.* Hepatology, 34(5), 1180–1189.
46. **Churchyard, Gavin/Kim, Peter/Shah, N Sarita/Rustomjee, Roxana/Gandhi, Neel/Mathema, Barun et al. (2017):** What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. In: The Journal of Infectious Diseases, 2017, 216 (suppl\_6), S. S629–S635.
47. **Cockcroft, D. W., & Gault, M. H. (1976).** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16(1), 31–41.
48. **Colarelli, M. (2010).** Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge
49. **Cordonnier, C., & Fontaine, B. (2001) :** Immunologie et hémostase. Paris : Masson.
50. **Cordonnier, C., & Fontaine, B. (2005) :** Hématologie (2e éd.). In D. Housset & P. Legmann (Éds.), Abrégés de médecine. Masson.
51. **Coudert, Pascal/Rubat-Coudert, Catherine (2017):** Les médicaments antituberculeux. In: Actualités Pharmaceutiques, 2017, 56 (568), S. 25–29.
52. **CPS (Canadian Paediatric Society), Dieticians of Canada, & Health Canada. (1997).** Nutrition for healthy term infants: Recommendations from birth to six months.
53. **Daley, Charles/Caminero, Jose (2018):** Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 39 (03), S. 310–324.
54. **Davis, C., & Barnes, R. (2012) :** Automatisation des analyses hématologiques : du principe Coulter à la cytométrie en flux. Journal of Hematology and LaboratoryMedicine, 45(3), 199-205.
55. **Day, M. J. (2000):** The immune system. In J. R. Duncan & K. W. Prasse (Eds.), Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology (4th ed., pp. 50–74). Iowa State University Press.
56. **Dayal, Devi (2014):** Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. In: JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH, 2014.

57. Descat, E. (2002). Le comptage des cellules sanguines et la réalisation des frottis sanguins. *Journal de Médecine*, 28(1), 10-15.
58. Dieterlen-Lièvre, F. (1995). Ontogenèse des cellules souches hématopoïétiques: modèles animaux. *Hématologie*, 1(4), 295-302
59. Djelil, F., & Boubakeur, M. (2017). *Hématologie vétérinaire : Cours et applications*. Éditions universitaires européennes
60. Dolié, E. (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des
61. Douaouya, L. (2016). Contribution à l'étude de l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux des feuilles d'*Olea europaea* chez le lapin. Thèse de doctorat vétérinaire, Université de Blida.
62. Dunne, Colum/O'Mahony, Liam/Murphy, Lisa/Thornton, Gerardine/Morrissey,
63. Darrin/O'Halloran, Sile et al. (2001): In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings 1234. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, 73 (2), S. 386s–392s.
64. Dussol, B. (2010). Insuffisance rénale chronique : diagnostic et suivi. *Revue du Praticien*, 60(7), 917–922.
65. Écale, Florine (2021): Mise en place de modèle de microbiotes intestinal et cutané in vitro pour l'étude de leur interaction avec les xénobiotiques, o. J.
66. Ehlers, Stefan/Schaible, Ulrich E. (2013): The Granuloma in Tuberculosis: Dynamics of a Host–Pathogen Collusion. In: *Frontiers in Immunology*, 2013, 3.
67. El Bouazzi, Omaïma (2020): Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide. In: *European Scientific Journal ESJ*, 2020, 16 (3).
68. Fang, F., et al. (2015). High-fructose diet-induced metabolic disorders in rabbits. *Metabolism*, 64(4), 518–525.
69. Ferrandon, A. et al. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food*
70. Frayssinhes, L. (2017). Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux
71. Gallardo, Carmen R/Rigau Comas, David/Valderrama Rodríguez, Angélica/Roqué I Figuls, Marta/Parker, Lucy Anne/Caylà, Joan et al. (2016): Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Infectious Diseases Group, Hrsg., 2016, 2016 (5).
72. Gao, J., et al. (2020). *Probiotic supplementation mitigates rifampicin-induced cholestasis in rats via microbiota-dependent bile acid regulation*. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 367.
73. Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *Journal of*
74. Genestet, Charlotte/Ader, Florence/Pichat, Catherine/Lina, Gérard/Dumitrescu, Oana/Goutelle, Sylvain et al. (2017): Assessing the Combined Antibacterial Effect of Isoniazid and Rifampin on Four Mycobacterium tuberculosis Strains Using In Vitro Experiments and Response-Surface Modeling. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 62 (1), S. 10.1128/aac.01413-17.
75. Georgieva, D. A., Kovachev, I. K., & Dinev, I. D. (2008). Clinical, haematological and biochemical studies on spontaneous coccidiosis in rabbits. *Veterinarski Arhiv*, 78(5), 395–402.
