



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : بيولوجيا التطبيقية
Département : Biologie Appliquée

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

La toxicité hépato-rénale induite par l'amoxicilline/acide clavulanique.

Présenté par : - Aya MAHCENE

Le : 23/06/2025

- Kaouther MEKKI

Jury d'évaluation :

Président : Dr. Besema HARZALLAH (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr. Nacera BAALI (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur: Dr. Amira CHENTLI (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 – 2025

Remerciement

D'abord nous remercions notre bon *Dieu* qui nous a donné le courage et la volonte de poursuivre nos études.

Nous exprimons nos vifs remerciements à *Docteur BAALI Nacera* (MCA- l'université des Frères Mentouri) pour ses efforts afin de nous encadrer et de nous orienter. Merci Mme d'avoir été très patiente avec nous et merci pour tous les efforts que vous avez déployés pour nous.

Nous exprimons nos vifs remerciements à *Docteur HARZALLAH Besma* (MCA- l'université des Frères Mentouri) pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à *Docteur CHENTLI Amira* (MCA- l'université des Frères Mentouri) d'avoir accepté de juger notre travail.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de la *Faculté de Sciences de la Nature et la Vie* (SNV) notamment le staff administratif du *Département de la Biologie Appliqués* et nos enseignants de la spécialité *Microbiologie et Hygiène Hospitalier*. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect. Nos remerciement vont également à Dr. *Laid Bahri*, responsable de l'animalerie, pour son aide et sa disponibilité et aux ingénieurs de laboratoire de Biochimie de notre faculté SNV (Université Frères Mentouri).



Dédicace

*En tout premier, je remercie **Allah**, tout puissant, de m'avoir donné la force pour terminer ce travail.*

*Je dédie ce travail à mon adorable mère « Mme **Fadila Boubekri** », la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse et qui m'a toujours encouragé et soutenu dans les différents moments de ma vie.*

*A mes chères sœurs **Amina** et **Malak** et mes chers frères **Abderrahmane** et **Reda** pour leurs soutiens moraux et conseils précieux tout au long de mes études.*

*A mes tantes **Razika**, **Hafida**, et mes cousins **Nabila** et **Hidjra**.*

*A mes chères amies **Hidayet**, **Jawhara** et **Asha Ali**.*

Je les remercie pour le sourire qu'elles ont su toujours dessiner sur mon visage.

*A mon binôme et chère ami **Aya Mahcene**, je la remercie pour le courage qu'elle m'a donné et tous les moments qu'on a passé ensemble.*

Kawtar Mekki



Dédicace

Je dédie ce modeste travail ...

*A mes très chers parents : **Naseredine et Soumia***

Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte. Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices, et vos encouragements. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur !

*À ma très chère tante **Ibtissem**, à mon cher frère **Younes**, à ma grand-mère **Malika** pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir supportée.*

*Je dédie ce travail également à mon fiancé **Mr Bouziane Oussama** pour sa présence, son aide, ses encouragements et sa patience.*

*A ma tendre, gentille et adorable amis **Asha Ali Hassan**,*

*A mon binôme **Kawtar Mekki**, je la remercie pour le courage qu'elle m'a donné et tous les moments qu'on a passé ensemble.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Aya Mahcene



Résumé

Abstract

الملخص

Résumé

L'amoxicilline (Amox) associée à l'acide clavulanique (Aclav) est un antibiotique largement utilisé, mais elle est également connue pour induire un stress oxydatif susceptible d'affecter la fonction hépatique et rénale. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet toxique de cette association chez les rats *Albinos wstar*. L'expérimentation a été conduite sur deux groupes de rats : un groupe témoin et un groupe qui a été traité par une dose d'Amox/Aclav (30 mg/kg/j ; *ip*) pendant 7 jours.

Les analyses biochimiques relatives à la fonction hépatique ont révélé une augmentation très significative des activités enzymatiques des transaminases (AST et ALT) et de la phosphatase alcaline (ALP) suite au traitement par l'Amox/Aclav. De plus, le taux de la bilirubine était élevé, reflétant une altération hépatobiliaire. Concernant la glycémie, une augmentation non significative a été observée. Pour le rein, des élévations significatives des taux de créatinine et d'acide urique ont été notées, traduisant une altération possible de la fonction rénale. Le taux d'urée sanguine était également augmenté, ce qui pourrait s'expliquer par une élimination rénale insuffisante. Les marqueurs de stress oxydatif ont montré une augmentation significative de niveau la malondialdéhyde dans le foie et le rein, indiquant un stress oxydatif marqué. De même, une diminution de taux de la glutathione réduit a été observée dans ces deux organes cibles à la toxicité induite par l'Amox/Aclav.

Nos résultats indiquant que l'Amox/Aclav est capable d'induire un stress oxydatif responsable des atteinte hépto-rénale chez le rat. Cette observation renforce la nécessité d'évaluer le profil de sécurité hépato-rénale des associations antibiotiques, en particulier dans le cadre d'administrations prolongées ou à fortes doses.

Mots-clés : Amoxicilline, Acide clavulanique, Stress oxydatif, Foie, Rein, Toxicité.

Abstract

Amoxicillin (Amox) combined with clavulanic acid (Aclav) is a widely used antibiotic, but it is also known to induce oxidative stress that can affect liver and kidney function. This study was conducted to evaluate the toxic effects of this combination in *Albino wistar* rats. The experiment was conducted on two groups of rats: a control group and a group treated with a dose of Amox/Aclav (30 mg/kg/day; *ip*) for 7 days.

Biochemical analyses of liver function revealed a highly significant increase in transaminase (AST and ALT) and alkaline phosphatase (ALP) enzyme activities following treatment with Amox/Aclav. In addition, bilirubin levels were elevated, reflecting hepatobiliary impairment. A non-significant increase in blood glucose levels was observed. For kidney, significant increases in creatinine and uric acid levels were noted, indicating possible impairment of renal function. Blood urea nitrogen levels were also elevated, which could be explained by insufficient renal elimination. Oxidative stress markers showed a significant increase in malondialdehyde levels in the liver and kidney, indicating marked oxidative stress. Similarly, a decrease in reduced glutathione levels was recorded in these two target organs of Amox/Aclav-induced toxicity.

Our results indicate that Amox/Aclav is capable of inducing oxidative stress responsible for hepato-renal damage in rats. This observation reinforces the need to evaluate the hepato-renal safety profile of antibiotic combinations, particularly in the context of prolonged or high-dose administration.

Keywords: Amoxicillin, Clavulanic acid, Oxidative stress, Liver, Kidney, Toxicity.

الملخص

يُعد الأموكسيسيلين (أموكس) الممزوج بحمض الكلافولانيك (أكلاف) مضادًا حيويًا واسع الاستخدام، ولكنه يُعرف أيضًا بأنه يُحفّز الإجهاد التأكسدي الذي قد يؤثر على وظائف الكبد والكلية. أجريت هذه الدراسة لتقييم الآثار السامة لهذا المزيج على فئران ويستار البيضاء. أجريت التجربة على مجموعتين من الفئران مجموعة ضابطة ومجموعة عولجت بجرعة من أموكس / أكلاف (30 ملغ / كغ يوم؛ حقنة شرجية) لمدة 7 أيام.

أظهرت التحاليل الكيميائية الحيوية لوظائف الكبد زيادة ملحوظة للغاية في نشاط إنزيمي ناقلة الأمين (AST و ALT) والفسفاتيز القلوي (ALP) بعد العلاج بأموكس / أكلاف بالإضافة إلى ذلك، ارتفعت مستويات البيليروبين، مما يعكس ضعفًا في وظائف الكبد والقنوات الصفراوية. لوحظت زيادة غير ملحوظة في مستويات السكر في الدم. أما بالنسبة للكلية، فقد لوحظت زيادات ملحوظة في مستويات الكرياتينين وحمض اليوريك، مما يشير إلى احتمال ضعف وظائف الكلية. ارتفعت أيضًا مستويات نيتروجين اليوريا في الدم، وهو ما يُعزى إلى قصور في الإخراج الكلوي. أظهرت مؤشرات الإجهاد التأكسدي زيادة ملحوظة في مستويات مالونديالدهيد في الكبد والكلية، مما يُشير إلى إجهاد تأكسدي واضح. وبالمثل، سجل انخفاض في مستويات الجلوتاثيون في هذين العضوين المستهدفين للتسمم الناجم عن أموكس / أكلاف.

تشير نتائجنا إلى أن أموكس / أكلاف قادر على إحداث إجهاد تأكسدي مسؤول عن تلف الكبد والكلية لدى الفئران. تعزز هذه الملاحظة الحاجة إلى تقييم ملف سلامة تركيبات المضادات الحيوية للكبد والكلية، لا سيما في سياق الإعطاء لفترات طويلة أو بجرعات عالية.

الكلمات المفتاحية: أموكسيسيلين، حمض الكلافولانيك، الإجهاد التأكسدي، الكبد، الكلية، السمية.

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

Liste des Abréviations

Liste des Figures

Table des matières

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

Partie I : Recherche Bibliographique

Chapitre 1 : Aspects Anatomiques et Physiologiques du Foie

1. Anatomie du foie	03
1.1. Vascularisation hépatique	04
1.2. Vascularisation lymphatique	04
1.3. Vésicule biliaire et voies biliaires	05
1.4. Innervation.....	05
2. Histologie du foie	05
2.1. Parenchyme hépatique « Lobule hépatique»	05
2.2. Composants cellulaires du foie	06
2.2.1. Hépatocytes	07
2.2.2. Cholangiocytes	08
2.2.3. Cellules endothéliales	08
2.2.4. Cellules de Kupffer.....	08
2.2.5. Cellules d'Ito	08
3. Physiologie	09
3.1. Excrétion de la bile	09
3.2. Fonctions métaboliques	09
3.3. Fonction de stockage	11
3.4. Synthèse de la bilirubine.....	11
3.5. Fonction immunitaire	12
3.6. Fonction de détoxification	12

Chapitre 2 : Amoxiline- Acide clavulanique et Toxicité

1. Définition des antibiotiques	14
2. Histoire de la découverte des antibiotiques	14
3. Classes d'antibiotiques.....	16
3.1 . Classification des antibiotiques selon la nature de la source	16

3.2 Classification des antibiotiques selon leur structure chimique	16
3.3. Mécanismes d'action et spectre d'activité	18
4. Amoxicilline et acide clavulanique.....	19
4.1. Posologie	21
4.2. Propriétés pharmacocinétiques	21
4.3. Mode d'action thérapeutique	21
4.4. Toxicité par l'amoxicilline-acide clavulanique	24

Partie II: Matériel et Méthodes.

1. Animaux et traitements	26
2. Prélèvement sanguin	26
3. Dosages biochimiques	27
3.1. Alanine aminotransferase (ALAT/GPT).....	27
3.2. Asparate aminotransferase (ASAT/GOT).....	27
3.3. Phosphatase alcaline (ALP)	28
3.4. Bilirubine totale	28
3.5. Acide urique.....	28
3.6. Créatinine.....	28
3.7. Urée	29
4. Paramètres du stress oxydatif hépatique et rénal.....	29
4.1. Peroxydation lipidique	29
4.2. Glutathion réduit.....	30
5. Analyse statistique	30

Partie III : Résultats et Discussion

1. Effet de traitement sur le bilan biochimique	31
1.1. Effet de traitement sur le taux des transaminas et de l'ALP	31
1.2. Effet de traitement sur le taux de la bilirubine totale	32
1.3. Effet de traitement sur le taux de la glycémie	33
1.4. Effet de traitement sur le taux de la créatinine et l'acide urique	34
1.5. Effet de traitement sur le taux de l'urée	35
2. Effets de traitement sur les paramètres du stress oxydative.....	36
2.1. Effet de traitement sur les marqueurs du stress oxydatifs dans le foie.....	36
2.2. Effet de traitement sur les marqueurs du stress oxydatifs dans le rein.....	37

<i>Conclusion et Perspective</i>	<i>44</i>
---	------------------

<i>Liste de Références</i>	<i>45</i>
---	------------------

<i>Annexes</i>	
-----------------------	--

Introduction

Introduction

L'hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique (*en anglais : drug-induced liver injury ou DILI*) est un problème majeur de l'hépatologie moderne. Elle reste cependant sous-diagnostiquée et relativement rare (**Zoungrana et al 2018**). L'atteinte hépatique médicamenteuse est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë dans la plupart des pays occidentaux (plus de 50 % des cas) qui peut être associée à une surdose ou à une dose thérapeutique et constituent l'une des raisons les plus fréquentes empêchant la commercialisation de médicaments expérimentaux ou le retrait de médicaments récemment approuvés après leur commercialisation (**Lionel and lee, 2010 ; Kumachev and Wu, 2021**). Les médicaments hépatotoxiques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont, après les antibiotiques, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antiépileptiques (**Cheikh, 2023**).

L'amoxicilline et l'acide clavulanique constituent l'une des associations les plus fréquemment prescrites dans le monde. Ils possèdent une large activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et les anaérobies, et sont utilisés pour traiter les infections causées par un large éventail d'agents pathogènes mais les risques liés à la prescription inappropriée de ces médicaments sont bien connus par la communauté médicale (**Narayanan et al., 2024**). Ainsi, de nombreuses études d'urgence peuvent être associées à des problèmes pharmaco-thérapeutiques, c'est-à-dire, tout risque ou événement indésirable subi par le patient, qui a un lien ou pourrait avoir un lien avec la pharmacothérapie, qui entrave l'atteinte des objectifs thérapeutiques souhaités (**Doffou et al., 2022**).

Le foie est un des plus grands organes du corps humain et le principal site du métabolisme intense et de l'excrétion. Il joue donc un rôle surprenant dans la maintenance, la performance et la régulation de l'homéostasie du corps. Il est impliqué dans presque toutes les voies biochimiques de la croissance, de la lutte contre les maladies, de l'apport de nutriments, de la fourniture d'énergie et de la reproduction (**Bessaguet, 2021**). Toutes les substances introduites dans l'organisme et atteignant le torrent circulatoire, y transitent et y subissent des transformations plus ou moins complexes de leurs structures avant d'être excrétées (**Guemair et al., 2021**). Le rein est un organe impressionnant après le foie et qui joue un rôle majeur dans le maintien du corps en bonne santé en éliminant et en excréant les déchets et les substances toxiques 75 % des médicaments sont principalement éliminés par les reins (**Bacchetta, 2020**).

Le foie et le rein sont ainsi exposés à diverses agressions, qui peuvent parfois avoir de graves répercussions sur l'ensemble de l'organisme (**Guemair et al., 2021**). La prévention de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité induites par les antibiotiques repose sur une évaluation rigoureuse des fonctions hépatique et rénale avant l'instauration du traitement. Certains antibiotiques, comme l'amoxicilline-acide clavulanique, sont associés à une hépatotoxicité, tandis que d'autres, tels que les aminosides et la vancomycine, sont connus pour leur potentiel néphrotoxique (**Björnsson, 2016 ; Perazella, 2019**). L'ajustement des doses en fonction du profil pharmacocinétique du patient, la limitation de la durée du traitement, une bonne hydratation et la surveillance régulière des enzymes hépatiques et de la fonction rénale permettent de réduire considérablement le risque de toxicité. Il est également essentiel d'éviter les associations médicamenteuses à potentiel toxique cumulé et d'informer les patients sur les signes précoces à surveiller (**Mallet et al., 2020**).

L'objectif de cette étude a été orienté vers l'évaluation de la toxicité hépatique et rénale du amoxicilline en association avec l'acide clavulanique dans un modelé expérimental à travers le dosage des paramètres biochimiques (les transaminases, la plosphatase alcaline, la bilirubine, la glycémie, l'acide urique , la créatinine et l'urée) ainsi que des paramètres de stress oxydatif hépatique et rénale (le MDA, la GSH).

Ce mémoire comporte trois grandes parties :

🕒 **La première partie** est dédiée à la bibliographie qui renferme le chapitre I et II :

📊 **Chapitre I : Aspects anatomiques et physiologiques du foie**

📊 **Chapitre II : Amoxiline- Acide Clavulanique et Toxicité**

🕒 **La deuxième partie** décrit le matériel et les méthodes misent en place durant la réalisation de ce travail expérimental.

🕒 **La troisième partie** de ce manuscrit consiste en la présentation et la discussion des résultats obtenus.

Enfin, ce mémoire se clôt par une conclusion soulignant les principaux résultats obtenus ainsi que les perspectives qui en découlent.

Bibliographie

Chapitre I

Aspects anatomiques et physiologiques du foie

1. Anatomie du foie

Le foie occupe la partie haute de l'hémi-abdomen, sous l'hémi-thorax droit, et il s'étend habituellement jusqu'à la ligne médiane. Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain puisqu'il pèse entre 1,6 et 2 kg. Il remplit de très nombreuses fonctions vitales et les maladies qui l'affectent sont souvent préoccupantes. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen et est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit. Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme, et présente une couleur brun-rouge (**Figure 1**).

La capsule de Glisson, fibreuse, l'entoure et le protège. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure. Le hile, qui se situe sur la face inférieure du foie, correspond à la zone de passage des éléments vasculaires portaux et artériels et des conduits biliaires (**Bessagnet and Desmoulière, 2021**). Le foie peut être divisé fonctionnellement en deux entités : le foie droit, vascularisé par la branche porte droite et le foie gauche, vascularisé par la branche porte gauche. L'anatomie de surface du foie divise le foie en deux lobes, le lobe droit est à droite du ligament falciforme et le lobe gauche à sa gauche. Cette anatomie de surface correspond à la vision du chirurgien à l'ouverture de l'abdomen (**Lafortune et al., 2007**).

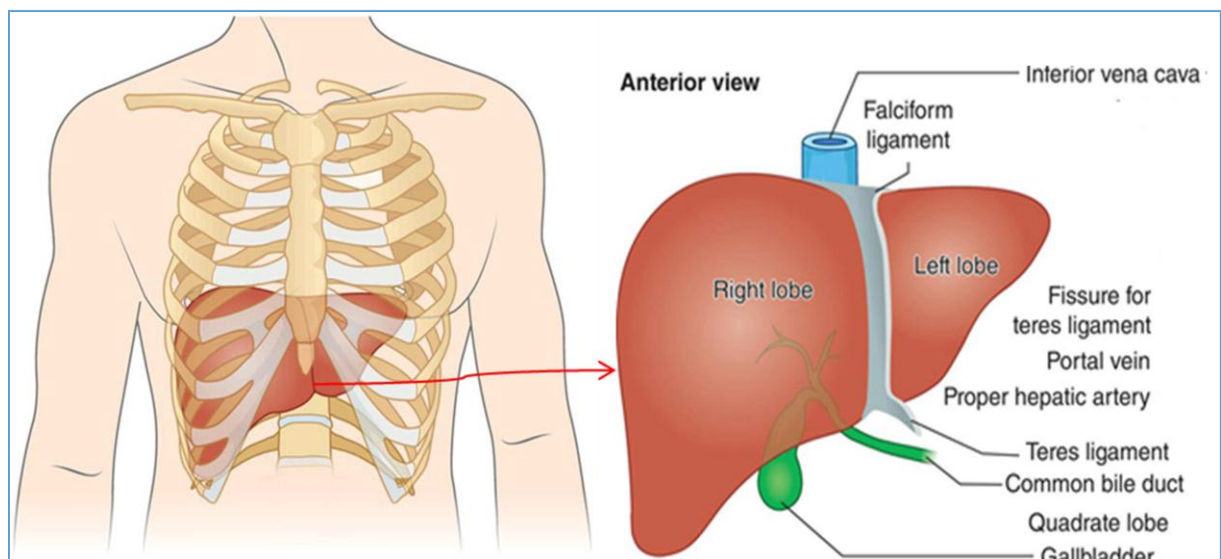


Figure 1 : Aspect anatomique du foie (Abdel-Misih and Bloomston , 2010)

1.1. Vascularisation hépatique

La vascularisation hépatique est particulière du fait de la présence d'un double réseau veinaire : portal et cave. Le foie, qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, fait partie des organes les plus richement vascularisés. Le flux sanguin provient en majorité de la veine porte, mais également de l'artère hépatique (**Figure 2**). Le sang de ces deux entités arrive au niveau des sinusoides hépatiques qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, constituant une importante zone d'échanges. Les sinusoides se jettent ensuite dans des veines centro lobulaires pour former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure (**Abdel-Misih and Bloomston, 2010**).

