



الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

N série:.....

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمزة الأخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique en Sciences

Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet
préventif d'une plante médicinale saharienne
"Cymbopogon schoenanthus"

Présenté Par :

M^{elle} ATOUSSI Asma

M^{elle} TOUATI TLIBA Ouarda

Devant le jury composé de :

Président : Mr KIRAM A Razak

M.A.B, Université d'El Oued

Examinatrice : M^{me} MEDILA Ifriqya

M.C.B, Université d'El Oued

Promoteur : M^{elle} RAMDANE Farah

M.A.A, Université d'El Oued

- Année universitaire 2016/2017-

Dédicace

En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné

La volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail:

*A la personne qui m'a aimé, m'a bien éduqué, m'a donné la meilleure tendresse du monde, **ma mère** que dieu vous protège et vous garde pour moi.*

*A l'homme qui m'a encouragé et ma soutenu toute au long de ma vie, **mon père** que Dieu vous protège et vous garde pour moi.*

*A mes frères: **Abed-Alghanie, Youssef, Mouetaz bellah et Mouhamed-Ayoub.***

*A mes sœurs: **Maroua, Islam, Hend, Ouarda et Kaouthar.***

*A ma grand-mère **DADA Ouirida***

*Atout la famille **ATOUSI***

*A tout la famille **HENKA** spécialement **TATA Nacira.***

*Ames chères amies **Sihem, Ouahiba, Radhia, Sana, Safia, Chaima, Mariem, Houda, Hala, Zohra, Salih, Ferdaouss.***

*Je spécialise une dédicace à **DOUDI Dalale , AZZI Manal et ZGHIB Khaoula.***

*A mon binome **Ouarda**, pour son aide précieuse et chaleureuse et son inestimable collaboration.*

Enfin, que tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude. Et Merci à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent....

Merci à tous.

ASMA

Dédicace

Je dédie ce travail à Ma famille

*TOUATI TLIBA et aux personnes les plus chères au monde mes chers
parents ;*

à mon très cher père ELHADI

*A la plus chère au monde, ma mère Diffalah Fatima qui
es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de
prier pour moi. Et Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver t'accorder
santé, longue vie et bonheur.*

A mes sœurs: Nadjet, Rafika, Hanane , Saida.

*A mes frères: Mohammed, Salem, Toufik, Iakhsader, El-Arbi, Oualide,
Sadok, Khalifa.*

*Je dédie spécial Mon Amour HANANCHA Houssam Eddine qui n'a
jamais cessé de croire source
d'amour et de tendresse sans toi ce mémoire n'aurait jamais un le jour...*

Atout la famille Diffalah

A mes Tous nièces

A mes oncles et tantes chacun son nom.

*A mon amies intimes et binômes : Hanane, Mabrouka, Nisrine, Ouahiba
,Aladjia, Chahra, Imane, Ahlame,Nadjate, Mona, Khawla, Sabrina,
Ouafa,...ect.*

*A mon binôme Asma qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce
travail et son famille Atoussi.*

*A toute la promotion de la 2ème Master Biochimie Appliqué LMD du
université H.L d'eloued.*

Quarda

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, nous tenons à remercier « Allah » le tous puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Nous exprimons nos profondes gratitude et nos remerciements :

*À notre encadreur de mémoire M^{elle} **RAMDANE Farah**; Maitre assistante à l'Université EChahid Hamma LAKHADER d'el Oued, pour avoir accepté de nous encadrer, pour ses conseils, et ses encouragements, sa patience qu'elle n'a cessé de nous apporter tout au long de ce travail.*

*Au président du jury, **Mr KIRAM A Razak**, Maitre assistant à l'Université EChahid Hamma LAKHADER d'el Oued, qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre au jury pour évaluer ce modeste travail, qui trouve ici tous nos respects.*

*A l'examinatrice M^{me} **MEDILA Ifriqya**, Maitre de conférence à l'Université EChahid Hamma LAKHADER d'el Oued qui nous a fait l'honneur de juger, critiquer et d'analyser ce travail. Tout l'honneur lui en revient.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les membres du laboratoire du département des sciences de la nature et de la vie, **Université EChahid HAMMA LAKHDAR, el-Oued**. Sans oublier également le chef du laboratoire VTRS au département des Sciences et Technologies à l'Université el Echahid Hamma Lekhder el Oued : **Mr LAANEZ Touhami**, et également les ingénieurs du laboratoire VTRS **Mr TLIBA Ali et Hammami Hadia** pour leurs aides et leur disponibilités.*