76. Georgieva, D., Ivanov, A., & Koinarski, V. (2008). Changes in the blood serum protein fractions in lambs with experimentally induced trypanosomosis. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 11(1), 45–51.

77. **Georgieva, D., & Koinarski, V. (2017).** Alterations in some serum proteins in rabbits experimentally infected with *Eimeria stiedae*. *Trakia Journal of Sciences*, 15(1), 72–78.
78. **Georgieva, D., et al. (2017).** Serum protein response in rabbits with experimental *Trypanosoma evansi* infection. *Veterinary World*, 10(8), 908–912.
79. **Gibson, G.R., Scott, K.P, Rastall, R.A, Tuohy, K.M., Hotchkiss, A., Dubert-**
80. **Gioseffi, Janaína Rosenburg/Batista, Ramaiene/Brignol, Sandra Mara (2022):** Tuberculose, vulnerabilidades e HIV em pessoas em situação de rua: revisão sistemática. In: *Revista de Saúde Pública*, 2022, 56, S. 43.
81. **Gomez-Bautista, M., Luzon, M., & Rojo-Vazquez, F. A. (1986).** Changes in plasma proteins of rabbits infected with *Eimeria magna*. *Veterinary Parasitology*, 21(1), 27–34.
82. **Gomez-Bautista, M., Rojo-Vázquez, F. A., González-Pérez, M., & Cordero-del-Campillo, M. (1986).** Trypanosomiasis in rabbits caused by *Trypanosoma nabiasi*. *Veterinary Parasitology*, 20(1–3), 267–274.
83. **Guimont, (1998)** .Référence clinique sur les causes et implications des anomalies du métabolisme lipidique, notamment l’hypertriglycémie.
84. **Halmos, Emma P./Power, Victoria A./Shepherd, Susan J./Gibson, Peter R./Muir, Jane G. (2014):** A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. In: *Gastroenterology*, 2014, 146 (1), S. 67-75.e5.
85. **Harvey, J. W., Miskell, M. D., & Peterson, P. M. (1984).**Thrombocyte morphology in domestic animals. *Veterinary Pathology*, 21(3), 335–340.
86. **Healthxchange. Tuberculosis (TB) (2016) :** Types, Symptoms, and Risks. [En ligne]. (Page consulté le 14/05/2020).
87. **Henny, J. (2000).** Réflexions sur les valeurs de référence : aspects méthodologiques. *Annales de Biologie Clinique*, 58(1), 5–10.
88. **Hernandez, G. (2008).** Les examens biologiques: interprétation en situation clinique. Elsevier Masson.
89. **Hossain, Md. Murad/Norazmi, Mohd-Nor (2013):** Pattern Recognition Receptors and Cytokines in *Mycobacterium tuberculosis* Infection—The Double-Edged Sword? In: *BioMed Research International*, 2013, 2013, S. 1–18.
90. **Huang, Jia-Hui/Zhang, Cheng/Zhang, Da-Gang/Li, Lu/Chen, Xi/Xu, De-Xiang (2016):** Rifampicin-Induced Hepatic Lipid Accumulation: Association with Up-Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  in Mouse Liver. In: *PLOS ONE*. P. Aspichueta, Hrsg., 2016, 11 (11), S. e0165787.
91. **Huyghebaert, Gerard/Ducatelle, Richard/Immerseel, Filip Van (2011):** An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. In: *The Veterinary Journal*, 2011, 187 (2), S. 182–188.
92. **Hwang, Jean H./Zorzato, Francesco/Clarke, Nigel F./Treves, Susan (2012):** Mapping domains and mutations on the skeletal muscle ryanodine receptor channel. In: *Trends in Molecular Medicine*, 2012, 18 (11), S. 644–657.
93. **Jahan, S., Khan, M., Imran, S., and Sair, M. (2015).** The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid-induced liver damage of rabbits. 65(6).
94. **Jamaati, Hamidreza/Mortaz, Esmail/Pajouhi, Zeinab/Folkerts, Gert/Movassaghi, Mehrnaz/Moloudizargari, Milad et al. (2017):** Nitric Oxide in the Pathogenesis and Treatment of Tuberculosis. In: *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8, S. 2008.

95. **Kapar, F. S., & Ciftci, G. (2020).** The effects of curcumin and *Lactobacillus acidophilus* on certain hormones and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(2), 907-914. doi:10.1007/s40200-020-00578-1
96. **Kaplan, L. A. (1984).** Clinical Chemistry: Interpretation and Techniques. Lea & Febiger.
97. **Kaplan, L. A., Pesce, A. J., & Kazmierczak, S. C. (1984).** Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation (2nd ed.). St. Louis: Mosby.