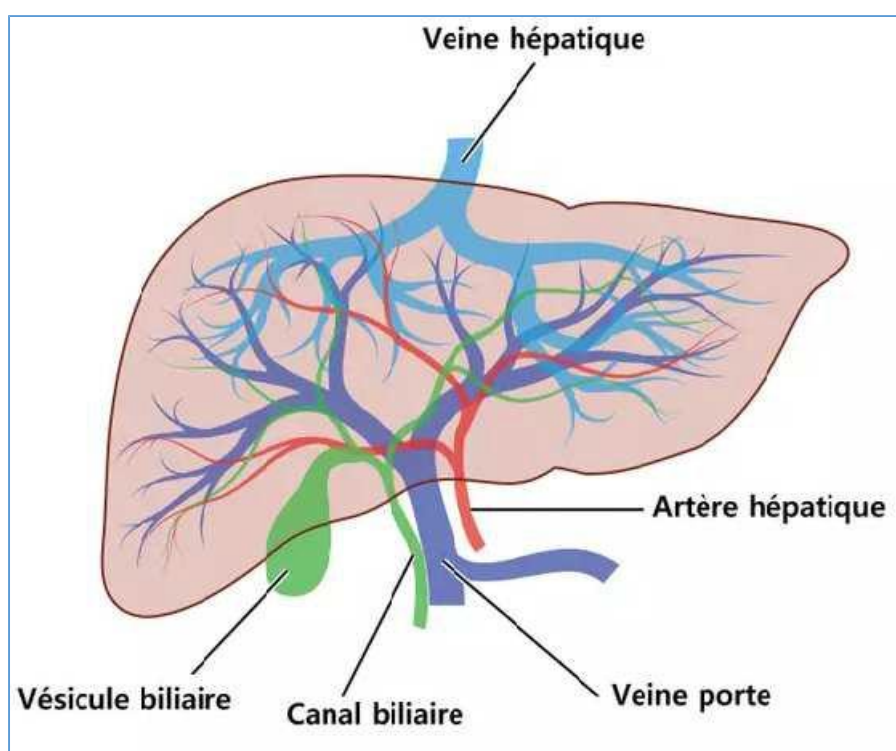


Figure 2: Vascularisation et voie biliaire au niveau du foie (**Site 1**).

1.2. Vascularisation lymphatique

Le drainage lymphatique, divisé en un réseau profond et un superficiel, se fait inférieurement vers le pédicule hépatique, et supérieurement par les voies lymphatiques accessoires dans les ganglions lymphatiques parasternaux, médiastinaux postérieurs et antérieurs (**Magnin et al., 2024 ; Castaing et al., 2022**).

1.3. Vésicule biliaire et voies biliaires

La vésicule biliaire est un organe situé sous le foie, qui est attaché à celui-ci par le biais du lit vésiculaire. La vésicule biliaire est positionnée sur la scissure médiane du foie. Elle reçoit son approvisionnement sanguin par le biais de l'artère cystique, qui est une branche de l'artère hépatique propre. Elle est connectée au cholédoque via le canal cystique, qui est mince et sinueux. Le canal hépatique commun collecte la bile produite par le foie (**Castaing et al ., 2022**) . En ce qui concerne le cholédoque, il provient de l'union du canal cystique et du canal hépatique commun. Il se déverse dans le duodénum par l'ampoule de Vater. Habituellement, le cholédoque se combine avec le canal pancréatique, permettant ainsi la libération des sécrétions pancréatiques à cet endroit. Les voies biliaires sont l'ensemble des conduits qui acheminent la bile du foie vers l'intestin (**Bessagnet and Desmoulière, 2021**).

1.4. Innervation

L'innervation du foie est assurée par le plexus hépatique dérivant du plexus cœliaque, et par une branche du nerf vague gauche (**Bazira ., 2023**).

2. Histologie du foie

2.1. Parenchyme hépatique « Lobule hépatique»

Le tissu hépatique, ou le parenchyme hépatique, est composé d'un ensemble d'unités fonctionnelles hexagonales appelées lobules hépatiques. Le lobule hépatique est habituellement décrit comme une structure polyédrique, généralement de forme hexagonale (**Figure 3**). De diamètre 1 mm hauteur 2 mm et chaque lobule comprend des hépatocytes, des sinusoides et une veine centrale. Le lobule hépatique est une unité structurelle et fonctionnelle, est constitué par une série de lames cellulaires à disposition radiaire et irriguées par un réseau de sinusoides qui confluent dans la veine centrolobulaire. Les composants de la triade portale, constituée d'une branche de la veine porte et de l'artère hépatique et d'un canal biliaire, se disposent habituellement aux angles de l'hexagone (**Kierszenbaum et al., 2015**).

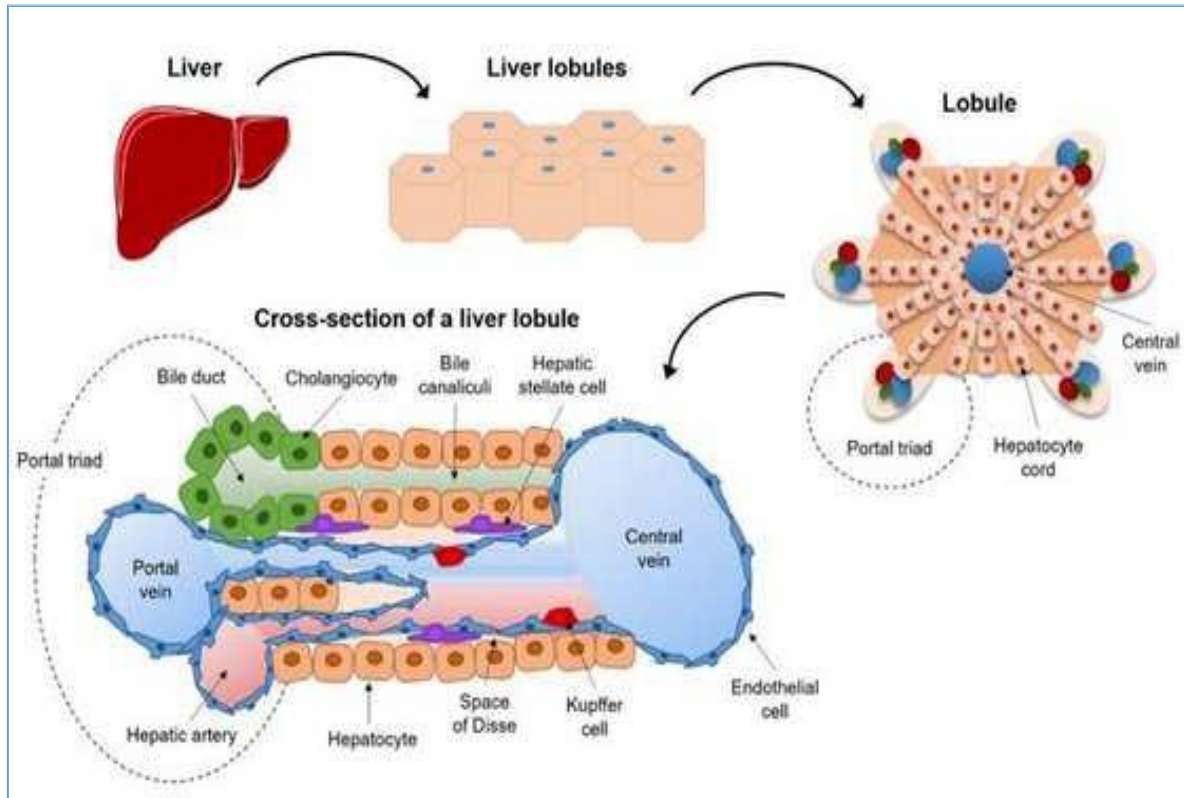


Figure 3: Structure du lobule hépatique (De Chiara *et al.*, 2021)

2.2. Composants cellulaires du foie

Le foie est principalement constitué majoritairement de cellules parenchymateuses de type hépatocytes. Il est également composé de cellules non parenchymateuses tel que cellules endothéliales, cellules de Kupffer (macrophages), cellules de l'épithélium biliaire (cholangiocytes), cellules étoilées (ou de Ito), cellules dendritiques et lymphocytes intrahépatiques (Lapierre and Alvarez ,2007). Les différentes cellules du foie sont représentées dans la **Figure 4**.

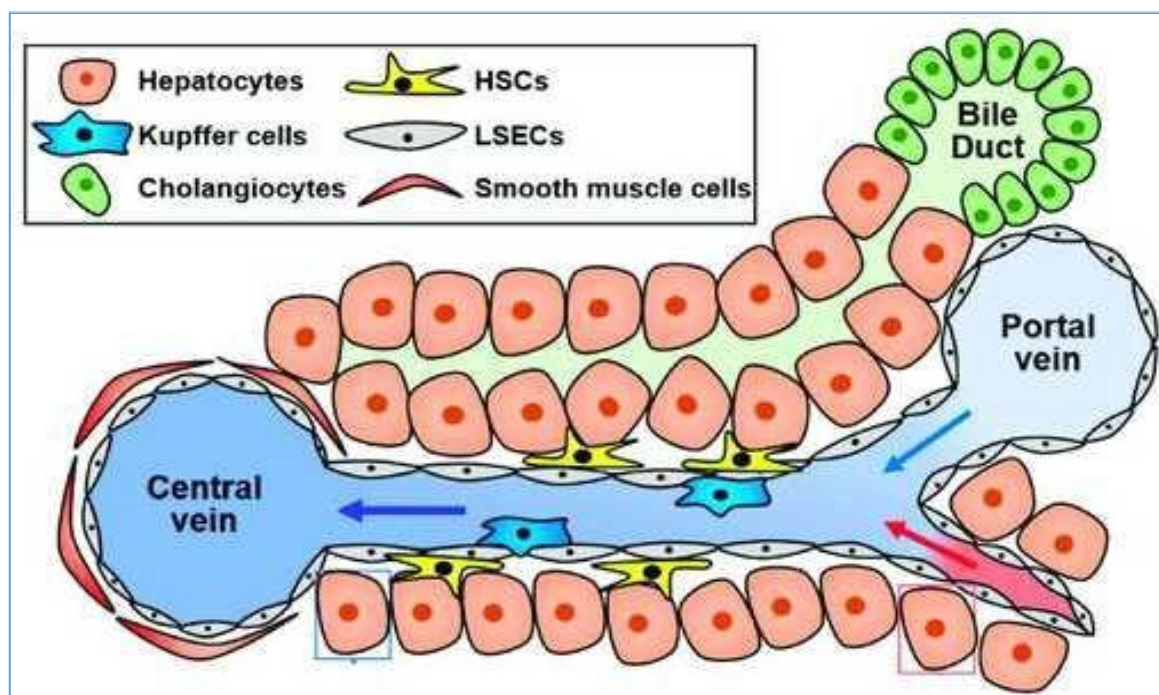


Figure 4 : Différents types de cellules du foie (**Hyun-Ju et al.,2023**)

2.2.1. Hépatocytes

Les hépatocytes représentent 60% des cellules du foie. Elles sont de cellules volumineuse, de forme polyédrique, accolée à ses voisines en une file régulière, constituant la travée hépatique (ou travée de Remak), bordée par les sinusoides hépatiques. Elles sont responsables de diverses fonctions cellulaires, notamment le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, la détoxification et l'activation des cellules immunitaires pour maintenir l'homéostasie hépatique. Des études récentes montrent que les hépatocytes jouent un rôle essentiel dans l'inflammation hépatique (**Gong et al., 223**).

Les hépatocytes ont généralement un diamètre d'environ 20 à 30 μm . Ils possèdent un noyau rond au centre du cytoplasme. Le cytoplasme de la cellule hépatique varie et est influencé par les dépôts de graisse ou de glycogène. Un hépatocyte peut contenir jusqu'à 100 mitochondries. De plus, le nombre d'appareils de Golgi présents dans les hépatocytes s'élève à environ 50. Chaque appareil de Golgi est organisé en 3 à 5 citernes. Ces citernes sont situées à proximité des canalicules biliaires, de petites structures semblables à des canaux qui collectent la bile sécrétée par les hépatocytes (**Dutta et al., 2021**).

2.2.2. Cholangiocytes

Elles sont les cellules épithéliales biliaires, représentent 1% du nombre total de cellules hépatiques. La fonction principale des cholangiocytes consiste en régulation active de la composition de la bile par la modification des composés biliaires secrétés par les hépatocytes via des mécanismes de sécrétion et de réabsorption. Ils forment les canaux biliaires intrahépatiques qui permettent le transport de la bile. En plus du rôle de modification de la bile, les cholangiocytes participent à la détoxification des xénobiotiques. Ils sont aussi la cible de maladies touchant les voies biliaires intrahépatiques, appelées cholangiopathies (**Dianat et al., 2016**).

2.2.3. Cellules endothéliales

Elles sont des cellules spécialisées qui séparent les hépatocytes et les cellules étoilées hépatiques du sang. Ce sont des cellules aplaties d'environ 0,5 µm d'épaisseur, 100 µm de longueur et 10 µm de largeur. Elles sont de forme losangique et leur juxtaposition forme un tapis arrangé en mosaïque. Elles reposent sur une membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines. D'emblée, on entrevoit le rôle complexe de ces cellules qui, d'un côté doivent favoriser la circulation du sang et de l'autre, reposent sur un feuillage de collagène, puissant activateur des plaquettes et de la coagulation (**Hammoutene and Rautou ., 2020**). L'espace entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, appelé espace de Disse ou péri-sinusoïdal, contient également une matrice extracellulaire qui fait fonction de membrane basale et joue un rôle important dans le fonctionnement du tissu hépatique (**Lapierre and Alvarez F., 2007**).

2.2.4. Cellules de Kupffer

Le foie héberge une population de macrophages résidents, appelés cellules de Kupffer, qui tapissent les sinusoides hépatiques et sont notamment impliqués dans la détoxification du sang provenant de l'intestin *via* la veine porte et qui contient des sous-produits toxiques de la digestion et parfois même des agents pathogènes. Comme la plupart des macrophages résidents, les cellules de Kupffer dérivent de précurseurs ayant colonisé le foie pendant le développement embryonnaire (**Blériot and Ginhoux ., 2022**).

2.2.5. Cellules d'Ito

Elles représentent environ 5% à 8% de toutes les cellules du foie, nommé aussi les cellules étoilées localisent dans l'espace de Disse (une petite zone située entre les sinusoides et les hépatocytes). Dans le foie normal, la cellule étoilée représente environ 5 à

8 % des cellules hépatiques, et stocke l'essentiel de la vitamine A de l'organisme au sein de ses gouttelettes lipidiques (**Dutta, 2021**). Elles ont un rôle déterminant dans la fibrogenèse. Sous l'effet répété des agressions virales, auto immunes, biliaires, toxiques ou mécaniques, les hépatocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer vont sécréter un certain nombre de cytokines. Ces cytokines vont entraîner la transformation des cellules d' Ito du foie en myofibroblastes. Ces cellules vont produire en grande quantité des collagènes et le développement de la fibrose hépatique (**Gilgenkrantz, 2023**).

3. Physiologie

Grâce à une organisation histologique particulière, le foie permet l'assimilation de la plupart des nutriments et l'élimination des éléments toxiques ou pathogènes provenant du tractus digestif. Par ailleurs, la synthèse hépatique de la bile autorise l'absorption des lipides. Le foie joue aussi un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques car c'est un lieu de synthèse et/ou de stockage majeur pour de nombreux éléments, notamment des protéines, des glucides, des vitamines et des ions.

3.1.Excrétion de la bile

La bile est un fluide épais et amer, de teinte verte et avec un pH alcalin (7.6-8.6), qui contient: Des sels biliaires, pigments biliaires (bilirubine), cholestérol et le bicarbonate d'hydrogène. La bile, synthétisée par les hépatocytes, est collectée au niveau des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et, enfin, des voies biliaires, droite et gauche, qui se regroupent au niveau du hile pour former le canal hépatique commun. Elle est ensuite stockée dans la vésicule biliaire, petit réservoir de 50 mL en forme de poire positionné sous le foie et drainé par le conduit cystique. La jonction de ces deux canaux forme le conduit cholédoque qui permet de déverser la bile dans le duodénum (**Bessaguet and Desmoulière, 2021**).

3.2. Fonctions métaboliques

Métabolisme des glucides

Le foie régule la glycémie en stockant et redistribuant d'importantes quantités de glucose. La glycémie doit se situer entre 0,8 et 1,2 grammes par litre de sang. Après chaque repas, le sang apporte le glucose au foie, qui le stockera ou le détruira. Ce glucose est issu de l'absorption intestinale : les sucres (fructose, galactose, glucose...) sont transformés en

glucose. Dans le foie, le glucose est stocké sous forme de glycogène par les hépatocytes (la glycogénogénèse sous l'effet d l'insuline. Celle-ci va directement dans le foie, qui lui stockera le glucose en excès (**Foufelle and Ferré, 2001**).

Métabolisme des lipides

Les lipides pénètrent dans le foie par des vaisseaux lymphatiques, principalement sous la forme de triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés en acides gras libres et en glycérol pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) ou de lipoprotéines libérées dans la circulation sanguine. Le foie fabrique également du cholestérol et des phospholipides, éléments essentiels pour la synthèse des sels biliaires, des hormones stéroïdiennes et des membranes cellulaires (**Nguyen et al., 2008**).

Métabolisme des protéines et la synthèse d'albumine

Le foie est l'organe principale de la synthèse de l'urée par la combinaison de deux molécules d'ammoniac (NH_3) avec une molécule de CO_2 dans le cycle de l'urée. L'urée, en tant que déchet azoté, est issue de la dégradation des protéines, puis éliminée par les reins dans les urines (**Figure 5**). Le taux d'urée dans le sang permet de vérifier l'état de santé du patient, notamment le fonctionnement des reins et son foie (**Matsumoto et al., 2019**). Le foie est également intervenant dans la synthèse de principales protéines sécrétées dans la circulation sanguine tels que l' α -fœtoprotéine, l'albumine, la transferrine, le plasminogène, le fibrinogène et les facteurs de coagulation. Synthétisée uniquement par les hépatocytes, l'albumine sérique est la protéine la plus sécrétée de toutes les cellules (**Schulze et al., 2019**). L'albumine, qui est cruciale pour le transport de plusieurs molécules et médicaments, mais aussi la protéine qui transporte le fer, celles chargées du cuivre et une multitude d'hormones. Le taux d'albumine dans le plasma est établi en fonction du niveau de production par le foie, qui est normalement en équilibre avec sa décomposition (**Mevel., 2014**). Les protéines consommées sont dégradées en acides aminés qui, eux aussi, sont transportés au foie par la veine porte (**Bessaguet and Desmoulière, 2021**).