*Nous voudrions témoigner nos très grandes reconnaissances à **Mr DJAHRA Ali Boutlelis** le doyen de la faculté des sciences de la nature et de la vie pour son aide*

*Un grand merci aussi à toute l'équipe du laboratoire de l'Hôpital **EL-MAGRANE** et du laboratoire d'analyses médicales **EL-MEDJED** pour leurs aides et leurs disponibilités au cours des analyses de notre échantillons.*

*Nous tenons également à remercier **Dr AZZI et Dr BEN BORDI** pour leurs accueils chaleureux et l'interprétation des coupes histologiques.*

*Nous tenons à remercier spécialement et sincèrement M^{me} **KOUASSMIA Soulaf**, M^{me} **ZOUBERI Fatia** et M^{me} **ZOMALI Hanan**...Pour leurs aides et leurs disponibilités également.*

*Un grand merci aussi à **BOUHANNI Meriem**, **SEIDI Hadjer** pour leurs sympathiques et leurs aides.*

*Nous réservons une mention particulière à toutes les personnes qui nous ont apportées leurs soutiens et leurs aides particulièrement: **DEGACHI Ouidad**, **BOUTEREA Sabrina**, **RHAIM Sana**, **BOUDHABIA Ouafa**, **KEDDOUDA Zaineb**, **ELAMARI Fatiha**, **BEDDA ZEKRI Mabrouka**, **KADDOURI Ouahiba**, **DADA Rayta** **MADJOUR Oualid**, **BEN-OUN Abed-Elkarim**, et **FARHATE Imad** et ainsi qu'à toutes les autres personnes que nous n'arrivons à les citer.*

Finalement, nous remercions nos amis, pour leurs très grands cœurs, leurs gentillesse et les supers bons moments passés ensemble pour leurs simples présences qui font qu'aujourd'hui nous les considérons de véritables amis

ASMA & OUARDA.

RESUME

Le but de ce travail d'une part, est d'étudier la phytochimie, capacité antioxydante et antimicrobienne d'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* issue de Tamanrasset, d'autre part pour évaluer l'effet protecteur des principes actifs dérivés de cette plante sur des rates atteintes d'une néphrotoxicité par administration de la gentamicine 80mg/kg pendant 08 jours. Il s'agit d'une étude expérimentale menée au laboratoire sur 24 rates femelles *Wistar Albinos* réparties en six lots de quatre rates chacun.

L'analyse phytochimique montre que notre extrait contient en polyphénols $29,387 \pm 2,208$ μg équivalent d'acide gallique/mg de la matière sèche, flavonoïdes $8,84 \pm 0,317$ μg équivalent de quercétine/mg de la matière sèche et tannins condensés ($3,907 \pm 0,140$ μg équivalent de catéchine/mg de la matière sèche). L'activité antioxydante par la méthode de DPPH a montré un pouvoir piégeur avec une IC_{50} de $113,383 \pm 3,17$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Un potentiel réducteur important par le test de PM et FRAP a été également montré par cet extrait. Il a montré une certaine activité contre quelques bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

A partir de l'analyse biochimique de nos résultats, nous remarquons une diminution significative de la concentration de l'urée, la créatinine et l'acide urique dans les sangs chez les groupes intoxiqués par gentamicine et administrés les deux doses de l'extrait. Alors que, la concentration de protéine totale, albumine ont été augmentées. Cependant, les ionogrammes sanguins ont présenté un changement significatif, chez les rates traitées par *Cymbopogon schoenanthus* par rapport aux rates injectées de la gentamicine. En outre, cette plante a diminuée le stress oxydatif qui est traduit par une diminution de la teneur de malondialdéhyde (MDA), une augmentation du taux du glutathion réduit (GSH), de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) et activité de la catalase (CAT) dans les reins et par conséquence, une amélioration et régénération du tissu rénal. La présente étude confirme que *Cymbopogon schoenanthus* peut avoir un effet protecteur vis-à-vis la toxicité induite par la gentamicine et les pathologies associées au stress oxydatif.