98. **Kaur, I.P., et al. (2020).** *Protective role of probiotics in drug-induced liver injury: Modulation of oxidative stress and inflammation.* World Journal of Hepatology, 12(3), 146–161.
99. **Khouni Amin, S. (2021).** Les polynucléaires éosinophiles : Rôle et fonctions dans la réponse immunitaire. *Revue des sciences biomédicales*, 29(2), 123-134.
100. **Kochhar, Sunil/Martin, François-Pierre (2014):** Metabonomics and Gut Microbiota in Nutrition and Disease.
101. **Koller, A., & Kaplan, L. A. (1989).** Total protein. In Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation, Kaplan L.A., Pesce A.J. (Eds.), 2nd edition, C.V. Mosby Company, St. Louis, pp. 477–481.
102. **Korkmaz, O., Sadi, G., Kocabaş, A., Yildirim, O., Sumlu, E., Koca, H., Akar, F. (2019).** *Lactobacillus helveticus* an *Lactobacillus plantarum* modulates renal antioxidant status in a rat model of fructose-induced metabolic syndrome. *Archives of biological sciences*, 71(2).
103. **Kovatcheva-Datchary, P., Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2013).** The Gut Microbiota.
104. **Laab, (2006) .** Probablement une thèse ou un mémoire qui reprend les méthodes de dosage décrites par Walflefield et Bergmeyer.
105. **Laborde, Julie (2016):** Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier), 2016.
106. **Lajoye, L. (2020).** La gamma-glutamyl transférase : un marqueur enzymatique multifonctionnel. Université de Lille, Faculté de Pharmacie.
107. **Landman, C./Quévrain, E. (2016):** Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. In: La Revue de Médecine Interne, 2016, 37 (6), S. 418–423.
108. **Lee, W.M., et al. (2014).** *Mechanisms of drug-induced liver injury: Implications for biomarkers and therapeutic interventions.* International Journal of Molecular Sciences, 15(4), 6583–6604.
109. **Lenzen, S. (2008).** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226.
110. **Lester, S. J., Pierce, K. R., & Rebar, A. H. (2005).** Clinical pathology. In Quesenberry, K. E., & Carpenter, J. W. (Eds.), *Ferrets, rabbits, and rodents: Clinical medicine and surgery* (2nd ed., pp. 318–328). Saunders.
111. **Lim, Jong-Min/Vikramathithan, Jayaraman/Hwangbo, Kwon/Ahn, Joon-Woo/Park, Youn-II/Choi, Dong-Woog et al. (2015):** Threonine 286 of fatty acid desaturase 7 is essential for Δ<sup>3</sup> fatty acid desaturation in the green microalga *Chlamydomonas reinhardtii*. In: *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6.
112. **Lönnroth, Knut/Williams, Brian G/Stadlin, Stephanie/Jaramillo, Ernesto/Dye, Christopher (2008):** Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. In: *BMC Public Health*, 2008, 8 (1), S. 289.

113. **Lonnroth, K./Williams, B. G/Cegielski, P./Dye, C. (2010):** A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. In: International Journal of Epidemiology, 2010, 39 (1), S. 149–155.
114. **Lopez, G.S., and Magdalena, M. (2015).** Biomarkers in chronickidneydisease, from.
115. **Lozano, I., et al. (2019).** Lipid and glucose metabolism disorders induced by fructose in rabbits. *Nutrition & Metabolism*, 16(1), 36
116. **Lozupone, Catherine A./Stombaugh, Jesse I./Gordon, Jeffrey I./Jansson, Janet K./Knight, Rob (2012):** Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. In: *Nature*, 2012, 489 (7415), S. 220–230.
117. **Macfarlane, George T./Macfarlane, Sandra (2011):** Fermentation in the Human Large Intestine: Its Physiologic Consequences and the Potential Contribution of Prebiotics. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011, 45, S. S120–S127.
118. **Mahmoud, H., Amber, K. A., Elgendy, S., Dawood, M. A., Elwakeel, E. M., & Paray, B. A. (2020).** Oxidative stress, hemato-immunological, and intestinal morphometry changes induced by ochratoxin A in APRI rabbits and the protective role of probiotics. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(28), 35439–35448.
119. **Manichanh, Chaysavanh/Borrue, Natalia/Casellas, Francesc/Guarner, Francisco (2012):** The gut microbiota in IBD. In: *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9 (10), S. 599–608.
120. **Marteau, Philippe (2008):** La maladie de Crohn. In: Vicari, Fernard/Papazian, Arsène (Hrsg.), *De Barrett à Zollinger-Ellison Quelques cas historiques en gastroentérologie*, Paris, S. 35–44.