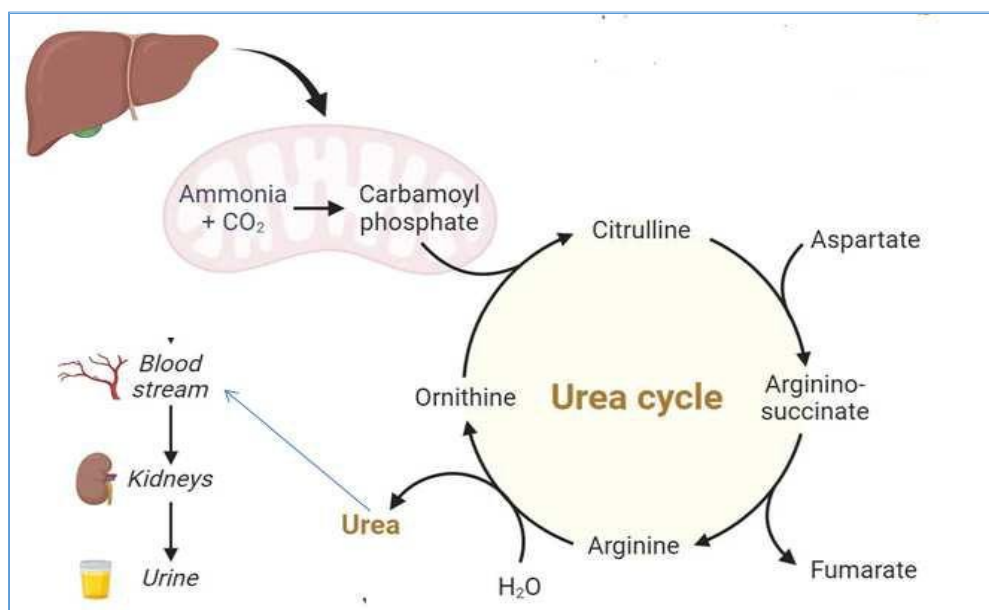


Figure 5 : Formation et élimination de l'urée par le foie (Matsumoto *et al.*, 2019).

3.3. Fonction de stockage

Le foie a la capacité de stocker un grand nombre de substances : 20 à 30% du fer présent dans l'organisme (stocké) est lié à l'apoferritine (ferritine), que l'on retrouve dans le cytoplasme des hépatocytes et des cellules de Kupffer. À la naissance, il y a 57% de cuivre total, tandis qu'à l'âge adulte, ce chiffre descend à 17%. Le foie, en association avec la rate, sert de réservoir à la vitamine B12, qui y est associée à une globuline B. L'hépatocyte est également le site de conversion de l'acide folique en folates actifs. Le foie sert de réserve pour des vitamines (A, D, E, K) et du glycogène (glucides). En d'autres termes, il emmagasine l'énergie en tant que sucre, qu'il libère pour alimenter notre corps (Bessaguet and Desmoulière, 2021).

3.4. Synthèse de la bilirubine

La bilirubine, principal produit de dégradation des hémoprotéines, en particulier de l'hémoglobine (Figure 6), joue un rôle essentiel dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des maladies hépatiques (Qian *et al.*, 2022). Dans les maladies hépatiques aiguës, telles que l'insuffisance hépatique aiguë, les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et les hépatites virales, la bilirubine sert de biomarqueur reflétant l'étendue de la perte hépatocytaire et des lésions hépatiques. La plupart de la bilirubine est métabolisée dans l'intestin grêle par des bactéries et ensuite éliminée via les selles (Ramírez-Mejía *et al.*, 2024).

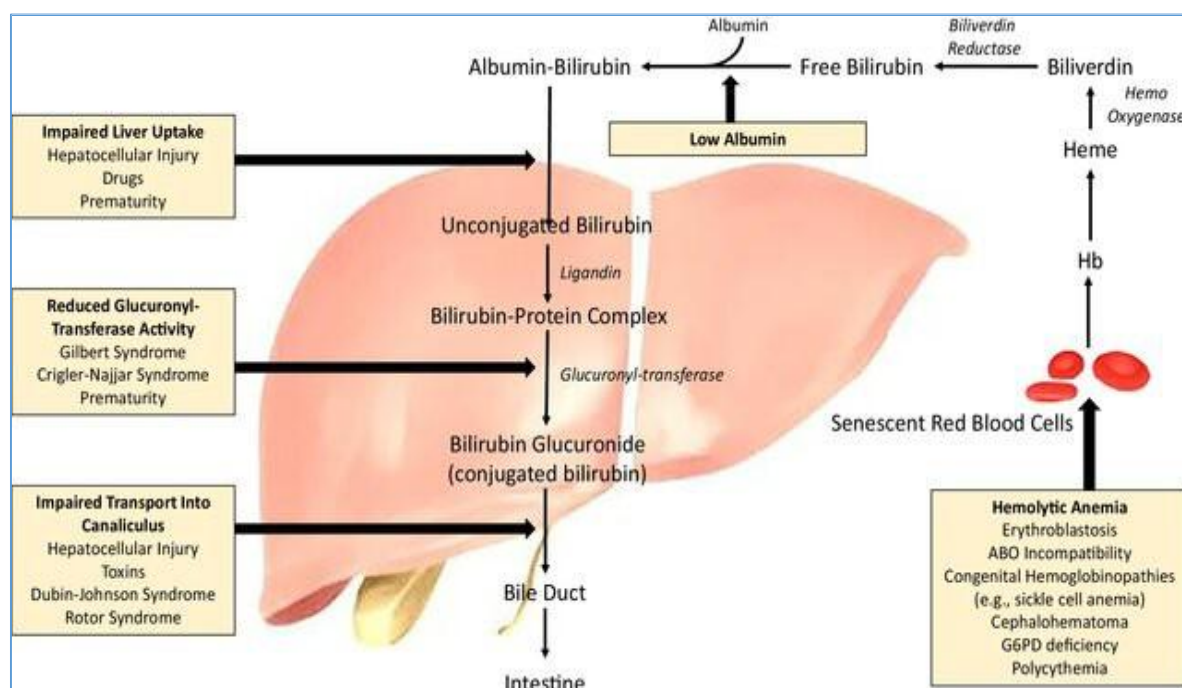


Figure 6 : Métabolisme hépatique de la bilirubine (Qian *et al.*, 2022).

3.5. Fonction immunitaire

Outre ses rôles métaboliques de détoxification, de synthèse et de stockage, le foie présente des caractéristiques immunologiques distinctes. Positionné entre le réseau veineux splanchnique et la circulation systémique, il est constamment confronté à une variété d'antigènes (nutritionnels, microbiens et auto-antigènes) pour lesquels une réaction immunitaire démesurée doit être prévenue. Le foie a une importance cruciale dans l'équilibre des lymphocytes T, en contrôlant leur apoptose et en débarrassant l'organisme de ces dernières (Lapierre and Alvarez, 2021).

3.6. Fonction de détoxification

Le foie est l'organe principal de détoxification de l'organisme. Les enzymes responsables sont divisées en deux grandes classes. Les enzymes de phase I sont généralement des nombreux isoformes de cytochromes P450 (CYP450). Ces enzymes ont principalement pour fonction de greffer des groupements hydrophiles sur les éléments toxiques afin de les rendre plus hydrosolubles (Bessaguet and Desmoulière, 2021). De nombreux médicaments et molécules induisent ou inhibent la synthèse des CYP450 et sont à l'origine d'interactions médicamenteuses parfois graves. Les enzymes de phase II ont pour

rôle d'ajouter (étape de conjugaison) des éléments fortement hydrophiles sur les groupements greffés lors de la phase I, généralement des sucres, comme l'acide glucuronique, ou des peptides, tel le glutathion (Esteves *et al.*, 2021).

Les enzymes sont de type glutathion S-transférase ou encore uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase. L'augmentation de l'hydrophilie des molécules par les enzymes hépatiques favorise in fine leur élimination dans les urines. Cette étape d'élimination des éléments toxiques est parfois appelée phase III (Blondet *et al.*, 2018 ; Panda *et al.*, 2023). La **Figure 7** démontre le schéma global de la détoxification hépatique des xénobiotiques (médicaments, alcool, cosmétique...etc) via les enzymes de la phase 1 (oxydation) et phase 2 (conjugaison).

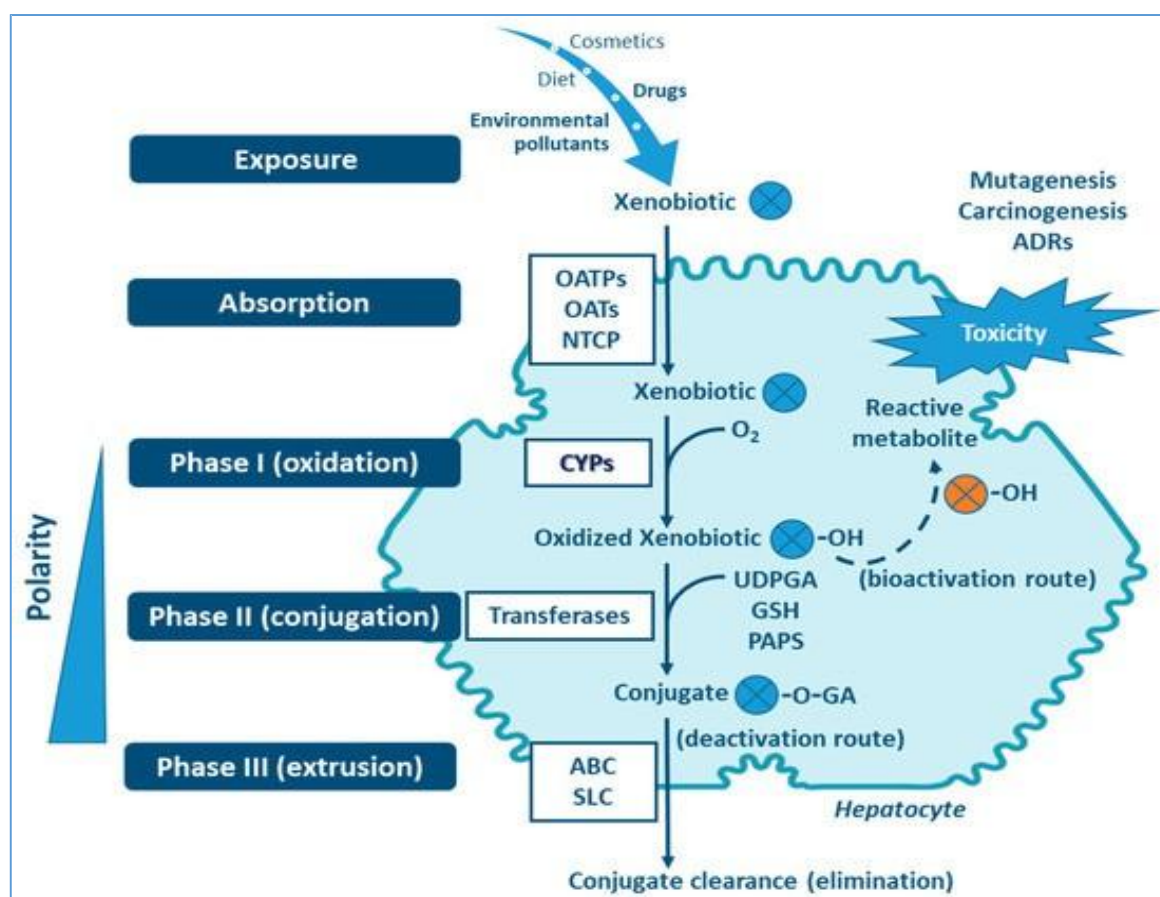


Figure 7 : Voies de la détoxification hépatique de xénobiotiques (Esteves *et al.*, 2021).

Chapitre II

Amoxiline- Acide Clavulanique et Toxicité

1. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques (du grec anti : contre, et biôtikos : qui concerne la vie) sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les micro- organismes : bactéries ou protozoaires. Ils peuvent freiner leur croissance, on les appelle alors « bactériostatiques », ou bien les annihiler totalement : on les qualifie alors de « bactéricides ». Actuellement, on a identifié plus de dix mille molécules antibiotiques, dont une centaine sont employées dans le domaine médical (**Demirdjian , 2006**). Selon Waksman (1943) :

" Toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes"

2. Histoire de la découverte des antibiotiques

Les antibiotiques sont largement associés à la révolution médicale du XXe siècle. Les premiers antibiotiques sont des substances naturelles tandis que d'autres antibiotiques ont été obtenus par semi-synthèse ou synthèse complète. Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres. La chronologie de la découverte des antibiotiques est décrite comme suit (**Aminov , 2010 ; Katz and Baltz , 2016 ; Durand et al., 2019**)

🕒 A partir de 1900, les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses (la syphilis, la tuberculose et la typhoïde). La microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes.

🕒 En 1910, Paul Ehrlich, un médecin allemand qui travaille sur les sels d'arsenic, met au point une molécule efficace, le Salvarsan®, qui devient le traitement anti-syphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline.

🕒 En 1927, Alexander Fleming, un bactériologiste britannique qui, en rentrant de vacances, observe qu'un champignon (*Penicillium notatum*) s'est développé par hasard dans une culture de staphylocoques et qu'il en a bloqué la croissance.

🕒 En 1935, Gerhard Domagk démontre l'efficacité antibactérienne du Prontosil®, dont le principe actif est la sulfanilamide. Plusieurs centaines de molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur.

🕒 En 1939, le biologiste français René Dubos isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber les bactéries à Gram positif.

🕒 En 1940, Howard Florey et Ernst Boris Chain réussissent à isoler la substance responsable, la pénicilline. En 1945, Fleming, Florey et Chain se partagent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application thérapeutique.

🕒 Les années 1940 à 1960 sont souvent appelées « l'âge d'or des antibiotiques », car elles ont vu une explosion de découvertes d'antibiotiques (la streptomycine, le premier antibiotique efficace contre la tuberculose, et la tétracycline). Cet âge d'or d'une innovation pharmaceutique s'est poursuivi jusqu'au début des années 2000. L'investissement industriel sur les antibiotiques s'est ensuite ralenti, au profit du développement de molécules plus rentables, notamment pour le traitement de maladies chroniques antibiotiques (**Hutchings et al., 2019**). La **Figure 8** démontre la chronologie de la découverte des antibiotiques.

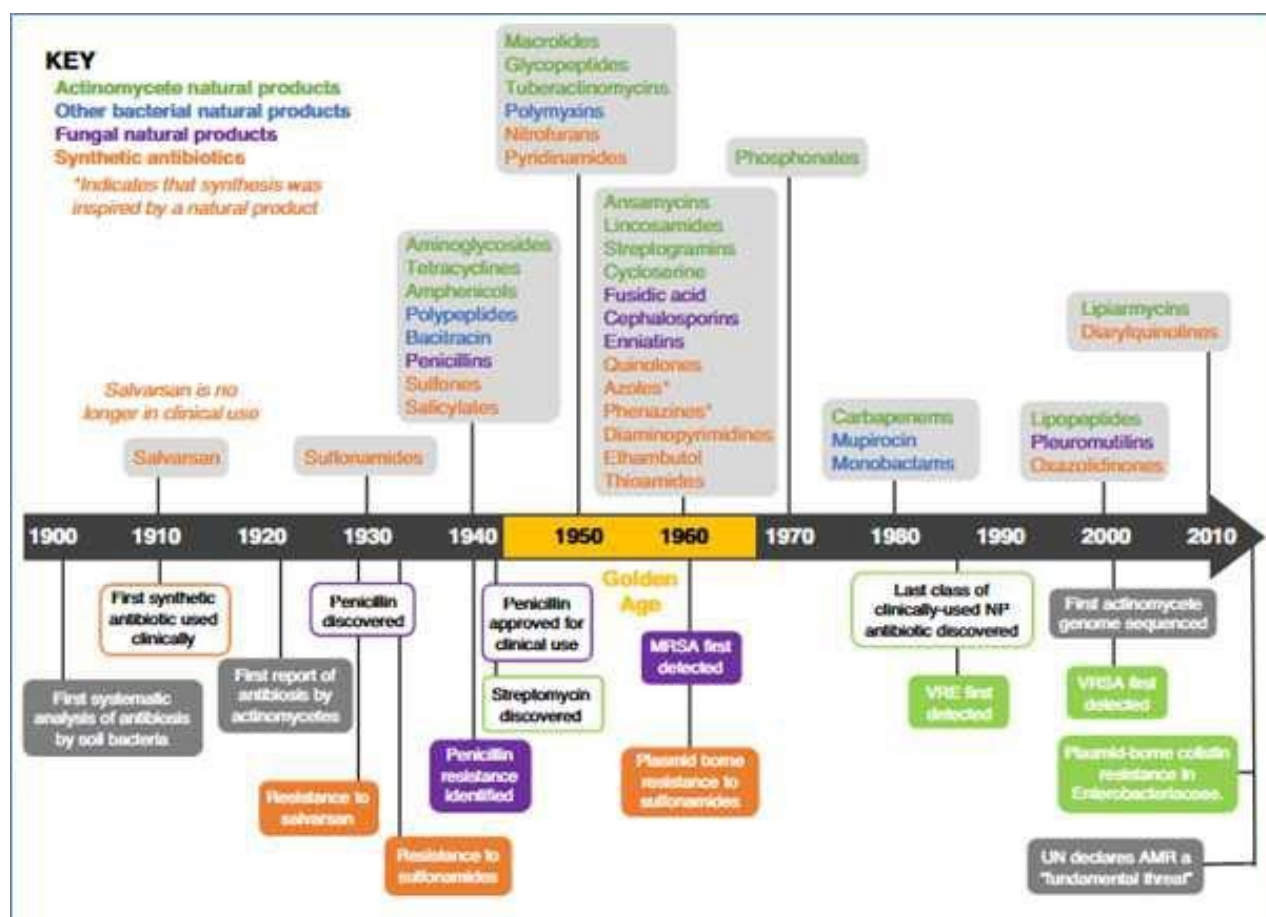


Figure 8 : Historique de la découverte et développement des antibiotiques (Hutchings et al., 2019).

3. Classes d'antibiotiques

Selon les données de la littérature, les agents antibactériens peuvent être classés en plusieurs grands groupes, sur la base des critères suivants : source, structure chimique, mécanisme d'action, type d'action et spectre d'activité (**Figure 9**).

3.1 . Classification des antibiotiques selon la nature de la source

Selon la nature de leur source, les antibiotiques peuvent être classés comme suit : (i) composés naturels obtenus à partir de micro-organismes ; (ii) composés semi-synthétiques, dont la structure est modifiée ; et (iii) produits synthétiques. Les antibiotiques naturels (benzylpénicilline, céphalosporines et gentamicine) présentent un inconvénient majeur : une forte toxicité, tandis que les antibiotiques semi-synthétiques (ampicilline et amikacine) et synthétiques (moxifloxacine et norfloxacine) présentent un effet thérapeutique accru et une toxicité moindre que les antibiotiques naturels (**Kaur Sodhi and Singh, 2022**).

3.2. . Classification des antibiotiques selon leur structure chimique

La famille des antibiotiques comprend divers membres présentant des structures chimiques différentes ainsi qu'un comportement thérapeutique unique lié à leur structure. La structure chimique est donc considérée comme un critère fiable pour la classification des antibiotiques. Sur cette base, les antibiotiques ont été classés dans les classes suivantes :

🕒 **Les β -lactamines** sont l'une des classes d'antibiotiques les plus populaires, ayant une signature spécifique de la présence d'un cycle β -lactamine, les différences entre les membres de la classe étant faites par la chaîne latérale attachée ou par des cycles supplémentaires. La classe de β -lactamines comprend les pénicillines qui sont les antibiotiques les plus anciens, et les céphalosporines. Ils sont utilisés pour traiter les infections des poumons, des bronches, de la gorge, du nez, des oreilles, de l'appareil urinaire, etc (**James et al., 2001**).