Mots clés: *Cymbopogon schoenanthus*, activité antioxydante, activité antimicrobienne, néphrotoxicité, stress oxydatif.

الملخص

الغرض من هذا البحث من جهة هو دراسة التقدير الكيميائي، النشاطات المضادة للأكسدة والمضادة للميكروبات للمستخلص الكحولي للماد من منطقة تمرناست، ومن جهة أخرى لتقييم الآثار الوقائية للمكونات الفعالة المشتقة من هذه النبتة على جردان مصابة بالتسمم الكلوي بواسطة حقن الجنتاميسين 80ملغ/كغ لمدة 08 أيام. الدراسة التجريبية أجريت في المختبر على 24 جرد من سلالة وستار مقسمة إلى ستة مجموعات، أربعة فئران في كل منها.

من خلال هذه الدراسة، أثبتنا وجود البوليفينول بكمية مقدرة بـ (2.208 ± 29.387) ميكروغرام مكافئة لحمض الغاليك /ملغ من الكتلة الجافة)، الفلافونويد (0.317 ± 8.84) ميكرو غرام مكافئة للكرستين /ملغ من الكتلة الجافة)، التينينات المكثفة (0.140 ± 3.907) ميكروغرام مكافئة للكاتشين /ملغ من الكتلة الجافة)، قدرت قيمة النشاط المضاد للأكسدة من خلال طريقة DPPH بـ IC_{50} مساوية : 3.17 ± 113.383 ميكروغرام /مل. اظهر اختبار قوة الإرجاع عن طريق FRAP وPM نتيجة هامة لقدرة المستخلص المضادة للأكسدة. كذلك، فإن هذا المستخلص هو فعال ضد بعض أنواع البكتيريا كالمكورات العنقودية الذهبية ، القولونية البرازية .

من خلال تحليل النتائج البيوكيميائية، نلاحظ انخفاض كبير في تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك عند المجموعات مسممه بواسطة جنتاميسين و المعالجة بمستخلص اللاد بتركيزين مختلفين، وكذلك الزيادة في تركيز البروتين الكلي و الألبومين ، بينما تركيز الشوارد أظهر تغيرا ملحوظ لدى الجرذان التي عولجت باللامد مقارنة بالتي حقنت بالجنتاميسين وبالإضافة إلى ذلك فإن هذه النبتة أظهرت تحسن كبير في النظام المضاد للتأكسد وذلك بتناقص تركيز (MDA)، زيادة معدل GSH، ارتفاع نشاط انزيم GPx و CAT في الكلى، مما أدى إلى حماية النسيج الكلوي. في الختام، هذه الدراسة تظهر بأن اللاد لها تأثير وقائي ضد الأمراض و الجهاد التأكسدي الناجم عن التسمم الكلوي بالجنتاميسين .

الكلمات المفتاحية : اللاد ، النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للبكتيريا، التسمم الكلوي، الإجهاد التأكسدي.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

4-HNE: 4-hydroxynonenal

ADN: Acide désoxyribonucléique

AGPI: Acides gras polyinsaturés

AINs: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ARN: Acide ribonucléique

ATCC: American Type Culture Collection

ATP: Adénosine tri phosphate

BHT: Bleu de comassie, butylhydroxytoluène

SBA: Sérum albumine bovin

CAT: Catalase

CO: Cholestérol oxydase

DMSO: Diméthyl sulfoxyde

DPPH: 2,2'-diphényl-1-picryl hydrazyl

DTNB: Acide dithio-bis(2-nitrobenzoïque)