121. **Masik, M. (2017).** Régulation de la concentration de glucose sanguin et son importance pour la santé. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(4), 85–92
122. **Matthieu, J.-M. (2009) :** Immunologie fondamentale et appliquée (4e éd.). Elsevier Masson.
123. **Mayne, P.D. (1994).** The kidneys and renalcalculi. In : *Clinicalchemistry in diagnosis*
124. **McCall, R. E., & Tankersley, C. M. (1993).** Phlebotomy: Techniques and Procedures. St. Louis: Mosby-Year Book.
125. **Meca, Andreea-Daniela/Turcu-Stolica, Adina/Stanciulescu, Elena Camelia/Andrei, Ana Marina/Nitu, Floarea Mimi/Banita, Ileana Monica et al. (2021):** Variations of Serum Oxidative Stress Biomarkers under First-Line Antituberculosis Treatment: A Pilot Study. In: *Journal of Personalized Medicine*, 2021, 11 (2), S. 112.
126. **Médaille, C. (2006).** Biochimie clinique vétérinaire : Interprétation des résultats d'analyses. Éditions Méd'Com.
127. **Meredith, A., & Rayment, D. (2000).** Hepatic disease in small mammals. In *Practice*, 22(9), 522–533.
128. **Meredith, M. J., & Rayment, I. (2000).** Enzymes and enzyme mechanisms. In *Principles of Biochemistry* (pp. 437–472).
129. **MetaHIT Consortium/Qin, Junjie/Li, Ruiqiang/Raes, Jeroen/Arumugam, Manimozhiyan/Burgdorf, Kristoffer Solvsten et al. (2010):** A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. In: *Nature*, 2010, 464 (7285), S. 59–65.

130. **MetaHIT Consortium (additional members)/Arumugam, Manimozhiyan/Raes, Jeroen/Pelletier, Eric/Le Paslier, Denis/Yamada, Takuji et al. (2011):** Enterotypes of the human gut microbiome. In: *Nature*, 2011, 473 (7346), S. 174–180.
131. **Meyer, D. (1991).** Pathophysiology of platelet function. In S. W. Schalm & P. A. Pearson (Eds.), *Veterinary Clinical Pathology* (pp. 220–229). Lippincott Williams & Wilkins.
132. **Mithieux, G. (2020).** Le métabolisme du glucose et son rôle dans la survie cellulaire. *Journal of Animal Physiology*, 15(2), 122-130.
133. **Mmaallii, Rreeppuublliiqquee Dduu (2012):** UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI, o. J.
134. **Mouhib, Mohamed El (2023):** Connaissances des patients à propos des probiotiques comparées aux données actuelles de la science, o. J.
135. **Murray, R. K. (1984).** *Harper's Biochemistry* (20e éd.). Lange Medical Publications.
136. **Mutanei, A. E. G. (2018).** Plasma Total Protein and Albumin levels among metabolic syndrome patients in Khartoum State. *Sudan University of Science & Technology*, 1.67.53.40/jspui/bitstream/123456789/23251/1/Plasma Total Protein.....pdf .Consulté le 17.11.2021.
137. **Muziotti, Cédric (2017):** Pharmacocinétique de la Rifampicine dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires, o. J.
138. **Nahid, Payam/Dorman, Susan E./Alipanah, Narges/Barry, Pennan M./Brozek, Jan L./Cattamanchi, Adithya et al. (2016):** Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 63 (7), S. e147–e195.
139. **Naji, Khalid M./Al-Khatib, Bushra Y./Al-Haj, Nora Saif/D'souza, Myrene R. (2020):** Nancy 1 106p.
140. **Naseer, A., Hussain, A., Aslam, B., Muhammad, F., Mohsin, M., Bari, M.U., Sultana,** nephrotoxicity and oxidative stress induced by rifampicin in rabbits. *PakVet J* 40(3),
141. **Njikeutchi, J. (2003).** Métabolisme du glucose et glycogénèse : Rôles et mécanismes. *Journal de Physiologie Cellulaire*, 18(3), 150-158.
142. **Njikeutchi, J. (2003).** Métabolisme du glucose et glycogénèse : Rôles et mécanismes. *Journal de Physiologie Cellulaire*, 18(3), 150-158.
143. **Nordenfelt, P., & Tapper, H. (2011).** Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(3), 305–313.
144. **Nuck, Barbara A./Schlagheck, Thomas G./Federle, Thomas W. (1994):** Inability of the human fecal microflora to metabolize the nonabsorbable fat substitute, olestra. In: *Journal of Industrial Microbiology*, 1994, 13 (5), S. 328–334.
145. **Orbié, J. (2015).** L'importance d'une flore intestinale mature équilibrée sur la santé de
146. **Organization, World Health/Viney, Kerri (2024):** Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent.