🕒 **Les sulfamides** sont un groupe de composés synthétiques d'une grande importance médicale, dont la structure contient le groupement sulfamide. Les tétracyclines sont des composés possédant un noyau tétracyclique linéairement fusionné auquel sont rattachés divers groupes chimiques. Le premier groupe de molécules de cette classe a été obtenu respectivement à partir de *Streptomyces aureofaciens* et de *Streptomyces rimosus* (**Elmongy et al., 2024**).

🕒 **Les macrolides** ont été initialement isolés des espèces de Streptomyces. Les macrolides sont des antibiotiques constitués d'un cycle lactone macrocyclique, généralement des composés cycliques à 14, 15 ou 16 chaînons auxquels divers sucres aminés sont attachés (**Pancu et al., 2021**). Les macrolides sont utilisés dans le traitement de certaines bactéries à gramme positif, et pour le traitement des infections du nez, de la gorge, des oreilles, lorsque les pénicillines ne peuvent pas être utilisées. Ces antibiotiques agissent en inhibant la croissance des bactéries (**Svetlov et al., 2021**).

🕒 **Les quinolones** sont de puissants agents antibactériens synthétiques, des molécules structurellement dérivées du composé aromatique hétérobicyclique quinoléine. La substitution de certaines parties du noyau quinolone peut augmenter la puissance des molécules. Les quinolones qui sont utilisées pour le traitement de diverses maladies infectieuses comme des infections génitales, urinaires, intestinales, du nez, de la gorge, etc (**Millanao et al., 2021**).

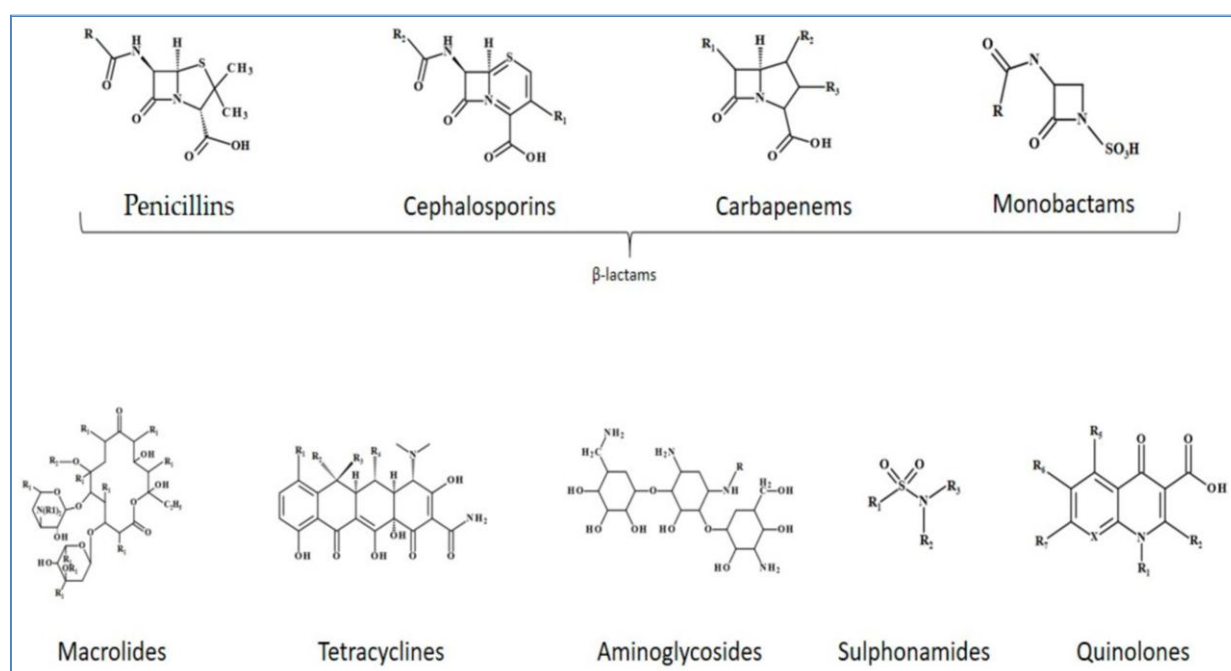


Figure 9: Principales classes d'antibiotiques et leur structure chimique générale (**Pancu et al., 2021**).

3.3. Mécanismes d'action et spectre d'activité

Les antibiotiques agissent principalement en ciblant des processus vitaux spécifiques des bactéries (**Tableau 1**). L'antibiotique agit selon les types d'inhibition suivants :

🕒 **Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire** : les antibiotiques comme la pénicilline et les céphalosporines empêchent la formation de la paroi cellulaire bactérienne, ce qui conduit à la lyse cellulaire et à la mort des bactéries (**Mahuli et al., 2020**).

🕒 **Inhibition de la synthèse des protéines** : les antibiotiques tels que les tétracyclines, les macrolides et les aminoglycosides se lient aux ribosomes bactériens, empêchant ainsi la synthèse des protéines nécessaires à la croissance et à la multiplication des bactéries (**Džidić et al., 2008**).

🕒 **Inhibition de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN** : les quinolones et les rifamycines ciblent les enzymes responsables de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN, empêchant ainsi la multiplication des bactéries (**Halawa et al., 2024**). La **Figure 10** démontre l'inhibition de la réplication de l'ADN bactérien par l'antibiotique "fluoroquinolones".

🕒 **Inhibition des voies métaboliques** : les sulfamides et le triméthoprim inhibent des enzymes spécifiques des voies métaboliques essentielles à la survie bactérienne (**Kohanski et al., 2010**).

Tableau 1: Mécanismes d'action possible de certains antibiotiques (**Mahuli et al., 2020**).

<i>Mechanism of action</i>	<i>Example</i>
Inhibition of synthesis of bacterial cell walls	Penicillin and cephalosporin
Affecting permeability by interference with the cell membrane of the microorganism	Antifungal agents
Inhibition of protein synthesis by affecting the function of the 30S or 50S ribosomal subunits	Tetracycline, macrolides, and clindamycin
Blocking of important metabolic steps	Sulfonamides and trimethoprim
Interference with nucleic acid synthesis	Metronidazole and quinolones

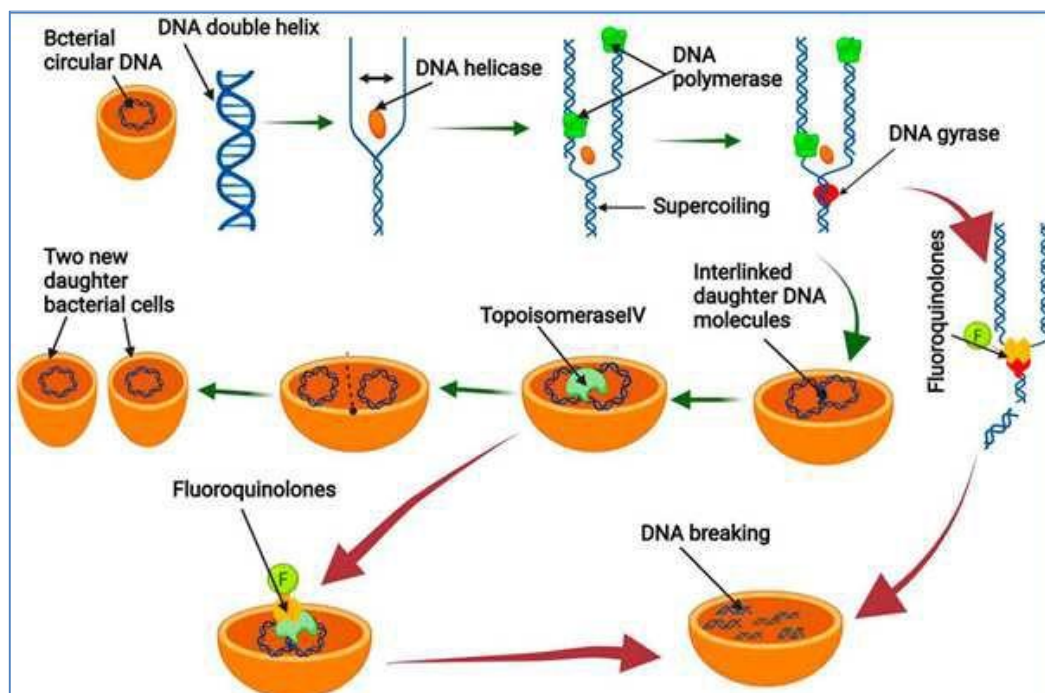


Figure 10: Mécanismes d’inhibition de la réplication de l’ADN par l’antibiotique “fluoroquinolones” (Halawa *et al.*, 2024)

4. Amoxicilline et acide clavulanique

🕒 **L'amoxicilline** : un antimicrobien β -lactamine largement utilisé, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour une utilisation en soins primaires. L'amoxicilline est une aminopénicilline obtenue par l'ajout d'un groupe amino à la pénicilline pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. Ce médicament est efficace contre un large éventail de bactéries Gram positives, offrant une protection supplémentaire contre certains organismes Gram négatifs par rapport à la pénicilline. Son spectre d'activité couvre notamment les espèces de *Streptococcus*, avec une efficacité accrue contre *Listeria monocytogenes* et *Enterococcus spp.* De plus, l'amoxicilline est également efficace contre *Haemophilus influenzae*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Corynebacteria* (Akhavan *et al.*, 2025).

🕒 **L'acide clavulanique** : en 1971, un programme de criblage visant à découvrir des β lactamines présentant une résistance accrue aux β -lactamases (enzymes limitant l'effet antibactérien des β -lactamines) a conduit à l'étude de *Streptomyces clavuligerus* pour sa capacité à synthétiser la céphamycine C. En étudiant cette bactérie, les chercheurs ont

identifié l'acide clavulanique (une autre β -lactamine) présentant un effet antibiotique plus faible, mais une activité inhibitrice prononcée des β -lactamases (Balcázar Ochoa *et al.*, 2023). **Figure 11** démontre la structure de l'acide clavulanique et l'amoxilline.

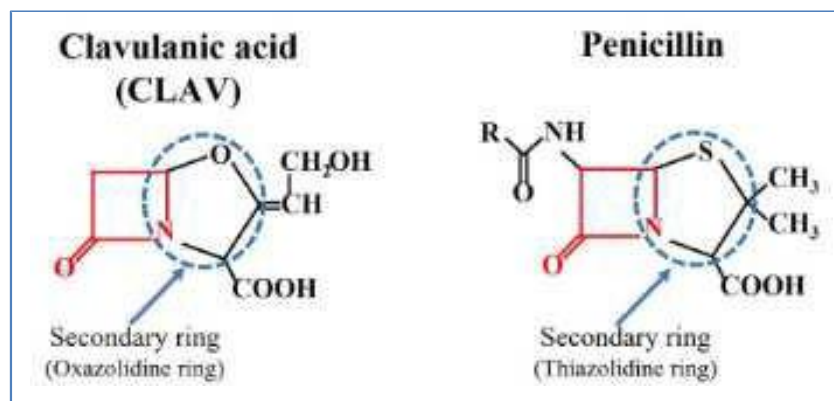


Figure 11 : Structure de l'acide clavulanique et l'amoxilline (Balcázar Ochoa *et al.*, 2023).

🕒 L'association amoxicilline-clavulanate

Certaines bactéries produisent des enzymes pouvant inactiver les β -lactamines. Pour les infections provoquées par ces bactéries, les pénicillines sont administrées avec un médicament pouvant inhiber ces enzymes, comme l'acide clavulanique ou le sulbactam. Associations les plus fréquentes : ampicilline/sulbactam, amoxicilline/acide clavulanique et pipéracilline/tazobactam (Werth, 2025). L'amoxicilline et le clavulanate sont une association d'amoxicilline et de clavulanate de potassium. Elle est généralement classée comme antimicrobienne. L'amoxicilline inhibe la croissance bactérienne, tandis que le clavulanate de potassium inactive les enzymes bactériennes (des β -lactamases) qui détruisent l'amoxicilline (Bruyère *et al.*, 2016). L'association amoxicilline-clavulanate est l'une des associations antimicrobiennes les plus fréquemment prescrites aux urgences et en médecine générale à travers le monde. L'amoxicilline est un dérivé de la pénicilline et possède une activité similaire contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, notamment *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium diphtheria*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que contre diverses espèces de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Salmonella*, *Shigella* et *Borrelia*. Grâce à l'ajout d'acide clavulanique, la couverture s'étend à toutes les souches productrices de β -lactamases de ces organismes, ainsi qu'à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (MSSA), *Neisseria* sp., *Proteus* sp., *Pasteurella multocida* et *Capnocytophaga canimorsus*, entre autres (Evans *et al.*, 2024 ; Zhang *et al.*, 2024).

4.1. Posologie

Ce médicament contient un antibiotique qui appartient à la famille des pénicillines à spectre élargi, c'est-à-dire actives sur un plus grand nombre de germes que la pénicilline simple. L'adjonction d'acide clavulanique permet d'empêcher la destruction de l'amoxicilline par certaines bactéries. À titre indicatif et pour des infections courantes : Adulte et enfant de plus de 40 kg : 1 g d'amoxicilline (soit 2 comprimés à 500 mg/62,5 mg ou 1 sachet à 1 g/125 mg), 2 ou 3 fois par jour. Nourrisson et enfant de moins de 40 kg : 80 mg d'amoxicilline par kg et par jour, répartis en 3 prises (**Vidal, 2025**)

4.2. Propriétés pharmacocinétiques

🕒 **Absorption** : Aucune différence significative n'a été observée entre les patients prenant de l'amoxicilline à jeun ou au cours des repas. Cependant, l'absorption du clavulanate de potassium est augmentée en cas de prise alimentaire (**Evans et al., 2025**).

🕒 **Distribution** : L'amoxicilline est liée aux protéines sériques à environ 18 %, et l'acide clavulanique à environ 25 %. De plus, l'amoxicilline est transportée par les transporteurs d'anion organique 1 et 3. L'amoxicilline diffuse facilement dans la plupart des tissus et liquides organiques, à l'exception du cerveau et du liquide céphalorachidien. De l'amoxicilline et de l'acide clavulanique ont été détectés dans des épanchements de l'oreille moyenne (**Salvo et al., 2009**).

🕒 **Métabolisme et élimination** : Le métabolisme de l'amoxicilline implique divers processus, notamment l'oxydation, l'hydroxylation et la désamination. Alors que l'amoxicilline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine dans les 6 heures (50 à 80 %), l'acide clavulanique subit un métabolisme hépatique important, avec seulement 20 à 60 % excrétés sous forme inchangée dans l'urine dans le même laps de temps, par hydrolyse suivie d'une décarboxylation (**Jena et al., 2014**).

4.3. Mode d'action thérapeutique

Le mécanisme d'action de l'amoxicilline, un antibiotique β -lactamine, consiste à interférer avec la synthèse de la paroi bactérienne, entraînant à terme la mort cellulaire. Ce mécanisme est spécifique aux bactéries et n'affecte pas les cellules de mammifères (**Kushwaha et al., 2023**). La plupart des bactéries sont entourées d'une couche de

peptidoglycane qui est le composant principal de la paroi bactérienne. Cette macromolécule de structure chimique complexe possède de multiples rôles et elle est essentielle à la survie des bactéries (**Rousseau, 2021**). L'amoxicilline exerce son action en se liant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), enzymes impliquées dans les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane, les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) (ou PBP : penicillin-binding protein en anglais) agissent comme des transpeptidases, qui catalysent la réticulation du peptidoglycane (PG) bactérien lors de la synthèse de la paroi cellulaire (**Lupoli et al .,2011**). En inhibant l'activité des PLP, l'amoxicilline empêche la réticulation correcte des brins de peptidoglycane, compromettant ainsi l'intégrité de la paroi cellulaire bactérienne (**Figure 12**). L'amoxicilline présente une forte affinité pour les PLP, en particulier celles impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire pendant les phases de croissance active. Une fois liée aux PLP, l'amoxicilline inhibe irréversiblement leur activité transpeptidase, empêchant la formation d'une paroi cellulaire structurellement intacte. Cette perturbation entraîne une instabilité osmotique et, à terme, une lyse cellulaire, entraînant la mort des bactéries (**Salvo et al.,2009**).

Différentes espèces bactériennes ont progressivement développé une résistance aux antimicrobiens β -lactamines classiques en produisant des enzymes appelées β -lactamases. Ces enzymes ciblent et hydrolysent le cycle β -lactamine, un composant clé de la pénicilline et des antimicrobiens similaires (**Bardin, 2021**). L'acide clavulanique est un inhibiteur des β -lactamases, souvent associé à l'amoxicilline pour étendre sa couverture et réduire la résistance. Le clavulanate a une activité antimicrobienne minimale, mais prévient la dégradation bactérienne des β -lactamines en se liant aux β -lactamases et en les désactivant, préservant ainsi le mécanisme antimicrobien de l'amoxicilline (**Evans et al., 2024**). L'interaction entre l'amoxicilline et le clavulanate potentialise l'action antibactérienne de l'amoxicilline (**Figure 13**).