EC : extracellulaire

EPO: Erythropoïétine

ET-1: Endothéline -1

GM: Gentamicine

GPx: Glutathion peroxydase

GSH: Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé

HCl: chlorure d'hydrogène

H₂O₂: Eau oxygénée

H₂SO₄: Acide sulfurique IRA: Insuffisance rénale aiguë

H₃PO₄: Acide phosphorique

KDa: Kilo daltons

KH₂PO₄: monopotassium phosphate

MDA: malondialdéhyde

Mmol/l : Millimole par litre

MoO₄²⁻: Molybdate

Mo: Molybdène

NAD: Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

NH₃: Ammoniaque

O₂^{•-}: Radical superoxyde

O₂: Oxygène singulet

OH[•]: Radical hydroxyle

OMS: Organisation mondiale de la santé

OTA: Ochratoxine A

P: Phosphore

PCI: Produits de contraste iodés

PG: Prostaglandine

PM: Phosphomolybdate

PTP: Pore de transition de perméabilité

ROS: Reactive oxygen species

Se: Sélénium

SOD: Superoxyde dismutase

TAC: Capacité antioxydante totale

TBA: Acide thiobarbiturique

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances

TBS: Tris-buffered saline

TCA: Acide trichloroacétique

TPTZ : Tripyridyltriazine ferrique

Zn: Zinc

SOMMAIRE

Dédicace	
Remerciements	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	<u>1</u>

PREMIERE PARTIE : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I: Toxicité Rénale

I.1. Anatomie du rein.....	<u>3</u>
I.1.1. Fonctions rénales.....	<u>4</u>
I.1.2. Le néphron.....	<u>4</u>
I.1.2.1. Le corpuscule rénal.....	<u>5</u>
I.1.2.1.1. Le glomérule.....	<u>5</u>
I.1.2.1.2. La capsule de Bowman.....	<u>5</u>
I.1.2.2. Système tubulaire.....	<u>6</u>
I.1.2.2.1. Le tube proximal.....	<u>6</u>
I.1.2.2.2. L'anse de Henlé.....	<u>6</u>
I.1.2.2.3. Le tube distal.....	<u>6</u>
I.1.2.2.4. Le tube collecteur.....	<u>6</u>
I.2. La néphrotoxicité.....	<u>7</u>
I.2.1. Classification.....	<u>7</u>
I.2.1.1. Néphrotoxicité aiguë.....	<u>7</u>
I.2.1.2. Néphrotoxicité chronique.....	<u>8</u>
I.2.2. Etiologiques.....	<u>8</u>
I.2.2.1. Les substances médicamenteuses.....	<u>8</u>
I.2.2.2. Les métaux.....	<u>10</u>
I.2.2.3. Les mycotoxines.....	<u>11</u>
I.2.2.4. Plantes chinoises.....	<u>11</u>
I.2.3. Facteurs de risque.....	<u>11</u>
I.3. Gentamicine et néphrotoxicité.....	<u>12</u>
I.3.1. Mécanisme d'action néphrotoxique de gentamicine.....	<u>12</u>

I.3.2. Aspects cliniques et biologiques de la néphrotoxicité de gentamicine.....	15
I.3.3. Prévention de la néphrotoxicité des aminosides.....	16

CHAPITRE II: Stress oxydatif et les plantes médicinales

II.1. Stress oxydatif.....	17
II.1.1. Les radicaux libres.....	17
II.1.1.1. Sources des radicaux libres.....	17
II.1.1.1.1. Source exogènes.....	17
II.1.1.1.2. Source endogènes.....	17
II.1.1.2. Cibles et dommages biologiques des radicaux libres.....	18
II.1.1.2.1. Peroxydation lipidique.....	18
II.1.1.2.2. Oxydation des protéines.....	19
II.1.1.2.3. Dommage de l'ADN.....	20
II.1.2. Systèmes anti-oxydants.....	20
II.1.2.1. Antioxydants enzymatiques.....	20
II.1.2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)	20
II.1.2.1.2. Catalase.....	21
II.1.2.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)	21
II.1.2.1.4. L'hème oxygénase.....	21
II.1.2.2. Antioxydants non enzymatiques.....	22
II.1.2.2.1 Glutathion.....	22
II.1.2.2.2. vitamine C.....	22
II.1.2.2.3. La vitamine E.....	22
II.1.2.3. Antioxydants d'origine végétale.....	23
II.1.2.3.1. Caroténoïdes.....	23
II.1.2.3.2. Polyphénol.....	23
II.2. Les plantes médicinales.....	25
II.2.1. La Phytothérapie.....	25
II.2.1.1. Les plantes médicinales.....	25
II.2.1.2. Les principes actifs des plantes médicinales.....	26
II.2.2. Monographie de <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	27
II.2.2.1. Nomenclature et systématique.....	27
II. 2.2.2. Description botanique.....	27
II.2.2.3. Localisation et répartition géographique.....	28
II.2.2.4. Composition chimique et minéraux.....	29