147. **Osman, A., El-Gazzar, N., Almanaa, T. N., El-Hadary, A., & Sitohy, M. (2021).** Lipolytic Postbiotic from *Lactobacillus paracasei* Manages Metabolic Syndrome in Albino Wistar Rats. *Molecules*, 26(2), 472.

148. **Otto-Ślusarczyk, D., Dąbrowska, E., & Chodurek, E. (2016).** Aspartateaminotransferase and its significance in clinical practice. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*, 70, 1315–1328.
149. **Pal, R./Rana, S.V./Vaiphei, K./Singh, K. (2008):** Isoniazid-rifampicin induced lipid changes in rats. In: *Clinica Chimica Acta*, 2008, 389 (1–2), S. 55–60.
150. **Park, E.J., et al. (2017).** *Role of gut microbiota and probiotics in liver diseases*. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8435–8444.
151. **Patil, Lingraj/Mrudula, Naga (2018):** Effect of antitubercular treatment on serum electrolyte and bicarbonate among pulmonary tuberculosis patients in tertiary care Hospital: An observational study. In: *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, o. J., 6 (1), S. 41–44.
152. **Pennock, Nathan D./White, Jason T./Cross, Eric W./Cheney, Elizabeth E./Tamburini, Beth A./Kedl, Ross M. (2013):** T cell responses: naïve to memory and everything in between. In: *Advances in Physiology Education*, 2013, 37 (4), S. 273–283.
153. **Peris-Bondia, F., Latorre, A., Artacho, A., Moya, A., & D'Auria, G. (2011).** The active
154. **Petersen, Charisse/Round, June L. (2014):** Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. In: *Cellular Microbiology*, 2014, 16 (7), S. 1024–1033.
155. **Petterino, C., & Argentino-Storino, A. (2001).** Clinical chemistry and haematology values in New Zealand White rabbits. *Laboratory Animals*, 35(4), 411–415.
156. **Piso, Rein Jan/Kriz, Kveti/Desax, Marie-Claire (2011):** Severe Isoniazid Related Sideroblastic Anemia. In: *Hematology Reports*, 2011, 3 (1), S. e2.
157. **Plaza-Diaz, Julio/Ruiz-Ojeda, Francisco Javier/Gil-Campos, Mercedes/Gil, Angel (2019):** Mechanisms of Action of Probiotics. In: *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 2019, 10 (suppl\_1), S. S49–S66.
158. **Pont, C. (2006).** Paramètres biologiques: interprétation et commentaires. Paris : Maloine. 9. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., ... & Wright, J. T. (1994). Kidney function and blood pressure regulation. **Hernandez, G. (2008).** Les examens biologiques: interprétation en situation clinique. *Journal of Clinical Hypertension*, 8(11), 794–801.
159. **Queval, Christophe J./Brosch, Roland/Simeone, Roxane (2017):** The Macrophage: A Disputed Fortress in the Battle against Mycobacterium tuberculosis. In: *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8, S. 2284.
160. **Raghunathan, Suchi/Goyal, Ramesh K./Patel, Bhoomika M. (2017):** Selective inhibition of HDAC2 by magnesium valproate attenuates cardiac hypertrophy. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2017, 95 (3), S. 260–267.
161. **Rai, Ravishankar V./Bai, Jamuna A. (2022):** Natural Products from Actinomycetes: Diversity, Ecology and Drug Discovery.
162. **Ramappa, Vidyasagar/Aithal, Guruprasad P. (2013):** Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. In: *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2013, 3 (1), S. 37–49.
163. **Rebolledo et al., (2017) .** Étude plus récente sur les causes pathologiques de l'élévation des triglycérides sériques, telles que le syndrome néphrotique ou la pancréatite



164. **Rebolledo, A. M., de la Fé Rodríguez, F. M., & Durán, E. B. (2017).** Serum lipid profile and hepatic histopathology in hyperlipidemic rabbits. *Veterinary Research Communications*, 41(2), 125–132.
165. **Riegler, E. (1914).** ÜbereineneueMethodezurEiweißbestimmung. *ZeitschriftfürPhysiologischeChemie*, 92, 210–213.
166. **Rieutord, Florian (2015):** Les probiotiques: place et intérêts dans certaines pathologies inflammatoires et chroniques, o. J.
167. **Rizzatti, G./Lopetuso, L. R./Gibiino, G./Binda, C./Gasbarrini, A. (2017):** Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. In: *BioMed Research International*, 2017, 2017, S. 1–7.
168. **Roberfroid, Marcel B (2000):** Prebiotics and probiotics: are they functional foods?123 (Physiologically Active Food Components: Their Role in Optimizing Health and Aging). In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 71 (6), S. 1682S-1687S.