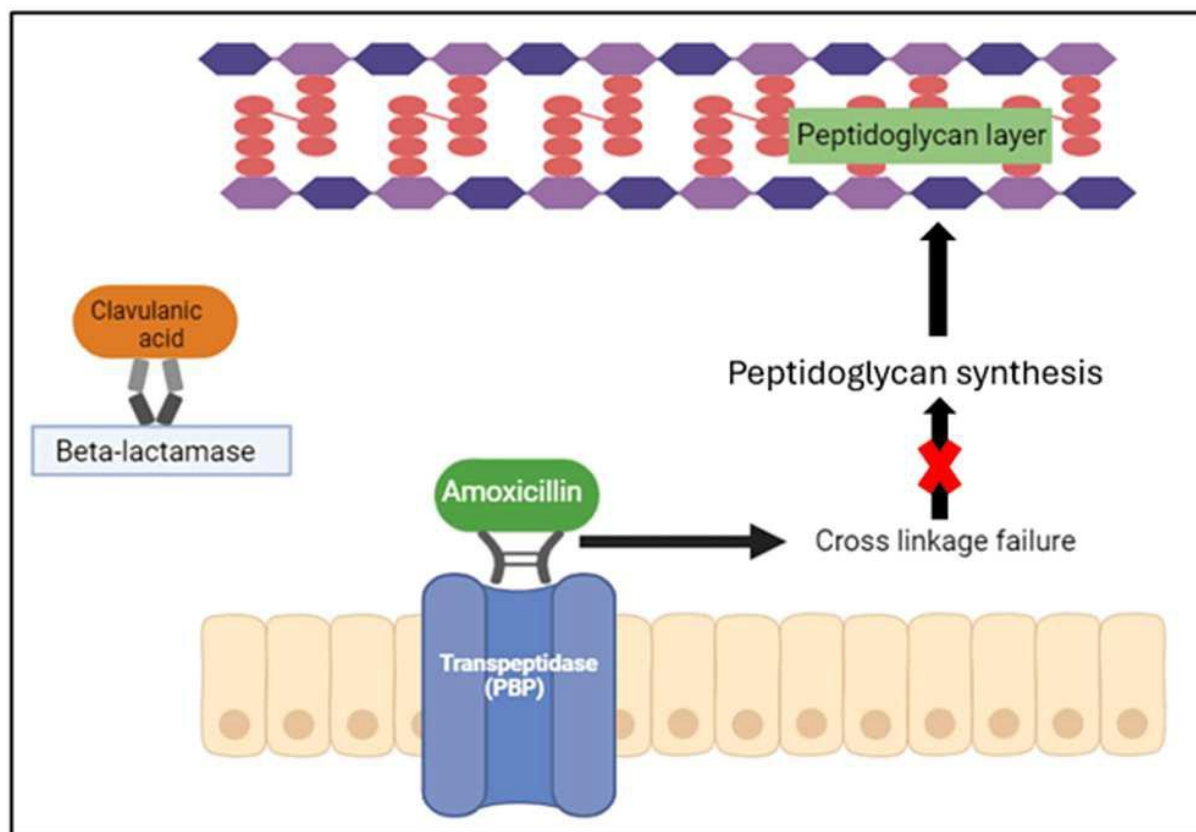


Figure 12: Inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire par l'amoxicilline et le clavulanate (Jena *et al.*,2024)

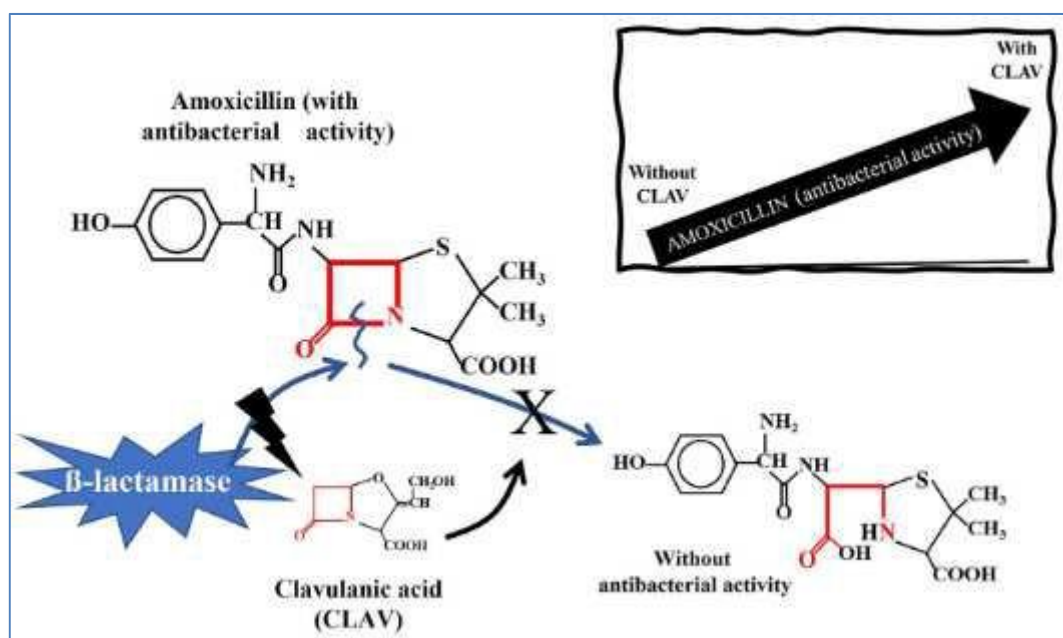


Figure 13 : potentialisation de l'action de l'amoxicilline par le clavulanate (Balcázar Ochoa *et al.*, 2023).

4.4. Toxicité par l'amoxicilline-acide clavulanique

Hépatotoxicité

L'amoxicilline-clavulanate est un excellent antimicrobien, mais il est l'une des causes les plus fréquentes d'atteinte hépatique idiosyncrasique d'origine médicamenteuse. Les hommes et les patients de plus de 50 ans présentent un risque accru par rapport aux femmes. D'autres facteurs contribuant potentiellement à la maladie hépatique incluent les polymorphismes génétiques, le traitement antirétroviral et l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur la voie du cytochrome P450 (**Chalasani et al., 2014**). Les symptômes apparaissent généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement, mais peuvent survenir plus tôt ou être retardés jusqu'à 12 semaines. Le traitement consiste à arrêter immédiatement l'agent responsable et à limiter l'utilisation d'autres médicaments hépatotoxiques. La N-acétylcystéine et les corticostéroïdes peuvent également être envisagés. Cependant, les bénéfices de ces médicaments sont probablement marginaux (**Di Filippo et al., 2024**). L'administration d'un chélateur des acides biliaires, comme la cholestyramine, peut soulager les symptômes du prurit. La majorité des patients obtiennent une guérison complète, quoique prolongée. De plus, quelques-uns peuvent développer une insuffisance hépatique et nécessiter une greffe pour survivre (**Evans, 2025**).

Néphrotoxicité

Des doses excessives d'amoxicilline et de clavulanate de potassium peuvent provoquer une néphrite interstitielle et une insuffisance rénale oligurique. Une cristallurie, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale, a également été rapportée (**Mousseaux et al., 2021**). Des doses plus élevées d'amoxicilline intraveineuse peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë (**Uto et al., 2025**). L'arrêt immédiat du traitement par amoxicilline-clavulanate est crucial en cas de suspicion de surdosage. Un traitement symptomatique et des soins de soutien doivent être prodigués si nécessaire. Maintenir un apport hydrique adéquat et favoriser la diurèse sont essentiels pour réduire le risque de cristallurie. L'hémodialyse peut être envisagée pour améliorer la clairance, en particulier chez les patients présentant un surdosage grave ou une insuffisance rénale (**Demotier et al., 2022**).

Eruptions cutanées

L'amoxicilline est un antibiotique bêta-lactamine bactéricide à large spectre, couramment utilisé pour lutter contre diverses infections. Les médicaments du groupe des pénicillines sont connus pour provoquer des éruptions cutanées médicamenteuses, notamment chez les enfants. La plupart du temps, ces éruptions sont bénignes, mais elles constituent parfois la manifestation précoce de réactions cutanées rares et graves d'origine médicamenteuse, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une affection dermatologique rare et potentiellement mortelle, généralement induite par des médicaments (**Thong et al., 2014 ; Salvo et al., 2017**). Soixante-dix pour cent des cas de NET sont d'origine médicamenteuse, les médicaments les plus fréquemment impliqués étant les anticonvulsivants, les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un cas de nécrolyse épidermique toxique induite par l'amoxicilline (500 mg/kg \times 3 jours) a été reporté chez une patiente de 16 ans (**Figure 14**). Deux jours plus tard, la patiente a développé des lésions cutanées bilatérales douloureuses, non rompues et remplies de liquide. Ces lésions sont d'abord apparues sur les deux avant-bras, puis ont progressivement progressé pour atteindre le visage, le tronc, les extrémités, les yeux, les parties génitales et les bras (**Patel et al., 2015**). L'amoxicilline étant un agent antimicrobien bactéricide à large spectre et le médicament le plus couramment utilisé contre les infections microbiennes, un problème fréquent dans un pays en développement comme l'Inde, où la pauvreté et les mauvaises conditions d'hygiène sont les principales causes d'infections, la survenue de tels événements doit être gérée avec prudence (**Thompson et al., 2017**).



Figure 14: Patiente de 16 ans présentant des signes de nécrolyse épidermique toxique après administration d'amoxicilline (**Patel et al., 2015**).

Matériels et Méthodes

1. Animaux et traitements

Cette recherche expérimentale a été réalisée sur des rats mâles *Wistar Albinos* adultes, dont le poids varie de 190 ± 10 g, qui ont été élevés dans l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine. Les rats ont été élevés dans un environnement standardisé, avec une température de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, une humidité relative de $55 \pm 10\%$, et un cycle jour/nuit de 12h/12h. Ils étaient nourris avec une alimentation standard sous forme de granulés et avaient accès à l'eau sans restriction. Les animaux ont eu la possibilité d'accéder librement à l'eau et à la nourriture. Suite à une phase d'adaptation, les rats ont été répartis en deux groupes homogènes (5 rats/groupe) :

Groupe Témoin : les rats normaux (témoin)

Groupe Amox/Aclv : les rats traités par l'amoxicilline/acide clavulanique (Amox/Aclv : 30mg/kg) pendant 7 jours (**El-Hosseiny *et al.*, 2016**).

Amoxicilline/acide clavulanique utilisé est une poudre pour suspension buvable contenu dans des sachets porte le nom pharmaceutique Augmentin®. L'Amox/Aclv est préparé dans l'eau distillée et administré par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage. Les animaux sont pesés quotidiennement à l'aide d'une balance avant l'administration de l'Amox/Aclv.

2. Prélèvement sanguin

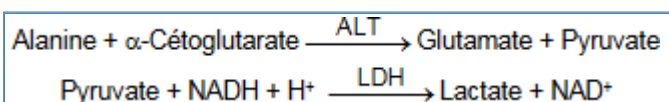
Vingt-quatre heures après l'administration de la dernière dose de l'Amox/Aclv, les animaux ont été mis à jeun toute la nuit, tout en permettant un libre accès à l'eau. Ils ont ensuite été anesthésiés au moyen de chloroforme et le sang a été prélevé de la veine porte dans des tubes contenant de l'héparine. Après une centrifugation du sang à 3500 tours/min pendant une durée de 15 minutes. Le sérum collecté sert à effectuer des dosages biochimiques de transaminases (ALT et AST), la phosphatase alcaline (ALP), la bilirubine totale, créatinine, acide urique et l'urée. Suite à la collecte sanguine, le foie et le rein ont été extraits, rincés avec une solution saline (0,9%) et pesés en vue de procéder à l'analyse de paramètres du stress oxydatif.

3. Dosages biochimiques

Le dosage biochimique de différents paramètres réalisé par une méthode colorimétrique utilisant des kits (Sprinreact, Espagne) sur un spectrophotomètre (Shimadzu Uv-Vis1200 spectrophotomètre). Les détails techniques pour le dosage de différents paramètres biochimiques sont détaillés dans l'annexe.

3.1. Alanine aminotransferase (ALAT/GPT)

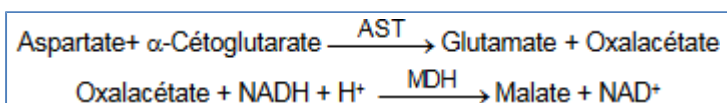
Il catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine à l'oxoglutarate avec formation du glutamate et du pyruvate. Ce dernier est réduit en lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) en présence du nicotinamide adénine di nucléotide (NADH) réduite :



La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD^+ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ALAT présente dans l'échantillon.

3.2. Asparate aminotransferase (ASAT/GOT)

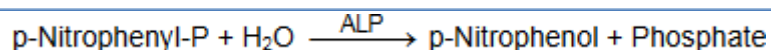
Il catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH:



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

3.3. Phosphatase alcaline (ALP)

Il catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (p-NPP) avec formation de p-nitrophénol libre et de phosphate inorganique, agissant comme tampon alcalin comme accepteur de groupe phosphate :



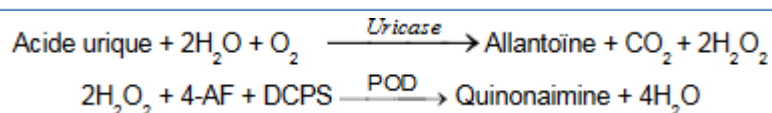
La réaction est surveillée cinétiquement à 405 nm par la vitesse de formation du p-nitrophénol, proportionnelle à l'activité de l'ALP présente dans l'échantillon.

3.4. Bilirubine totale

Il transformée par l'acide sulfanilique di azoté en azobilirubine, composée colorée qui peut être mesurée par photométrie. Des deux fractions de la bilirubine dans le sérum, la bilirubine-glucuronide et la bilirubine libre qui est fixée à l'albumine, seulement la première réagit directement, tandis que la bilirubine libre réagit après avoir été déplacée de la protéine par un accélérateur.

3.5. Acide urique

Il est oxydé par l'uricase en allantoiné avec formation du peroxyde d'hydrogène. En présence de la peroxydase (POD), un mélange de sulfonâtes de dichlorophenol (DCBS) et de 4-aminoantipyrine (4-AA) est oxydé par le peroxyde d'hydrogène pour former une teinture du quinoneimine proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon.



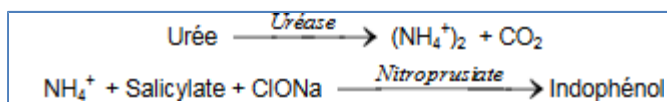
3.6. Créatinine

Son dosage repose sur une modification de la réaction picrate originale. En milieu alcalin, la créatinine réagit avec les ions picrate pour former un complexe rougeâtre mesurable à 490 nm. La vitesse de formation du complexe, mesurée par l'augmentation de l'absorbance dans un intervalle de temps prédéfini, est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.



3.7. Urée

Il est hydrolysée par l'uréase en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac ainsi produite s'est changée en glutamate par le glutamate déshydrogénase (GIDH) en présence de la NADH et de l'oxoglutarate :



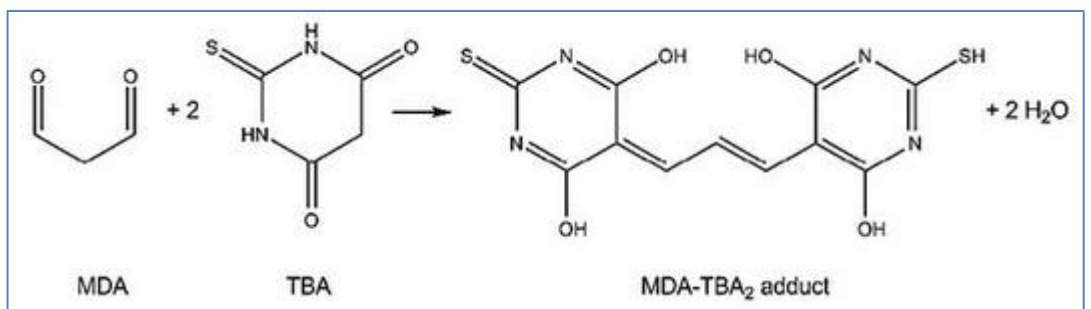
La diminution d'absorbance de la réaction mesurée à 340 nm résultant de l'oxydation de la NADH to NAD^+ , est proportionnelle à la concentration de l'urée présente dans l'échantillon.

4. Paramètres du stress oxydatif hépatique et rénal

Un fragment de tissu hépatique ou rénal dans 3ml du milieu d'homogénéisation (KCl 1,15%) est broyé à l'aide Ultra- Turrax. L'homogénat obtenu est repartie en deux aliquotes. Le premier aliquote d'homogénat obtenus est utilisé pour le dosage de lamalondialdéhyde. Le deuxième aliquote est utilisé pour le dosage de glutathion.

4.1. Peroxydation lipidique

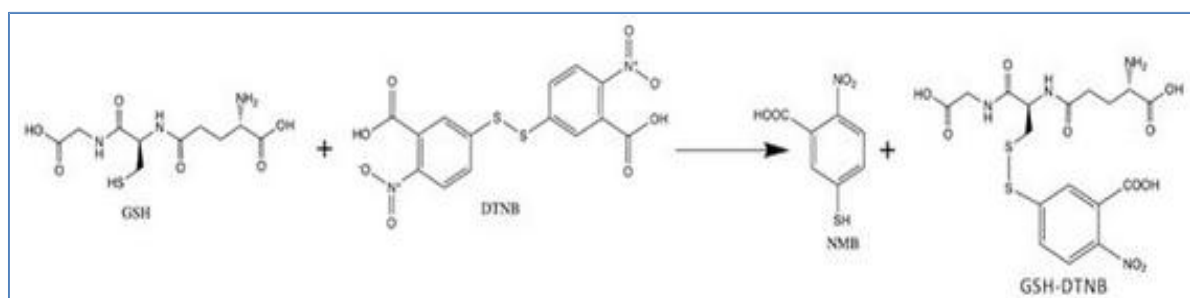
L'évaluation du niveau de peroxydation lipidique, un indicateur essentiel du stress oxydatif, peut être effectuée en mesurant le malondialdéhyde (MDA) à l'aide de l'acide thiobarbiturique (TBA), selon la méthode établie par **Ohkawa et al. (1979)**. Dans un environnement acide (pH 2-3) et à une température élevée (95-100 °C), le MDA interagit avec deux molécules de TBA pour générer un complexe coloré qui peut être quantifié à 532 nm. Un adduit MDA-TBA de teinte rose est produit par la réaction.



Pour cette analyse, on incube 1 ml de tissu homogénéisé avec 1 ml de TBA (0,37 %) et 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA, 15 %) pendant une heure à une température de 95 °C. Suite à un refroidissement, on centrifuge le mélange et l'absorbance du surnageant est déterminée à une longueur d'onde de 532 nm. Le coefficient d'extinction molaire de l'adduit MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) est utilisé pour déterminer la concentration en MDA. Les résultats sont présentés en nmol/g de tissu.

4.2. Glutathion réduit

L'évaluation du glutathion réduit (GSH) se base sur la technique colorimétrique élaborée par **Ellman (1959)**, qui fait appel au composé DTNB (5,5'-dithiobis-2- nitrobenzoïque). Il interagit spécifiquement avec les groupes thiol du GSH pour libérer un composé jaune, l'acide 2-nitro-5-thiobenzoïque (TNB), qui peut être mesuré à 412 nm.



Pour ce dosage, 0,8 ml d'homogénat de tissu est précipité avec 0,2 ml d'acide trichloroacétique (TCA à 10%) pendant une durée de 10 minutes. Suite à la centrifugation, 0,5 ml du surnageant est incubé avec 0,5 ml de DTNB (0,1 M) dans une solution tampon Tris-EDTA (0,02 M, pH 8,0). L'absorbance du mélange est évaluée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. Le calcul de la concentration de GSH se fait ensuite en utilisant le coefficient d'extinction molaire du TNB ($\epsilon = 13,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), et les résultats sont exprimés en $\mu\text{M}/\text{mg}$ de tissu.

5. Analyse statistique

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SEM. L'analyse statistique a été effectuée par Excel. La différence entre le groupe témoins et le groupe Amox/Aclv est déterminée par le test *t*-de Student. Toutes les différences observées ont été considérées comme significatives pour le seuil de probabilité de 5% ($p < 0,05$).

Résultats et Discussion

Résultats

1. Effet de traitement sur le bilan biochimique

1.1. Effet de traitement sur le taux des transaminases (AST et ALT) et de la phosphatase alcaline (ALP)

La **Figure 15** montre les variations des niveaux des enzymes hépatiques AST (aspartate aminotransférase), ALT (alanine aminotransférase) et ALP (phosphatase alcaline) exprimés en U/L suite au traitement oral des rats par l'amoxicilline/acide clavulanique (30mg/kg) pendant 7 jours. On enregistre une augmentation très significative de l'activité enzymatique de l'ALT (139,3 U/L *versus* 99,75 U/L, $p < 0,001$), de l'AST (161,7 U/L *versus* 78,4 U/L, $p < 0,001$) et de l'ALP (120,6 U/L *versus* 143 U/L, $p < 0,001$) chez les rats intoxiqués par l'amoxicilline/acide clavulanique par rapport aux témoins. Cette augmentation en ALP, AST et ALT suggère une hépato-toxicité potentielle ou une perturbation de la fonction hépatique.