II.2.2.5. Domaine d'utilisation.....	30
II.2.2.6. Toxicité.....	30

DEUXIEME PARTIE : Matériels et méthodes

I. Matériels.....	31
I.1. Matériel végétal.....	31
I.1.1. Récolte de <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	31
I.1.2. La zone d'étude.....	31
I.1.3. Préparation de l'extrait hydroéthanolique.....	32
I.2. Souches bactériennes testées.....	32
I.3. Matériel animal.....	33
II. Méthodes.....	34
II.1. Méthode de calcul du rendement de l'extrait hydroéthanolique.....	34
II.2. Réactions des caractérisations.....	34
II.2. 1. Caractérisation des alcaloïdes.....	34
II.2.2. Caractérisation des polyphénols.....	35
II.2. 3. Caractérisation des polyterpènes et des stérols.....	35
II.2.4. Caractérisation des saponosides.....	35
II.2. 5. Caractérisation des stéroïdes.....	36
II.2. 6. Caractérisation des sucres réducteurs.....	36
II.3. Méthodes d'analyse quantitatives d'extrait.....	36
II.3.1. Détermination des teneurs en phénols totaux.....	36
II.3.2. Détermination des teneurs en flavonoïdes totaux.....	36
II.3.3. Détermination des teneurs en tannins condensés.....	37
II.4. Etude des activités biologiques de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> in vitro.....	37
II.4.1. Détermination de l'activité antioxydante.....	37
II.4.1.1. Test de phosphomolybdate (PM).....	38
II.4.1.2. Test de piégeage du radical libre DPPH.....	38
II.4.1.3. Test du pouvoir réducteur du fer.....	39
II.4.2. Détermination de l'activité antimicrobienne.....	40
II.5. Etude des activités biologiques de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> in vivo.....	41
II.5.1. Traitement des animaux.....	41
II.5.2. Sacrifice et prélèvement du sang et des organes.....	42
II.5.3. Méthode de dosage des paramètres biochimiques sériques.....	44

II.5.3.1. Dosage de la glycémie sérique.....	44
II.5.3.2. Dosage de l'urée sérique.....	44
II.5.3.3. Dosage de la créatinine sérique.....	44
II.5.3.4. Dosage de l'acide urique sérique.....	45
II.5.3.5. Dosage des protéines totales sériques.....	45
II.5.3.6. Dosage d'albumine.....	46
II.5.3.7. Dosage d'ionogramme sanguin.....	46
II.5.4. Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatif.....	46
II.5.4.1. Préparation de l'homogénats des organes.....	46
II.5.4.2. Méthode du dosage des protéines tissulaires.....	46
II.5.4.3. Méthode du dosage des malondialdéhyde (MDA) tissulaires.....	47
II.5.4.4. Méthode de dosage de glutathion réduit (GSH).....	47
II.5.4.5. Méthode du dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx).....	48
II.5.4.6. Méthode du dosage de l'activité enzymatique du catalase	49
II.5.5. Technique histologique.....	50
II.6. Etude statistique.....	51

TROISIEME PARTIE : Résultats et discussion

I. Résultats.....	52
I.1. Extraction des polyphénols de <i>Cymbopogon schoenanthus</i>.....	52
I.1.1. Le rendement de l'extrait hydroéthanolique.....	52
I.1.2. Tests phytochimiques.....	52
I.1.3. Teneurs en phénols totaux, flavonoïdes et tannins.....	53
I.2. Evaluation de l'activité biologique de <i>Cymbopogon schoenanthus in vitro</i>	53
I.2.1. Evaluation de l'activité antioxydante.....	53
I.2.1.1. La méthode de phosphomolybdate (PM).....	53
I.2.1.2. Piégeage du radical libre DPPH.....	54
I.2.1.3. Réduction de fer	54
I.2.2. Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	54
I.3. Effet de traitement par <i>Cymbopogon schoenanthus</i> sur les rates atteintes de néphrotoxicité par gentamicine.....	55
I.3.1. Étude de poids relatifs.....	55
I.3.2. Étude des paramètres biochimiques.....	56
I.4. Étude de l'effet de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> sur le stress oxydatif.....	63