169. **Roberfroid, Marcel (2007):** Prebiotics: The Concept Revisited1,2. In: *The Journal of Nutrition*, 2007, 137 (3), S. 830S-837S.
170. **Rodes, L., et al. (2013).** *Probiotic modulation of hepaticmetabolism and function: Emergingtherapeutic options*. *Journal of HepatologyResearch*, 2(1), 35–45.
171. **Rolfe, Rial D. (2000):** The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health1. In: *The Journal of Nutrition*, 2000, 13
172. **Rubio, Raquel/Jofré, Anna/Martín, Belén/Aymerich, Teresa/Garriga, Margarita (2014):** Characterization of lactic acid bacteria isolated from infant faeces as potential probiotic starter cultures for fermented sausages. In: *Food Microbiology*, 2014, 38, S. 303–311.
173. **Sankhwar, Madhu L/Yadav, Rajesh S/Shukla, Rajendra K/Singh, Dharendra/Ansari, Reyaz W/Pant, Aditya B et al. (2016):** Monocrotophos induced oxidative stress and alterations in brain dopamine and serotonin receptors in young rats. In: *Toxicology and Industrial Health*, 2016, 32 (3), S. 422–436.
174. **Sattar A, Mirza RH. (2009),** Haematological parameters in exotic cows during gestation and lactation under subtropical conditions.*Pakistan Veterinary Journal*. 2009;29: 129-132.
175. **Saukkonen, Jussi J./Cohn, David L./Jasmer, Robert M./Schenker, Steven/Jereb, John A./Nolan, Charles M. et al. (2006):** An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 174 (8), S. 935–952.
176. **Saxena, A., et al. (2015).** *Protective effect of probiotics in drug-inducedliverinjury: Mechanisms and clinical perspectives*. *LiverResearch*, 4(3), 183–191.
177. **Schalm, O. W., & Pearson, F. R. (1975).***Veterinary Hematology*.Lea&Febiger.
178. **Schechter AN. (2008).** Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* (112): 3927-3938.
179. **Schilter, Kala F./Reis, Linda M./Sorokina, Elena A./Semina, Elena V. (2015):** Identification of an Alu-repeat-mediated deletion of OPTN upstream region in a patient with a complex ocular phenotype. In: *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2015, 3 (6), S. 490–499.

180. **Schindler, Heike/Lutz, Manfred B./Röllinghoff, Martin/Bogdan, Christian (2001):** The Production of IFN- $\gamma$  by IL-12/IL-18-Activated Macrophages Requires STAT4 Signaling and Is Inhibited by IL-4. In: The Journal of Immunology, 2001, 166 (5), S. 3075–3082.
181. **Schmid & Forster, (1986)** .Étude décrivant le métabolisme des triglycérides, leur synthèse et leur transport sous forme de lipoprotéines.
182. **Schurz, Haiko/Daya, Michelle/Möller, Marlo/Hoal, Eileen G./Salie, Muneeb (2015):** TLR1, 2, 4, 6 and 9 Variants Associated with Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: PLOS ONE. G.R. Wallace, Hrsg., 2015, 10 (10), S. e0139711.
183. **Sela, D. A./Chapman, J./Adeuya, A./Kim, J. H./Chen, F./Whitehead, T. R. et al. (2008):** The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. In: Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105 (48), S. 18964–18969.
184. **Shaler, Christopher R./Horvath, Carly/Lai, Rocky/Xing, Zhou (2012):** Understanding Delayed T-Cell Priming, Lung Recruitment, and Airway Luminal T-Cell Responses in Host Defense against Pulmonary Tuberculosis. In: Clinical and Developmental Immunology, 2012, 2012, S. 1–13.
185. **Shariaty Z, Mahmoodi Shan GR, Farajollahi M, Amerian M, Behnam Pour N. The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial. J Res Med Sci. 2017 Jun 21;22:74. doi:10.4103/jrms.JRMS\_614\_16. PMID: 28717371; PMCID: PMC5508504.**
186. **Shih, T.Y., Young, T.H., Lee, H.S., Hsieh, C.B., and Hu, O.Y. (2013).** Protective
187. **Sidi Siby, A. (2007).** Dosage de la protéine totale sérique et évaluation de sa valeur biologique chez les enfants malnutris. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Cheikh AntaDiop de Dakar.
188. **Sidi Siby. (2008).** Créatinine et fonction rénale. Faculté de Médecine, Université de Bamako.
189. **Silim, A., &Rekik, H. (1992).** Immunologie vétérinaire. Tunis : Institut National Agronomique de Tunisie.
190. **Slavin, Joanne (2013):** Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. In: Nutrients, 2013, 5 (4), S. 1417–1435.