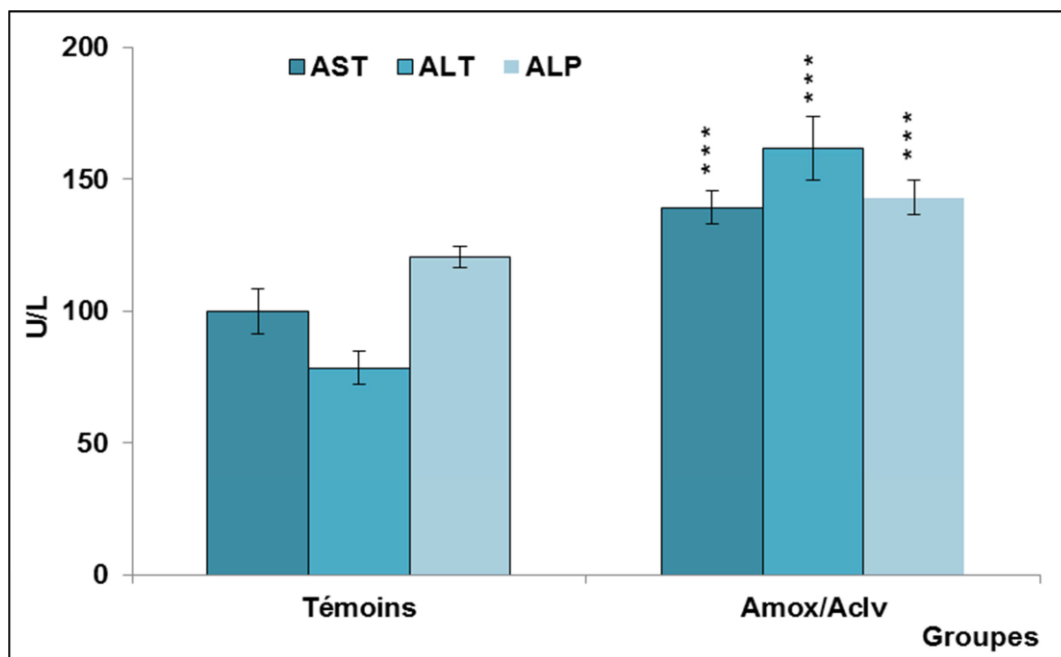


Figure 15 : Variations du taux des transaminases (AST et ALT) et de la phosphatase alcaline (ALP).

*AST (Aspartate amino transférase, ALT (Alanine aminotransférase) et ALP (Phosphatase alcaline). Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM ($n=5$), Test t-student, *** $p < 0,001$ comparée au groupe témoin.*

1.2. Effet de traitement sur le taux de la bilirubine totale

La **Figure 16** met en évidence une variation significative des niveaux de bilirubine totale suite au traitement oral des rats par l'amoxicilline/acide clavulanique (30mg/kg) pendant 7 jours. Le groupe traité avec l'association amoxicilline/acide clavulanique (Amox/Aclv) présente une augmentation très significative ($p < 0,001$) de la bilirubine totale, atteignant environ 1,11 mg/dL, comparativement au groupe témoin dont la valeur moyenne est d'environ 0,95 mg/dL. La hausse observée reflète une perturbation potentielle de la fonction hépatique, possiblement induite par une hépto- toxicité du traitement.

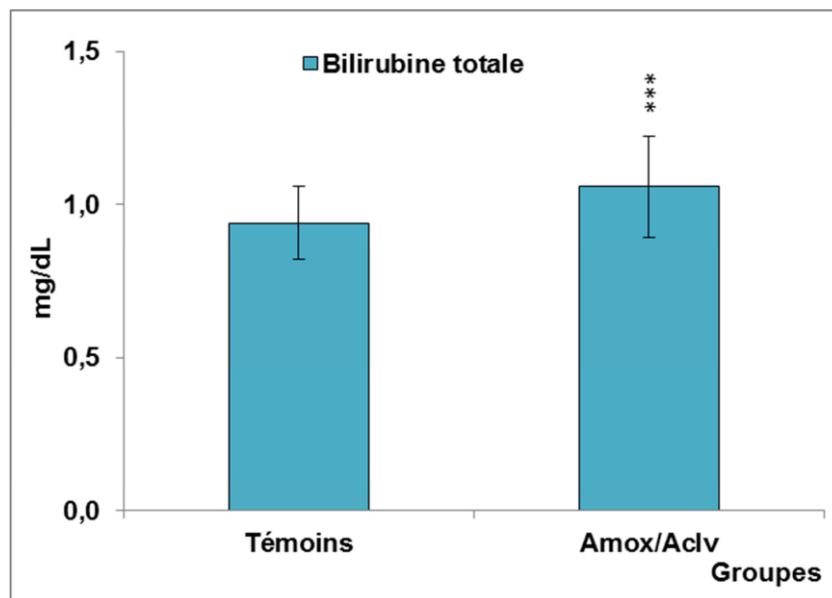


Figure 16 : Variations de taux de la bilirubine totale

*Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student, *** $p < 0,001$ comparée au groupe témoin.*

1.3. Effet de traitement sur le taux de la glycémie

L'effet de traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique (30 mg/kg) pendant 7 jours sur le taux de la glycémie est présenté dans la **Figure 17**. Les résultats montrent une augmentation non significative du taux de glycémie dans le groupe des rats traités par l'Amox/Aclv par rapport au groupe témoin.

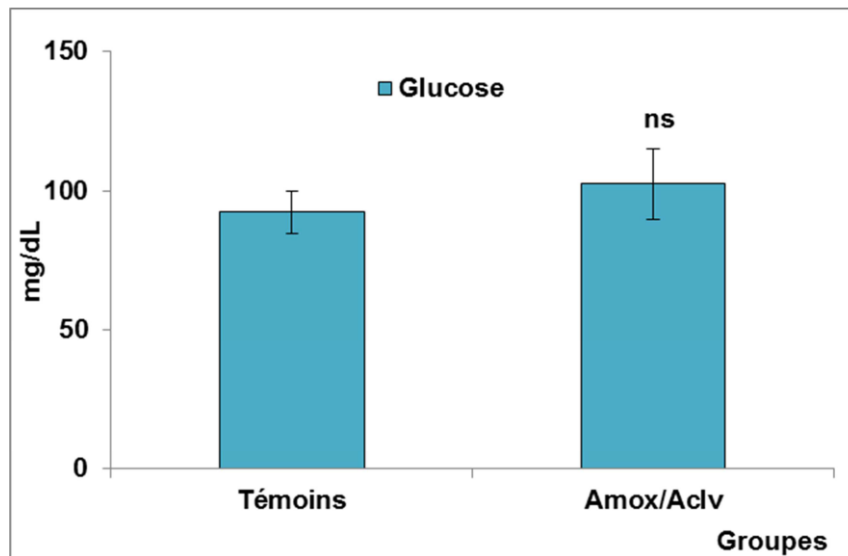


Figure 17 : Variations de taux de la glycémie

*Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student, *** $p < 0,001$ comparée au groupe témoin. ns (non significatif).*

1.4. Effet de traitement sur le taux de la créatinine et l'acide urique

La **Figure 18** illustre l'effet de l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique (30 mg/kg) pendant 7 jours sur deux biomarqueurs de la fonction rénale (la créatinine et l'acide urique). On observe une élévation significative des concentrations de ces deux paramètres dans le groupe Amox/Aclv par rapport au groupe témoin. La créatinine passe d'environ 0,45 mg/dL dans le groupe témoin à environ 0,6 mg/dL ($p < 0,05$) dans le groupe traité. L'augmentation est encore plus marquée pour l'acide urique, dont on a enregistré un taux de 1,03 mg/dL ($p < 0,01$) chez le groupe Amox/Aclv par rapport au témoin (0,69 mg/dL).

Ces changements peuvent traduire une altération de la fonction rénale, suggérant une possible néphrotoxicité induite par l'amox/Aclv à 30mg/kg/7jours.

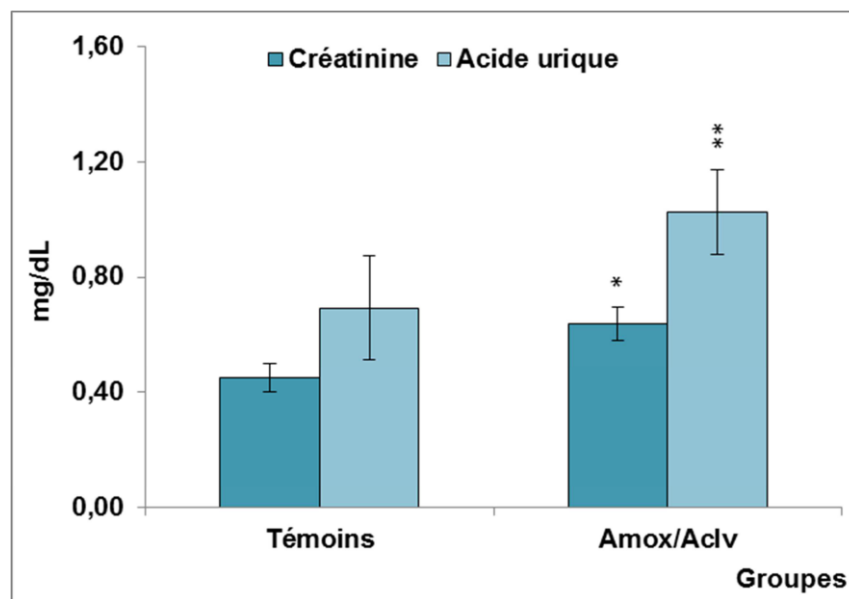


Figure 18 : Variations de taux de la créatinine et acide urique.

Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student,

** $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ comparée au groupe témoin.*

1.5. Effet de traitement sur le taux de l'urée

La **Figure 19** illustre les variations du taux d'urée suite à l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique (30 mg/kg) pendant 7 jours. Les résultats obtenus démontrent une augmentation significative du taux d'urée chez les animaux traités Amox/Aclv par rapport aux animaux témoins (34,40 mg/dL *versus* 17,52 mg/dL ; $p < 0,001$). Cette élévation de l'urée dans le sang des animaux du groupe Amox/Aclv peut traduire une altération de la fonction rénale liée au traitement par cet antibiotique. Cette accumulation d'urée pourrait résulter d'une élimination rénale diminuée

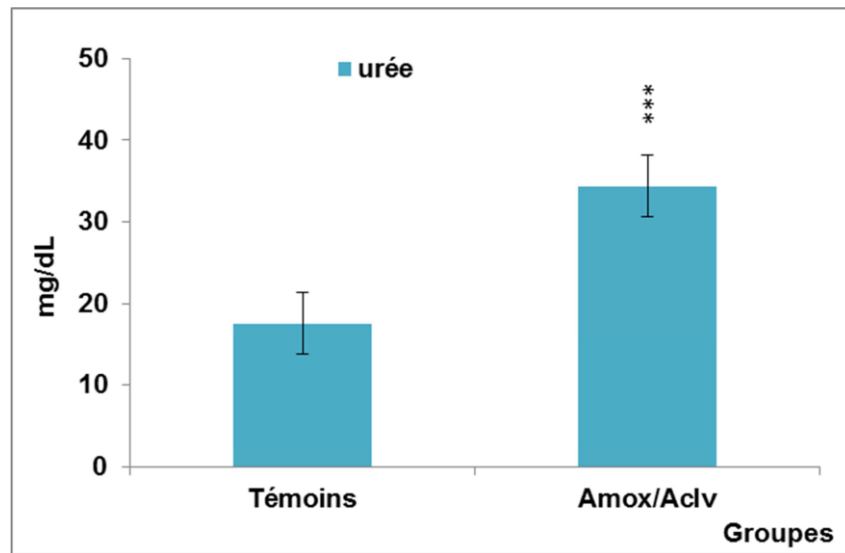


Figure 19: Variations de taux de la créatinine et acide urique.

Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student,

**** $p < 0,001$ comparée au groupe témoin.*

2. Effets de traitement sur les paramètres du stress oxydative

Le malondialdéhyde (MDA) et le glutathion réduit (GSH) sont estimés dans le foie et le rein afin d'évaluer le degré du stress oxydative dans ces deux organes cibles. Le MDA est un indicateur de la peroxydation lipidique tandis que le GSH est la molécule clé dans la défense antioxydante.

2.1. Effet de traitement sur les marqueurs du stress oxydatifs (MDA et GSH) dans le foie

La **Figure 20** montre l'effet du traitement Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours) sur les marqueurs du stress oxydatif (MDA et GSH) dans le foie. Les résultats montrent une augmentation significative du taux de MDA hépatique (7,27 nM/g de foie *versus* 4,32 nM/g de foie ; $p < 0,001$) et une réduction du taux de GSH (6,00 μ M/g du foie *versus* 7,76 μ M/g du foie ; $p < 0,01$) dans le groupe des rats traités par l'Amox/Aclv (30mg/kg) par rapport au groupe témoin. Il semble que le traitement par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours) est capable d'induire un stress oxydatif hépatique marqué.

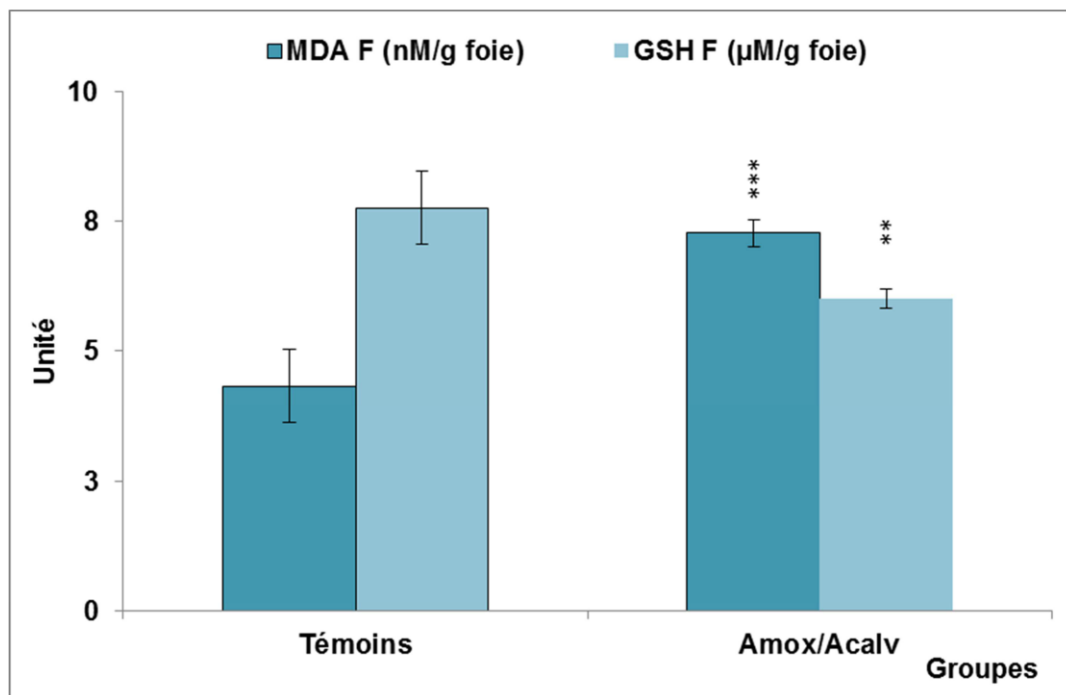


Figure 20 : Variations de taux des marqueurs du stress oxydatifs (MDA et GSH) dans le foie.

MDA(malondialdéhyde), **GSH** (glutathion réduit)

Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student,

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparée au groupe témoin.

2.2. Effet de traitement sur les marqueurs du stress oxydatifs (MDA et GSH) dans le rein

La **Figure 21** montre les variations des niveaux de la MDA et la GSH dans le rein suite au traitement oral des rats par l'amoxicilline/acide clavulanique (30mg/kg) pendant 7 jours. Nous constatons qu'il y a une augmentation très significative de la MDA rénale (4,02 nM/g de rein *versus* 3,37 μ M/g de rein ; $p < 0,01$) et une réduction de taux de la GSH rénale (4,70 nM/g de rein *versus* 5,54 nM/g de rein ; $p < 0,05$) chez les animaux traités par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours) par rapport aux animaux témoins. Ces altérations biochimiques suggèrent un déséquilibre entre production de radicaux libres et systèmes de défense dans le rein suite à l'administration de l'amoxicilline/acide clavulanique (30mg/kg).

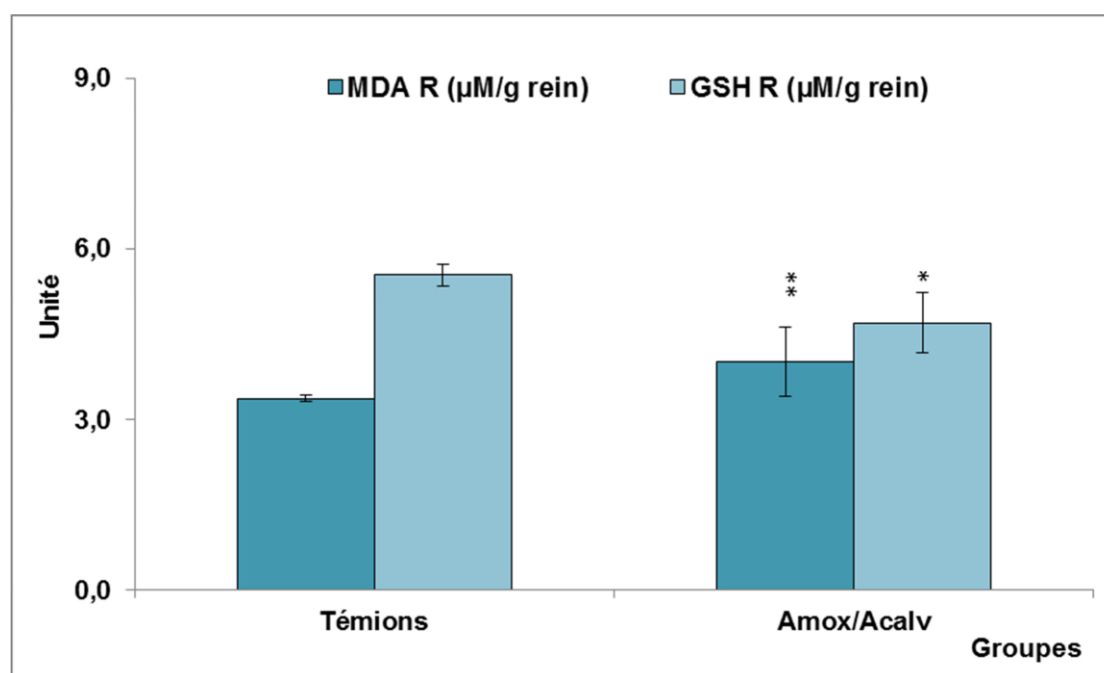


Figure 21 : Variations de taux des marqueurs du stress oxydatifs (MDA et GSH) dans le rein.

MDA(malondialdehyde), **GSH** (glutathion réduit)

Les valeurs sont données en moyenne \pm SEM (n=5), Test t- student,

* $p < 0,05$, * * $p < 0,01$ comparée au groupe témoin.

Discussion

L'hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique (*en anglais : drug-induced liver injury ou DILI*) est un problème majeur de l'hépatologie moderne. Elle reste cependant sous-diagnostiquée et relativement rare. Les antibiotiques sont les substances les plus fréquemment impliquées (**Zoungrana et al., 2018**). Plusieurs types d'antibiotiques ont été incriminés dans la toxicité médicamenteuse, parmi lesquels l'amoxicilline/acide clavulanique (Amox/Aclv). Amox/Aclv est un antibiotique semi-synthétique de type pénicilline/acide clavulanique, couramment utilisé par voie orale pour le traitement des infections cutanées et respiratoires. C'est un antibiotique facile à prendre. Cependant, l'Amox/Aclv peut entraîner divers effets secondaires, notamment des troubles gastro-intestinaux, cutanés, hématologiques, hépatorénales (**Heaven et al., 2022**).