I.4.1. Étude de la Malondialdéhyde (MDA) et Glutathion réduit (GSH).....	<u>63</u>
I.4.2. Étude de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) et (GPx).....	<u>65</u>
I.5. Etude histologique.....	<u>68</u>
II. Discussion	<u>69</u>
Conclusion générale	<u>79</u>
Références bibliographiques	<u>81</u>
Annexes	<u>103</u>

Résumé et mots-clés

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
01	Coupe sagittale du rein	3
02	Structure du néphron	5
03	Mécanismes de néphrotoxicité des aminosides dans les cellules tubulaires proximales	13
04	Mécanisme d'assimilation et redistribution subcellulaire de gentamicine dans les cellules rénales tubulaires et autres	14
05	Redistribution cytosolique de gentamicine et mécanismes menant à mort cellulaire par nécrose et l'apoptotique intrinsèque	14
06	Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (ROS) et des antioxydants régulateurs de leur production	18
07	Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	19
08	Photographie de <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	28
09	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	31
10	Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset	32
11	Structure 1,1-DiPhényl-2-Picryl-Hydrazyl et 1,1-DiPhényl-2-Picryl-Hydrazine	39
12	Réaction du test FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)	40
13	Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude	43
14	Variation du poids relatif des reins chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours	56
15	Teneur plasmatique de glycémie, l'urée, créatinine et acide urique, chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours	58
16	Variation de la concentration sérique de protéine totale et chez les groupes témoins et les groupes expérimentaux pendant 08 jours	60
17	Variation de la concentration sérique de Na^+ , K^+ , Cl^- et Bicarbonate (CO_2) sanguin chez les groupes témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours	62

18	Concentrations tissulaires de malondialdehyde chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours	64
19	Variation de la Concentration de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours	64
20	Concentrations tissulaires de Glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours	66
21	Variation de l'activité de catalase le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours	66
22	Les coupes histologiques de rein de différents groupes (x400)	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
01	Principales classes des composés phénoliques	24
02	Composition minérale de <i>cymbopogon schoenanthus</i>	29
03	Rendement et caractéristiques organoleptiques de l'extrait hydroéthanolique	52
04	Résultats des tests phytochimiques	52
05	Teneurs en phénols totaux, tannins et flavonoïdes de <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	53
06	Valeur d'inhibition du radicale DPPH	54
07	Diamètres des halos d'inhibition (en mm) lors des tests d'antibiogramme sur l'extrait de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> et l'antibiotique standard (gentamicine).	55
08	Poids relatif des reins chez le groupe témoin et les groupes traités Pendant 08 jours.	55
09	Teneurs sériques en glucose, urée, créatinine, acide urique chez les groupes témoins et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.	57
10	Teneurs sériques en protéine totale et albumine chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours.	59
11	Teneurs sériques en Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ et bicarbonate(CO ₂) chez les groupes témoins et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.	61
12	Concentrations tissulaires de malondialdéhyde (MDA) et glutathion réduit (GSH) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.	63
13	résultats de l'influence d'un traitement de 08 jours par l'extrait <i>Cymbopogon schoenanthus</i> sur l'activité de la CAT et GPx dans les reins et le foie des rates.	65

INTRODUCTION GENERALE

Depuis fort long temps, les ressources naturelles constituent la source principale de remède pour soigner différentes maladies et infections et demeure jusqu'au présent, la source principale pour l'obtention des nouvelles molécules actives dans le domaine pharmaceutique (Paris et Schawenberg, 1977). Les plantes médicinales ont été utilisés par la population de certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (Bourmita et *al.*, 2013; Tabuti et *al.*, 2003) En effet, la médecine traditionnelle contribue à la satisfaction des besoins en matière de santé de plus de 80% de la population africaine (Rukangira, 1997). Les ressources végétales spontanées comptent environ 500.000 espèces de plantes supérieures (Maiza et *al.*, 1993), dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (Bouallala et *al.*, 2013). ont des propriétés curatives en raison de la présence de diverses substances chimiques complexes (Kuttiappan et *al.*, 2015).

Aujourd'hui, la recherche scientifique fondamentale et clinique a été menée sur les plantes médicinales et leurs formulations, avec des méthodes sophistiquées et développées utilisées dans plusieurs d'institutions ou d'universités. Ces plantes sont aussi une source riche d'antioxydants qui sont connus pour prévenir ou retarder l'apparition des espèces réactives d'oxygène responsables du stress oxydant; qui est considéré comme facteur déclenchant ou aggravant plusieurs maladies, tels que la néphrotoxicité (Prusty et *al.*, 2012).