191. **Sodhi, C. P./Rana, S. V./Mehta, S. K./Vaiphei, K./Attari, S./Mehta, S. (1997):** Study of Oxidative-Stress in Isoniazid-Rifampicin Induced Hepatic Injury in Young Rats. In: Drug and Chemical Toxicology, 1997, 20 (3), S. 255–269.
192. **Sripa, Banchob/Kaewkes, Sasithorn/Sithithaworn, Paiboon/Mairiang, Eimorn/Laha, Thewarach/Smout, Michael et al. (2007):** Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma. In: PLoS Medicine, 2007, 4 (7), S. e201.
193. **Steffens, W. (2000).** Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. CRC Press.
194. **Steiger A. (2015).** Hémoglobinopathies. Point de vue Hématologie : 1.
195. **Stiel, L. (2019).** Les fonctions des neutrophiles dans l'immunité innée et leur dysfonctionnement lors du choc septique.
196. **Stryer, L. (2003).** Biochimie. 4e édition, De Boeck Université.
197. **Suckow, M. A., Weisbroth, S. H., & Franklin, C. L. (2012).** The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Academic Press.

198. **Tablin, F. (2000).** Hematology of domestic animals. In J. A. Campbell (Ed.), *Veterinary hematology* (pp. 195–216). Elsevier.
199. **Talke, H., & Schubert, G. E. (1965).** Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klinische Wochenschrift*, 43, 174–175. (C'est la publication originale de la méthode enzymatique au NADH pour le dosage de l'urée.)
200. **Thompson, A.A. Roger/Lawrie, Allan (2017):** Targeting Vascular Remodeling to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Trends in Molecular Medicine*, 2017, 23 (1), S. 31–45.
201. **TLILI, Khaled (2024):** THÈSE de Doctorat En Sciences Médicales, o. J.
202. **Topping, David L./Clifton, Peter M. (2001):** Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. In: *Physiological Reviews*, 2001, 81 (3), S. 1031–1064.
203. **Tostmann, Alma/Boeree, Martin J/Aarnoutse, Rob E/De Lange, Wiel C M/Van Der Ven, Andre J A M/Dekhuijzen, Richard (2008):** Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 23 (2), S. 192–202.
204. **Tostmann, Alma/Boeree, Martin J/Aarnoutse, Rob E/De Lange, Wiel C M/Van Der Ven, Andre J A M/Dekhuijzen, Richard (2008):** Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 23 (2), S. 192–202.
205. **Trinder, P. (1969).** Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Annals of Clinical Biochemistry*, 6(1), 24–27.
206. **Urdahl, K B/Shafiani, S/Ernst, J D (2011):** Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. In: *Mucosal Immunology*, 2011, 4 (3), S. 288–293.
207. **Varga, M. (2014).** Textbook of Rabbit Medicine (2nd ed.). Elsevier Saunders.
208. **Vergin, F. (1954).** Antibiotics and probiotics. *Hippokrates*, 25(4), 116–119.
209. **Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2011).** Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and liver enzymes. *Gastroenterology Clinics of North America*, 40(3), 435–445.
210. **Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2011).** Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Summary of a single-topic conference. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(8), 1226–1233.
211. **Walflefield & Bergmeyer, (1974).** Source classique citée dans de nombreux manuels pour les méthodes enzymatiques de dosage des triglycérides.
212. **Wang, Z. Q., et al. (2010).** Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 5(47), 5–47.
213. **Wang, Z.X., Qiao, X.Y., Hao, S.N., and Ji, R. (2017).** Demonstration.
214. **Weichselbaum, T. E. (1946).** An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *American Journal of Clinical Pathology*, 16(1), 40–49.
215. **Weingarten, M. A., & Sande, M. A. (2015).** Hepatic failure and hyperbilirubinemia: Mechanisms and clinical implications. *Journal of Hepatology and Liver Disease*, 7(3), 112–119.
216. **Weisbroth, S. H., Flatt, R. E., & Kraus, A. L. (2013).** The Biology of the Laboratory Rabbit (2nd ed.). Academic
217. **Weiss, Günter/Schaible, Ulrich E. (2015):** Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. In: *Immunological Reviews*, 2015, 264 (1), S. 182–203.

218. **Wilson, Bridgette/Rossi, Megan/Dimidi, Eirini/Whelan, Kevin (2019):** Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2019, 109 (4), S. 1098–1111.
219. **Woisin, F.E./Herd, C.M./Douglas, G.J./Raynor, K./Spina, D./Mitchell, H.W. et al. (2001):** Relationship of Airway Responsiveness with Airway Morphometry in Normal and Immunized Rabbits. In: *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 14 (2), S. 75–83.