Dans cette étude, nous avons exploré l'effet toxique d'Amox/Aclv (30mg/kg/J) pendant 7 jours sur la fonction hépatique et rénale chez le rats *Albino wistar*. Pour ce faire, nous avons évalué les paramètres biochimiques afin d'obtenir des informations sur l'état fonctionnel de ces deux organes cibles. On a choisi de mesurer plusieurs paramètres biochimiques pour évaluer les fonctions hépatique et rénale. Les paramètres hépatiques incluent les transaminases (ASAT et ALAT), la phosphatase alcaline, et la glycémie. Les paramètres rénaux comprennent l'acide urique, la créatinine, et l'urée. De plus, de marqueurs du stress oxydatif ont été évalués dans ces deux organes cibles à la toxicité de l'Amox/Aclv.

L'exploration et l'évaluation biologique de la fonction hépatique repose toujours sur le dosage de certains marqueurs sanguins tels les transaminases (AST et ALT) et la phosphatase alcaline (ALP) qui reflète l'activité fonctionnelle du foie. L'AST est une enzyme principalement présente dans le foie, le cœur, les muscles et les reins. Un test d'AST mesure la quantité d'AST dans le sang et est couramment utilisé pour évaluer la santé hépatique, mais peut également fournir des informations sur d'autres affections (**Yiman Cui et al., 2024**). L'ALT est une enzyme principalement présente dans le foie, mais également dans d'autres tissus comme les reins, le cœur et les muscles. Un dosage sanguin d'ALAT permet d'évaluer la santé hépatique et de détecter des lésions ou maladies hépatiques, souvent incluses dans un bilan hépatique ou métabolique complet. Un taux élevé d'ALAT dans le sang peut indiquer

une atteinte ou une maladie hépatique. L'AST et l'ALT jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des protéines et leur concentration dans le sang est normalement faible (**Raya-Cano et al., 2022**). L'ALP est une enzyme hépatique et osseuse. Les tests de PAL mesurent la quantité de PAL dans le sang, ce qui peut aider à identifier d'éventuels problèmes hépatiques, osseux ou autres problèmes de santé (**Lowe et al., 2022**).

Les AST, ALT et ALP sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Elles interviennent dans certaines réactions énergétiques. En cas d'une altération hépatocellulaire au cours d'exposition aux xénobiotiques (alcool, médicaments, pesticides, toxines, le tabac...etc), ces enzymes augmentent de façon significative au niveau sanguin, indiquant une dégénérescence ou bien une nécrose des cellules hépatiques (**Ivashkin et al., 2019**). Dans notre expérimentation on a enregistré une augmentation significative de taux de ces enzymes (AST, ALT et ALP) dans le sang de rats traités par l'Amox/Aclv (30mg/kg/J) pendant 7 jours. Cette élévation est le reflet d'une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du foie vers le plasma due à l'altération de la perméabilité membranaire. Cette perturbation des paramètres biochimiques reflète une altération fonctionnelle des hépatocytes, traduisant une cytolyse hépatique et un possible atteinte des voies biliaires. Ce résultat est corroboré par les travaux de (**Abdel Sattar Mohammed et al., 2024**) qui rapportent une toxicité hépatique significative induite par l'association l'Amox/Aclv caractérisée par des lésions histologiques typiques d'une hépatite médicamenteuse et une élévation marquée des transaminases (ASAT, ALAT) et de facteur d'inflammation témoigne d'une atteinte hépatique aiguë.

L'augmentation concomitante des bio marqueurs de lésions hépatobiliaires notamment l'ALP et la bilirubine dans le sang de rats traités par l'Amox/Aclv (30mg/kg/J) pendant 7 jours signifie que l'Amox/Aclv est un hépatotoxique, produisant des lésions de type mixte (hepato-bilaire). L'hépatite cholestatique associée à une gêne à l'élimination de la bile qui se traduit par une augmentation de la bilirubine provenant de la dégradation de l'hémoglobine (**Román-Sagüillo et al., 2024**). Par ailleurs, l'atteinte des hépatocytes peut également diminuer la conjugaison de la bilirubine, contribuant à son accumulation dans le plasma et à l'apparition d'une hyperbilirubinémie. Ce résultat est en accord avec les travaux de **Devarbhavi(2012)** soulignent que l'Amox/Aclv est particulièrement impliquée dans les formes mixtes ou cholestatiques d'hépatite, où l'élévation de la bilirubine sérique est un

marqueur essentiel de la sévérité de l'atteinte hépatique. De même, **Chalasani et al (2008)** ont identifié cette association comme l'une des causes les plus fréquentes de lésion hépatique médicamenteuse aux États-Unis.

Les travaux de **Zoungrana et al(2018)** démontrent que, chez certains patients, l'administration de doses thérapeutiques d'Amox/Aclv provoque une DILI avec un profil de lésion cholestatique, associé à une accumulation d'acide biliaire conjugué primaire dans le sang. Le mécanisme sous-jacent, étudié sur des cultures d'hépatocytes humains, révèle que la cholestase est probablement la conséquence d'une régulation négative de la transcription des principaux transporteurs biliaires plutôt que d'une inhibition directe de ces transporteurs. Ces effets sont en grande partie dus à l'Aclv, mais pas à l'Amox ; par conséquent, l'Aclav apparaît comme le responsable de la cholestase chez certains patients traités par d'Amox/Aclv (**Petrov et al., 2021**).

Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie du glucose via les hormones. Il stocke le glucose sous forme de glycogène après un repas, et le libère lorsque les niveaux de glucose dans le sang sont bas. Les hormones, comme l'insuline et le glucagon, régulent ces processus de stockage et de libération (**Ramatchandirin et al., 2023**). Nos résultats montrent que le traitement de rats par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours) n'entraîne aucune variation significative du taux de glycémie par rapport aux rats témoins. Cependant, d'autres études ont rapporté des résultats divergents. Une étude de **Girish et al.,(2009)** a montré que l'administration répétée d'Amox pouvait induire un stress oxydatif hépatique, associé à une élévation significative du glucose chez les rats, attribuée à une altération de la fonction hépatique et de la régulation hormonale du glucose. Selon **Tulkens (2009)**, l'Aclv peut potentialiser la toxicité hépatique de l'Amox, notamment chez les sujets prédisposés, en perturbant les voies enzymatiques hépatiques, ce qui peut indirectement affecter la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Aussi une étude clinique chez l'humain : Bien que rares, des cas de dysrégulation glycémique ont été rapportés chez des patients sous antibiotiques β -lactamines, notamment dans des contextes de comorbidités métaboliques ou hépatiques (**Devarbhavi, 2012**). Comparée à ces travaux, la présente étude montre un effet neutre de l'Amox/Aclv sur la glycémie, suggérant que l'effet dépend de la dose et durée de traitement.

Le rein est particulièrement vulnérable aux lésions médicamenteuses pour les raisons suivantes : 1) il reçoit 20 à 25 % du débit cardiaque au repos, ce qui l'expose à une quantité de médicament circulant plus importante que les autres organes ; 2) les tubules concentrent le filtrat et sont ainsi exposés à des concentrations plus élevées de médicaments ; et 3) les tubules ont des besoins énergétiques élevés, ce qui les rend vulnérables aux lésions néphrotoxiques. Les lésions rénales d'origine médicamenteuse sont donc fréquentes lors du développement de médicaments (**Griffin et al ., 2019**). La créatinine, l'urée et l'acide urique sont des marqueurs biochimiques importants pour évaluer la fonction rénale et détecter une toxicité rénale. Une augmentation de ces marqueurs dans le sang peut indiquer une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale (**Dussol , 2019**).

La créatinine est un déchet produit par le métabolisme de la créatine dans les muscles. Elle est excrétée uniquement par les reins, par filtration glomérulaire. Un taux élevé de créatinine dans le sang est un indicateur direct d'une baisse de la fonction rénale, car cela reflète une incapacité du rein à éliminer correctement ce déchet. L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Il est aussi éliminé majoritairement par les reins. Une accumulation d'acide urique dans le sang (hyperuricémie) peut résulter d'un défaut d'excrétion rénale, ou provoquer une néphropathie uratique, par cristallisation dans les tubules rénaux, entraînant des lésions. Dans cette étude, une élévation du taux sérique de la créatinine et de l'acide urique a été détectée dans le sang de rats traités par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours). Une telle augmentation reflète une réduction du taux de filtration glomérulaire, traduisant un déficit de la capacité excrétrice des néphrons. Ces données corroborent avec l'étude de **Demotier et al.(2022)**, qui ont démontrés que les patients recevant de fortes doses d'amoxicilline par voie intraveineuse développe une cristallurie d'amoxicilline, c'est-à-dire la formation de cristaux d'amoxicilline dans les urines, peut altérer la fonction rénale et même entraîner une insuffisance rénale aigu.

L'urée, un déchet du métabolisme des protéines, est principalement métabolisée par le foie et excrétée essentiellement par voie rénale via la filtration glomérulaire. Une élévation du taux d'urée peut refléter soit une réduction du débit de filtration glomérulaire (insuffisance rénale), soit une perturbation des processus tubulaires de réabsorption ou de sécrétion. Un taux élevé d'urée peut également être associé à une maladie du foie. Dans le contexte de notre protocole expérimental, l'hypothèse d'une atteinte rénale fonctionnelle semble la plus plausible, en raison de la nature du traitement et de la concomitance avec l'élévation de l'urée

observée dans le sang de rats traités par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7 jours). Ces résultats rejoignent ceux de **Choudhury et Ahmed (2006)**, qui soulignent l'implication de certaines associations antibiotiques dans la survenue de lésions tubulaires aiguës responsables de perturbations majeures de l'homéostasie azotée (urée). Par ailleurs, une étude de **Holt et al., (1994)** a démontré que l'amoxicilline, particulièrement lorsqu'elle est combinée à l'acide clavulanique, peut induire des néphropathies interstitielles immuno-allergiques, bien que ces cas soient rares chez l'humain. L'augmentation significative de l'urée dans le groupe traité par l'Amox/Aclv (30 mg/kg) confirme donc les signes biologiques d'une néphrotoxicité, probablement *via* une réduction de l'excrétion rénale de l'urée. Cette observation renforce la nécessité d'évaluer le profil de sécurité rénale des associations antibiotiques, en particulier dans le cadre d'administrations prolongées ou à fortes doses.

Toxicité et stress oxydatif sont étroitement liés. De nombreuses substances toxiques, qu'il s'agisse de médicaments, de polluants environnementaux ou de métaux lourds, peuvent induire un stress oxydatif en générant des ROS toxiques et en perturbant les défenses antioxydantes de l'organisme (**Forman et al., 2021**). Ce déséquilibre connu par le nom de "stress oxydatif" peut entraîner des lésions cellulaires, un dysfonctionnement tissulaire et divers problèmes de santé. Le stress oxydatif est un déséquilibre dans l'organisme entre la production de ROS et la capacité des antioxydants à les neutraliser (**Griffin et al., 2019**). Le malondialdéhyde (MDA) est un produit de la peroxydation lipidique, qui est un processus initié par les ROS et qui endommage toutes les macromolécules cellulaires. Les antioxydants sont des molécules qui peuvent neutraliser les ROS et protéger les cellules contre les dommages du stress oxydatif. Le GSH est un puissant antioxydant cellulaire jouant un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif (**Remigante and Morabito, 2024**).

Le MDA est un bio-marqueur couramment utilisé pour estimer la peroxydation lipidique de membrane cellulaire (**Chellouai et al., 2019**). Dans ce contexte, il est bien établi que l'association amoxicilline/acide clavulanique induit un stress oxydatif et des lésions rénales et hépatiques (**Tunde, 2012**). D'après nos résultats, l'exposition au co- amoxiclav a non seulement provoqué des perturbations de bilan biochimique relatif à la fonction rénale et hépatique, mais également induit un stress oxydatif dans ces deux tissus cibles. Cette situation de stress se manifestant par une augmentation significative du MDA, ainsi que par une diminution significative des antioxydants notamment le glutathion réduit (GSH) dans le foie et le rein suite au traitement de rats par l'Amox/Aclv (30 mg/kg pendant 7

jours). Cette élévation de MDA traduit une intensification de la peroxydation lipidique au sein des membranes cellulaires hépatiques. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Alzoubi et al (2019)**, qui ont montré une augmentation du MDA hépatique chez des rats exposés à l'amoxicilline, suggérant un stress oxydatif hépatique induit par le métabolisme du médicament et une réponse inflammatoire associée. Au niveau du rein, nos observations sont cohérentes avec celles de **El-Shenawy et al (2014)**, qui ont signalé une peroxydation lipidique accrue dans le rein suite à l'administration des antibiotiques de type β -lactamines, traduisant une atteinte oxydative directe des tissus rénaux.

La réduction de niveaux de GSH dans le foie et le rein, traduisant une altération des défenses antioxydantes endogènes et une induction de stress oxydatif hépatique et rénale en raison de la production accrue des ROS toxique lors de la biotransformation de médicament. Ce stress oxydatif dépasse parfois la capacité antioxydante des cellules hépatiques et rénales, entraînant une consommation excessive de GSH. Par ailleurs, l'acide clavulanique peut perturber les mécanismes enzymatiques impliqués dans la régénération du GSH, contribuant ainsi à une diminution de son taux intracellulaire. Cette baisse du GSH réduit la défense contre les dommages oxydatifs, ce qui favorise la survenue d'effets indésirables hépatiques comme l'hépatotoxicité (**El-Haroun et al., 2020**). De plus, l'augmentation de la production de ROS et l'épuisement du GSH peuvent aggraver le DILI déclenché par le traitement avec la combinaison d'Amox et d'AClav (**Petrov et al., 2021**). Ainsi, nos résultats confirment que l'Amox associée à l'AClav exerce un effet délétère sur le statut redox des cellules hépatiques et rénales, en altérant de manière significative les niveaux de GSH, molécule clé de la réponse antioxydante.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspective

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (Amox/Aclav) est l'un des antibiotiques les plus prescrits dans le traitement des infections bactériennes. Cependant, cette association n'est pas exempte d'effets indésirables, notamment au niveau hépatique. Dans le cadre de cette étude, nous avons mis en évidence une hépat-néphrotoxicité significative induite par une administration de l'Amox/Aclav (30 mg/kg/j ; *ip*) pendant 7 jours chez les rats *Albinos wistar*.

Les résultats obtenus ont révélé une élévation marquée des enzymes hépatiques (ALT, AST et ALP), traduisant une souffrance hépatocellulaire manifeste. De même, l'augmentation du taux de bilirubine suggère une altération de la fonction hépatique. Cette toxicité est renforcée par les perturbations observées au niveau du stress oxydatif, caractérisées par une peroxydation lipidique (MDA) accrue et une réduction notable des défenses antioxydantes telles que le GSH. Ces déséquilibres indiquent que l'Amox/Aclav est capable de générer un stress oxydatif important, susceptible d'endommager les tissus hépatiques. Le rein est un autre organe vital affecté par l'Amox/Aclav (30 mg/kg/j ; *ip*) pendant 7 jours. Le bilan biochimique relatif à la santé du rein démontre des élévations significatives des taux de créatinine et d'acide urique, traduisant une altération possible de la fonction rénale. De même, le taux d'urée sanguine était également augmenté, ce qui pourrait s'expliquer par une élimination rénale insuffisante. Les marqueurs de stress oxydatif ont montré une augmentation significative de niveau la malondialdéhyde dans le rein, indiquant un stress oxydatif marqué responsable des perturbations de paramètres de bilan biochimique.

À la lumière de ces résultats, il est clair que l'amoxicilline-acide clavulanique peut entraîner une atteinte hépatique et rénale considérable, même en l'absence d'autres facteurs de risque.

En perspective, une étude plus approfondie des mécanismes moléculaires de cette toxicité serait pertinente, notamment en explorant d'autres biomarqueurs du stress oxydatif. Par ailleurs, si les moyens techniques sont disponibles, la réalisation de coupes histologiques hépatiques permettrait d'apporter une confirmation morphologique des lésions observées et de compléter l'analyse biochimique par des observations microscopiques précises.

Liste de Références

Références bibliographiques

Abdel Sattar Mohammed H, Talaat Galal A, Abdel Rahman Mahmoud M, et al. The possible ameliorative effect of vitamin C against amoxicillin-clavulanic acid toxicity in the liver of adult male albino rats. *J Pharm Pharmacol Res.* 2024;28(2):64–73.

Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010; 90(4):643–653.

Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [consulté le 11 avril 2025].

Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. Amoxicillin-induced oxidative stress in the liver of rats. *Biomed Res.* 2019;30(4):561–565.

Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.

Balcázar Ochoa LG, Ventura-Martinez R, Ángeles-López GE, González-Hernández A. Clavulanic acid and its potential therapeutic effects on the central nervous system. *Arch Med Res.* 2023;55(1):102916.

Bazira PJ. Anatomy of the liver. *Surgery (Oxford).* 2023;41(6):313–318.

Bessagnet F, Desmoulière A. Le foie. *Actualités Pharmaceutiques.* 2021;(605):57–61.

Blériot C, Ginhoux F. Une sous-population de macrophages hépatiques impliquée dans la régulation du métabolisme. *Med Sci (Paris).* 2022;38:532–536.

Blondet NM, Messner DJ, Kowdley KV, Murray KF. Mechanisms of hepatocyte detoxification. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 2018:981–1001.

Bruyère F, Dinh A, Sotto A. Intérêt de l'association amoxicilline–acide clavulanique en urologie : mise au point. *Prog Urol.* 2016;26(8):437–441.

Castaing D, Pittau G, Laurenzi A. Anatomie du foie et des voies biliaires. *Hepatology.* 2022;[7-001-A-10].

Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34.

Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66.

Chellouai Z, Hadeif Y, Moussaoui R, Benaissa SA, Nachi M. Le dosage du malondialdéhyde (MDA) par chromatographie liquide: aspects pré-analytiques et analytiques. *Faculté de Médecine, Université Oran 1;* 2019, p45.

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(2):80–91.

De Chiara F, Miñana AF, Ramón-Azcón J. The synergy between organ-on-a-chip and artificial intelligence for the study of NAFLD. *Biomedicines.* 2021;9(3):248.

De Filippo P, Venanzi A, Ciarelli F, Panetti B, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Drug-induced enterocolitis syndrome in children. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9).

Demirdjian H. La pénicilline I - Découverte d'un antibiotique. *Culture Sciences-Chimie* [article en ligne]. 2006.

Demotier S, Limelette A, Charmillon A, Baux E, Parent X, et al. Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin: A cohort study. *Clinical Medicine.* 2022;45:101340.

Dianat N, Weber A, Dubart-Kupperschmit D. Cellules souches pluripotentes humaines et modélisation de maladies hépatiques. *Biologie Aujourd'hui.* 2016;210(1):19–26.

Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):371–382.

Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2011;26(1):6–12.

Dutta S, Prasad Mishra S, Kumar Sahu A, Mishra K, Kashyap P, Sahu B. Hepatocytes and their role in metabolism. *IntechOpen.* 2021.

Džidić S, Šušković J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technol Biotechnol.* 2008;46(1):11–21.

Ellman GL. Determination of sulfhydryl group. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82:70–74.

El-Haroun H. Amoxicillin-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and the protective effect of silymarin in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34(3):e22433.

El-Hosseiny LS, Alqurashy NN, Sheweita SA. Oxidative stress alleviation by sage essential oil in co-amoxiclav induced hepatotoxicity in rats. *Int J Biomed Sci.* 2016;12(2):71–78.

El-Shenawy NS, Abdel-Nabi IM, et al. Oxidative stress responses in kidney and liver of rats treated with beta-lactam antibiotics. *J Basic Appl Zool.* 2014;67(4):144–151.

Elmongy EI, Alanazi WS, Aldawsari AI, Alfaouri AA, Binsuwaidan R. Antimicrobial evaluation of sulfonamides after coupling with thienopyrimidine coplanar structure. *Pharmaceuticals.* 2024;17:188.

Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism—A brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot.* 2021;11:94– 114.

Evans J, Hanoodi M, Wittler M. Amoxicillin Clavulanate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [mis à jour le 11 mai 2025].

Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:689–709.

Foufelle F, Ferré P. Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline. *J Société Biologie.* 2001;195(3):243–248.

Girish C, Koner BC, Jayanthi S, Rao KR, Rajesh B. Hepatoprotective activity of six polyherbal formulations in paracetamol-induced liver toxicity in mice. *Indian J Med Res.* 2009;129(6):569–578.

Gilgenkrantz H. Nouvelles avancées sur les fonctions de la cellule étoilée du foie. *Med Sci (Paris).* 2023;39:921–923.

Gong J, Tu W, Liu J, Tian D. Hepatocytes: a key role in liver inflammation. *Front Immunol.* 2023;13:1083780.

Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):213–226.

Halawa EM, Fadel M, Mohammed W, Al-Rabia M, Behairy A, et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front Pharmacol.* 2024;14.

Hammoutene A, Rautou PE. Rôle de l'autophagie des cellules endothéliales sinusoidales du foie dans la stéatohépatite non alcoolique. *Med Sci (Paris).* 2020;36:700–702.

Heaven C, Hol TM, Rahiri JL, Sanders M. A case of amoxicillin-clavulanate drug-induced liver injury. *NZ Med Student J.* 2022.

Holt DW, Johnston A, Johnston DG. Renal toxicity of β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(Suppl A):31–40.

Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72–80.

Hyun-Ju P, Juyoung C, Hyunmi K, Kyoung-Jin O. Cellular heterogeneity and plasticity during NAFLD progression. *Front Mol Biosci.* 2023;10.

James CW, Gurk-Turner C. Cross-reactivity of beta-lactam antibiotics. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2001;14:106–107.

Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2016;43:155–176.

Kaur Sodhi K, Singh CK. Recent development in the sustainable remediation of antibiotics: a review. *Total Environ Res Themes.* 2022;3–4.

Kierszenbaum AL, Validire P, Validire-Charpy P. Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique. Bruxelles : De Boeck; 2015. p. 45–62.

- Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ.** How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(6):423–435.
- Kushwaha A, Gupta P.** Amoxicilline : mécanisme d'action, pharmacocinétique et implications thérapeutiques dans les infections bactériennes. *Pexacy.* Publié le 22 juin 2023.
- Lafortune M, Denys M, Sauvanet A, Sch S.** Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *J Radiol.* 2007;88:1020–35.
- Lapierre P, Alvarez F.** Le foie : un organe du système immunitaire ? *Med Sci (Paris).* 2007;23:985–990.
- Lowe D, Sanvictores T, Zubair M, et al.** Alkaline Phosphatase. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [mis à jour le 29 octobre 2023].
- Lüllmann-Rauch R.** Histologie. Bruxelles : De Boeck Supérieur ; 2008. 704 p.
- Lupoli TJ, Tsukamoto H, Doud EH, Wang TS, Walker S, Kahne D.** Transpeptidase-mediated incorporation of D-amino acids into bacterial peptidoglycan. *J Am Chem Soc.* 2011;133(28):10748–51.
- Magnin B, Lienemann G, Garcier JM.** Anatomie, embryologie et variantes anatomiques hépatobiliaires. In: *Imagerie du foie.* Elsevier Masson ; 2024. p. 4–12.
- Mahuli SA, Zorair AM, Jafer MA, et al.** Antibiotics for periodontal infections: biological and clinical perspectives. *J Contemp Dent Pract.* 2020;21(4):372–376.
- Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al.** Urea cycle disorders—update. *J Hum Genet.* 2019;64:833–847.
- Mevel P.** Anatomie-physiologie et principales pathologies de l'appareil digestif. *L'Aide-Soignante.* 2014;28(154):10–12.
- Millanao AR, Mora AY, Villagra NA, Bucarey SA, Hidalgo AA.** Biological effects of quinolones: a family of broad-spectrum antimicrobial agents. *Molecules.* 2021;26:7153.
- Mousseaux C, Rafat C, Letavernier E, Kerroumi Y, Zeller V, et al.** Acute kidney injury after high doses of amoxicillin. *Kidney Int Rep.* 2021;6:830–834.
- Nguyen P, Leray V, Diez M, et al.** Liver lipid metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2008;92(3):272–83.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K.** Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95(2):351–358.
- Panda C, Komarnytsky S, Fleming MN, Marsh C, et al.** Guided metabolic detoxification program supports phase II detoxification enzymes and antioxidant balance in healthy participants. *Nutrients.* 2023;15(9):2209.
- Pancu D, Scurtu A, Macasoi IG, Marti D, Mioc M, Soica C, Coricovac D, et al.** Antibiotics: conventional therapy and natural compounds with antibacterial activity—A pharmaco-toxicological screening. *Antibiotics.* 2021;10:401.
- Patel JB, Agrawal P, Soitawala S, Sattigeri BM.** Amoxicillin-induced toxic epidermal necrolysis (TEN): a case report. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(4):1011–1014.

Petrov PA, Soluyanov S, Sánchez-Campos S, Castell JV, Jover R. Molecular mechanisms of hepatotoxic cholestasis by clavulanic acid: role of NRF2 and FXR pathways. *Food Chem Toxicol.* 2021;158:112664.

Qian S, Kumar P, Testai FD. Bilirubin encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(12).

Ramatchandirin B, Pearah A, He L. Regulation of liver glucose and lipid metabolism by transcriptional factors and coactivators. *Life.* 2023;13:515.

Ramírez-Mejía MM, Castillo-Castañeda SM, Pal SC, Qi X, Méndez-Sánchez N. The multifaceted role of bilirubin in liver disease: A literature review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(11):939–948.

Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, et al. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18412.

Remigante A, Morabito R. Oxidative stress and antioxidant strategies: relationships and cellular pathways for human health. *Cells.* 2024;13:1871.

Román-Sagüillo S, Quiñones Castro R, Juárez-Fernández M, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury and amoxicillin–clavulanate: spotlight on gut microbiota, fecal metabolome and bile acid profile in patients. *Int J Mol Sci.* 2024;25:6863.

Rousseau A. Synthèse d'oligomères du peptidoglycane pour l'étude du métabolisme de la paroi bactérienne [thèse]. Université Grenoble Alpes; 2021.

Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111–118.

Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):121–126.

Schulze RJ, Schott MB, Casey CA, Tuma PL, McNiven MA. The cell biology of the hepatocyte: a membrane trafficking machine. *J Cell Biol.* 2019;218(7):2096–2112.

SITE 1: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/amoxicilline-biogaran-420.html>

SITE2: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2538250-foie-schema-anatomie-role/>

Svetlov MS, Koller TO, Meydan S, et al. Context-specific action of macrolide antibiotics on the eukaryotic ribosome. *Nat Commun.* 2021;12:2803.

Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2017;51(2):154–162.

Thong BY. Update on the management of antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(2):77–86.

Tulkens PM. Adverse reactions to β -lactam antibiotics: mechanisms and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):795–819.

Tunde E. Amoxicillin/clavulanic acid combinations (Augmentin® 375 and 625 tablets) induce oxidative stress, and renal and hepatic damage in rats. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2012;6(33).

Uto LR, Gerriets V. Clavulanic Acid. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

VIDAL. Acide clavulanique. VIDAL.fr. 25 mai 2016 [consulté le 16 avril 2025].

Werth BJ. Chloramphénicol. Dans : Manuel MSD – Édition professionnelle. Merck & Co., Inc.; mai 2024 [consulté le 14 avril 2025].

Yiman C, Gao Y, Yang L. Transaminase catalyzed asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients. *Green Synth Catal.* 2024.

Zoungrana Y, Ouattara Z, Coulibaly A, Hema Soudre S et al. Hépatite aiguë cholestatique à l'amoxicilline-acide clavulanique : à propos d'un cas au Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya au Burkina Faso et revue de la littérature. *Sci Tech, Sci Santé.* 2018,41(1) :135-145

Annexes

Annexe 1: Protocole détermination quantitative d'aspartate amino transférase GOT (AST)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1 Solution tampon	Tampon Tris pH 7,8 à 30°C L- aspartate	80 mmol/l 200 mmol/l
Réactif 2 Substrat	NADH Lactate déshydrogéné (LDH) Malate déshydrogénisé(MDH) Oxoglutarate	0,18 mmo/l 800 UI/l 600 UI/l 12 mmol/l

✓ Préparation des réactifs

Reprendre le substrat par 3 ml REF Pour REF (10018) et REF (10032) ou 10 ml REF (10049) reconstituer chaque R2 par un flacon R1.

-Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

✓ Mode opératoire

*Conditions de test:

Longueur d'onde : 340 nm.

Température : 25 – 30 ou 37°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

2. Pipeter dans une cuvette:

Solution de travail	1ml	3ml
Préincuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl

3. Mélanger et incubé 1 minute.

4. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.

5. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute (Abs/min).

$$\text{CALCUL} = \Delta \text{DO} / \text{min} \times 1750 = \text{UI/l.}$$

Annexe 2: Protocole de détermination quantitative d'alanine amino transférase GPT (ALT)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1 Solution tampon	Tampon Tris pH 7,5 à 30°C Alanine	100 mmol/l 500 mmol/l
Réactif 2 Substrat	NADH Lactate déshydrogéné LDH Oxoglutarate	0,18 mmol/l 1200 U/l 15 mmol/l

✓ Préparation des réactifs

***Solution de travail :** Reprendre le substrat par 3 ml REF (11015) et REF (11039) ou 10 ml REF Pour REF (11046) reconstituer chaque R2 par un flacon R1.

- Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

✓ Mode opératoire

* Conditions de test:

Longueur d'onde : 340 nm.

Température : 25 – 30 ou 37°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

2. Pipeter dans une cuvette:

Solution de travail	1ml	3ml
Préincuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100µl	300µl

3. Mélanger et incuber 1 minute.

4. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.

5. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute (Abs/min).

À la longueur d'onde 340 nm.

CALCUL = $\Delta DO / \text{min} \times 1750 = \text{UI/l}$.

Annexe 3: Protocole de détermination quantitative de glucose

✓ Réactifs de Kit

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 – Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L
GLUCOSE CAL	Étalon primaire aqueux de Glucose 100 mg/Dl	

✓ Préparation des réactifs

Le réactif et le calibrateurs sont prêts pour l'emploi.

-Stabilité: 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.

✓ Mode opératoire

*Conditions de test:

Longueur d'ondes: 505 nm (490-550).

Cuvette: 1 cm d'éclairage.

Température : 37°C / 15-25°C.

1. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

2. Pipeter dans une cuvette:

	blanc	Étalon	Échantillon
R (ml)	1,0	1,0	1,0
Étalon	--	10	--
Échantillon (µl)	--	--	10

3. Mélanger et incuber pendant 10 minutes à 37°C ou 20 minutes à température ambiante (15-25°C).

4. Lire l'absorbance (A) de l'Étalon et l'échantillon contre le Blanc du réactif. La couleur est stable au moins 30 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A) \text{ Échantillon}}{(A) \text{ Étalon}} \times 100 (\text{Conc. Étalon}) = \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de glucose dans l'échantillon.}$$

Facteur de conversion : mg/dl x 0,0555= mmol/L.

Annexe 4 : Bilirubine totale

Réactif pour le dosage quantitatif de la bilirubine

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1	Acide sulfanilique Acide Chlorhydrique Diméthylsulfoxyde	30 mmol/l 150 mmol/l 7 mmol/l
Réactif 3	Nitrite de sodium	20 mmol/l
Réactif 4	Standard Voir Mode opératoire (préparation du standard R4)	

Mode opératoire

• Préparation du standard (R4)

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3 ml d'eau distillée. Attendre 15 minutes. Compléter la dissolution du lyophilisat par retournements successifs du flacon. Les concentrations exactes sont indiquées sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est :
2 jours à 20° - 25°C ; 4 jours à 2 - 8°C ; 6 semaines à - 20°C.

Il est indispensable d'établir un facteur de calibration dans les conditions du laboratoire dès la reconstitution du R4.

Lecture

- Longueur d'onde : 555 nm (546 Hg) ;
- Température : 37°C ;
- Cuve : 1 cm d'épaisseur ;
- Zéro de l'appareil : Blanc Standard ou blanc échantillon.

Solution de travail

Mélanger 20 Volumes R1 avec 1 volume R3.

	Standard		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Standard R4	50 µl	50 µl	--	--
Echantillon	--	--	50 µl	50 µl
Réactif R1	1 ml	--	1 ml	--
Solution de travail (B.T)	--	1 ml	--	1 ml
Mélanger et incubé exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) du standard et les échantillons contre leurs blancs.				

Calcul :

$$[\text{Bilirubine Totale en mg/dL}] = (\text{Abs (A) échantillon} / \text{Abs (A) Standard}) \times [\text{Conc. standard}]$$

abs (absorption)

Annexe 5: Protocole de détermination quantitative de l'acide urique (Méthode colorimétrique Uricase)

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1 Solution Tampon	Tampon phosphate ; pH 7.4 Dichloro2-4 Phénolsulfonate	50 mmol/l 4 mmol/l
Réactif 2 Enzymes	Uricase Peroxydase Amino-4-Antipyrine	70 UI/l 660 UI/l 1 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard Acide urique	6 mg/dl 60 mg/l 357 µmol/l

✓ Préparation des réactifs

1. Dissoudre le lyophilisat R2 avec le contenu d'un flacon Tampon R1.
 2. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète avant d'utiliser le réactif (environ 5 minutes).
- Stabilité: 3 semaines à 2-8°C ou 7jours à température ambiante (20-25°C).

✓ Mode opératoire

* Conditions de test:

Longueur d'onde : 510 nm (490-550).

Température : 20 - 25°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le Blanc Réactif pour le standard et les échantillons

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	20µl	--
Echantillon	--	--	20µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

2. Mélanger, lire les absorbances après une incubation de 5 minutes à 37°C ou de 10 minutes à 20 - 25°C. La coloration est stable 30 minutes.

$$\text{CALCUL : } \frac{DO \text{ échantillon}}{DO \text{ Standard}} \times n.$$

n = Valeur du standard (n =6 mg/dl. n =60 mg/l. n =357 µmol/).

Annexe 6 : Protocole de détermination quantitative de l'urée (Méthode colorimétrique Berthelot modifiée)

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1	Solution tampon	
Réactif 2	EDTA Salicylate de sodium Nitroprussiate de sodium Uréase Phosphate pH 6,7	2 mmol/l 60 mmol/l 32 mmol/l 30000 U/l 60 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard Urée	0,5 g/l 50 mg/dl 8,325mmol/l
Réactif 4 (10xconcentré)	Hypochlorite de sodium Hydroxyde de sodium	40 mmol/l 150 mmol/l

✓ Préparation des réactifs

***Solution de travail :** Dissoudre le flacon R2 dans le tampon R1.

Le réactif 4 est à compléter avec :

-90 ml d'eau distillée : REF 30030 et REF 30047.

- 450 ml d'eau distillée: REF 30016 et REF 30023.

-Stabilité: 6 mois à 2-8°C ou 14 jours à température ambiante (20-25°C).

✓ Mode opératoire

* Conditions de test:

Longueur d'onde: 590 nm (578 Hg).

Température : 25-30-37°C.

Cuve: 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le blanc réactif.
2. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

3. Mélanger, incubé 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C. Ajouter ensuite :

Réactif R 4	1ml	1ml	1ml
-------------	-----	-----	-----

4. Mélanger et lire les absorbances après une incubation de 5 min, à 37°C ou 10 min à 20° - 25°C.

La stabilité de la coloration est de 2 heures à l'abri de la lumière

CALCUL

$$\text{Urée} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO Standard}}$$

	Standard	Echantillon
--	----------	-------------

Annexe 7: Protocole de détermination quantitative de créatinine (Méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation)

✓ Réactifs de Kit

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1,6 mmol/l
Réactif 2	Acide picrique	17,5 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard Créatinine	2 mg/dl 20 mg/l 176,8 µmol/l

✓ Préparation des réactifs

* **Solution de travail** : Mélanger à parts égales R1 et R2.

-Stabilité: 1 mois à température ambiante (20-25°C).

✓ Mode opératoire

* Conditions de test:

Longueur d'onde: 492 nm (490 - 510).

Température: 25 - 30 ou 37 °.

Cuve: 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par l'air ou l'eau distillée.

	Standard	Echantillon
Standard	100µl	--
Echantillon	--	100µl
Solution de travail	1ml	1ml

2. Mélanger et lire les absorbances DO1 après 30 secondes.

3. Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

CALCUL

Calculer $\Delta DO = DO2 - DO1$ pour le standard et les échantillons.

$$n = \text{Valeur du standard.} \quad \text{Créatinine} = \frac{\Delta DO \text{ échantillon}}{\Delta DO \text{ Standard}} \times n$$

$$n = 2 \text{ mg/dl.}$$

$$n = 20 \text{ mg/l.}$$

$$n = 176,8 \text{ µmol/l.}$$

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : MAHCENE Aya MEKKI Kaouther
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie et Hygiène Hospitalière	
Titre : La toxicité hépato-rénale induite par l'amoxicilline/acide clavulanique.	
<p>Résumé</p> <p>L'amoxicilline (Amox) associée à l'acide clavulanique (Aclav) est un antibiotique largement utilisé, mais elle est également connue pour induire un stress oxydatif susceptible d'affecter la fonction hépatique et rénale. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet toxique de cette association chez les rats <i>Albinos wstar</i>. L'expérimentation a été conduite sur deux groupes de rats : un groupe témoin et un groupe qui a été traité par une dose d'Amox/Aclav (30 mg/kg/j ; <i>ip</i>) pendant 7 jours.</p> <p>Les analyses biochimiques relatives à la fonction hépatique ont révélé une augmentation très significative des activités enzymatiques des transaminases (AST et ALT) et de la phosphatase alcaline (ALP) suite au traitement par l'Amox/Aclav. De plus, le taux de la bilirubine était élevé, reflétant une altération hépatobiliaire. Concernant la glycémie, une augmentation non significative a été observée. Pour le rein, des élévations significatives des taux de créatinine et d'acide urique ont été notées, traduisant une altération possible de la fonction rénale. Le taux d'urée sanguine était également augmenté, ce qui pourrait s'expliquer par une élimination rénale insuffisante. Les marqueurs de stress oxydatif ont montré une augmentation significative de niveau la malondialdéhyde dans le foie et le rein, indiquant un stress oxydatif marqué. De même, une diminution de taux de la glutathione réduit a été observée dans ces deux organes cibles à la toxicité induite par l'Amox/Aclav.</p> <p>Nos résultats indiquant que l'Amox/Aclav est capable d'induire un stress oxydatif responsable des atteinte hépto-rénale chez le rat. Cette observation renforce la nécessité d'évaluer le profil de sécurité hépato-rénale des associations antibiotiques, en particulier dans le cadre d'administrations prolongées ou à fortes doses.</p>	
Mots-clés : Amoxicilline, Acide clavulanique, Stress oxydatif, Foie, Rein, Toxicité.	
Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biochimie et Animalerie (Faculté SNV-université Constantine 1 Frères Mentouri).	
Membres du jury : Présidente : Dr. HARZALLAH Bisma (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri). Encadrante : Dr. BAALI Nacera (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri). Examinatrice : Dr. CHENTLI Amira (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).	