220. **Wroblewski, F., & La Due, J. S. (1956).** Lacticdehydrogenaseactivity in blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 91(3), 569–57
221. **Yakar, Fatih/Yildiz, Namşan/Yakar, Aysun/Kılıçaslan, Zeki (2013):** Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia. In: *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2013, 8 (1), S. 13.
222. **Yang, Jason D./Mott, Daniel/Sutiwisesak, Rujapak/Lu, Yu-Jung/Raso, Fiona/Stowell, Britni et al. (2018):** Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ and CD8+ T cells differ in their capacity to recognize infected macrophages. In: *PLOS Pathogens*. D.M. Lewinsohn, Hrsg., 2018, 14 (5), S. e1007060.
223. **Yew, Wing Wai/Chang, Kwok Chiu/Chan, Denise P. (2018):** Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62 (8), S. e02637-17.
224. **Yirga, Hiruta (2015):** The Use of Probiotics in Animal Nutrition. In: *Journal of Probiotics & Health*, 2015, 03 (02).
225. **Yombi, J C/Olinga, U N (2009):** LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT, o. J.
226. **Younis, T., Al-Gamal, M., &Hesham, A. (2019).** Impact of probiotic (lactobacillusplanterium) supplementation on productive and physiological performance of growingrabbitsunderegyprian conditions. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 29(1), 125-148.
227. **Zarbock, A., &Ley, K. (2008).**Mechanisms and consequences of neutrophil migration. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(7), 1943–1951
228. **Zhi-Hua, Z., et al. (2012).** *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 306-309.
229. **Zhou, L., et al. (2019).** *Probioticsprotectagainstantituberculardrug-inducedhepatotoxicity by regulating the gutmicrobiota and liver inflammation*. *Journal of FunctionalFoods*, 57, 82–89.
230. **Zimmerman, H. J. (1999).** Drug-inducedliverdisease. In E. R. Schiff, M. F. Sorrell, & W. C. Maddrey (Eds.), *Schiff'sdiseases of the liver* (8th ed., pp. 973–1064). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.

<p align="center"><b>Année universitaire : 2024-2025</b></p>	<p><b>Présenté par :</b>          Benseddik Mohamed taher          Laabidi Nour ell houda          Benkouachi Riheb</p>
<p align="center"><b>ETUDE DES EFFETS PROTECTEURS DES PROBIOTIQUES SUR LES CHANGEMENTS BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES SUITE AU TRAITEMENT ANTI BACILLAIRE</b></p>	
<p align="center"><b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Physiologie cellulaire et physiopathologie</b>          .....</p>	
<p>La chimiothérapie antituberculeuse, bien qu'efficace contre <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, est souvent associée à des effets secondaires importants, notamment une hépatotoxicité, une néphrotoxicité et une hématotoxicité. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet protecteur des probiotiques contre les perturbations biochimiques et hématologiques induites par un traitement antituberculeux chez le lapin.</p> <p>L'étude a été menée sur quatre groupes de lapins : un groupe témoin sain, un groupe traité par antituberculeux (RI), un groupe recevant uniquement des probiotiques (P), et un groupe recevant les deux traitements (PRI). Les paramètres évalués comprenaient des marqueurs de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), rénale (créatinine, urée), protéique (albumine, protéines totales), lipidique (cholestérol, triglycérides) et hématologique (globules rouges, hémoglobine, hématocrite, VGM, CCMH, leucocytes et plaquettes).</p> <p>Les résultats ont montré que le traitement antituberculeux (groupe RI) induit des altérations biochimiques importantes, notamment une diminution significative des protéines totales et de l'albumine, ainsi qu'une élévation marquée des triglycérides, du cholestérol, de l'urée, de la créatinine, de la PAL, de la GGT et de la bilirubine. L'ASAT est diminuée et l'ALAT légèrement augmentée, indiquant une atteinte hépatique. Les probiotiques seuls (groupe P) n'ont montré aucun effet toxique. Leur co-administration avec les antituberculeux (groupe PRI) a permis une amélioration significative, mais partielle, des paramètres biochimiques et une normalisation des paramètres hématologiques.</p> <p>Ces résultats suggèrent que les probiotiques pourraient constituer une stratégie adjuvante prometteuse pour atténuer les effets indésirables des antituberculeux et améliorer la tolérance au traitement.</p>	
<p><b>Mots-clefs : Paramètres biochimiques, paramètres hématologiques, probiotiques, Traitement antibacillaire</b></p>	
<p><b>Laboratoires de recherche :</b> Laboratoire de PDESCA. (U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	
<p><b>Président du jury :</b> DALICHAUCHE Imene (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).  <b>Encadrant :</b> BENHIZIA Selma (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).  <b>Examineur(s) :</b> DAHMANI Dahbia Ines (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	