La gentamicine, un aminoglycoside important, est connue pour provoquer certain nombre d'altérations morphologiques, métaboliques et fonctionnelles dans le rein et la spécificité de la néphrotoxicité de la gentamicine est apparemment liée à son accumulation dans les tubules rénaux renversés proximaux conduisant à une nécrose tubulaire (Chandavarkar et *al.*, 2017). Plusieurs études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont examiné le rôle des plantes médicinales, des flavonoïdes et des molécules à pouvoir antioxydants soit pour prévenir ou atténuer la néphrotoxicité induite par les antibiotiques (Priyadarsini et *al.*, 2012). Dans cette étude, nous avons intéressé à tester l'effet protecteur des principes actifs dérivés de *Cymbopogon schoenanthus* pour la néphrotoxicité induite par la gentamicine.

Dans le sud du Sahara algérien, *Cymbopogon schænanthus* est très commun. Ses particules florales servent à préparer des infusés fébrifuges. Ses racines sont odoriférantes et sont utilisées en parfumerie. Cette espèce existe également en quantité appréciable dans la région de Tamanrasset (Sahara méridional), elle a été signalée par le centre de recherches sahariennes parmi les plantes qui méritent des études (Paris et Dillemann, 1960).

Dans ce contexte, ce travail est consacré à l'étude phytochimique et à l'évaluation du potentiel antioxydant et antimicrobien de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*. Le manque d'informations de nature chimiques et/ou biologiques approfondies, sur cette espèce spontanée, justifie le choix de cette plante.

Notre travail sera présenté comme suit: une première partie est une synthèse bibliographique, qui constitué de deux chapitres :

- ❖ Chapitre I est consacré à un rappel sur l'anatomie et la physiologie du rein, la toxicité rénale avec les différentes causes de néphrotoxicité, provoquée par gentamicine et son mécanisme ainsi que nous avons abordé les biomarqueurs cliniques et biologiques de la néphrotoxicité de gentamicine.
- ❖ Chapitre II est focalisé sur l'étude du stress oxydant ainsi, nous avons fait un survol bibliographique sur l'espèce *Cymbopogon schoenanthus*;

La seconde décrit la partie expérimentale, qui est constituée de:

- ❖ Matériels et méthodes utilisés lors du travail expérimental.
- ❖ L'ensemble des résultats obtenus et la discussion.

Enfin, ce travail s'achève par une conclusion générale et des perspectives.

PREMIERE PARTIE

Synthèse bibliographique

CHAPITRE I

Toxicité Rénale

I.1. Anatomie du rein

Les reins humains sont deux organes de couleur brun-rouge et particularité: jumeau (Olmer, 2003). En forme d' haricot (Hugol, 2014; Olmer, 2003). Ils pèsent environ 140g, mesurent 12cm de long, 6cm de large et 3cm d'épaisseur (Ramé et Thérond, 2009). Ils sont situés dans l'abdomen à la hauteur des deux dernières côtes et à proximité du dos; le rein droit se trouve en dessous et en arrière du foie et le rein gauche en dessous et en arrière de la rate (Olmer, 2009).

Les reins sont enveloppés d'une capsule fibreuse résistante qui leur donne un aspect brillant sur la coupe sagittale (Figure 01) (Kévin, 2014). L'organe comporte une zone corticale périphérique occupant environ 1/3 de la hauteur et une médullaire deux fois plus épaisse. La médullaire est formée de plusieurs pyramides de Malpighi (Chalamet, 2015), se divise en deux parties: l'une externe elle-même subdivisée en deux sous parties et l'autre interne (Chalamet, 2015; Kutchaw, 2009), ils sont entourés de tissu adipeux. Le pôle supérieur d'un rein est recouvert d'une glande endocrine, la surrénale. D'autre part, sur la face concave de chaque rein, tournée vers la colonne vertébrale, se trouve une échancrure appelée "hile", par laquelle pénètrent l'artère rénale et les vaisseaux lymphatiques et d'où sortent la veine rénale et l'uretère qui transporte l'urine jusqu'à la vessie (Kévin, 2014). Le bassinet est une structure représentant le segment initial dilaté de l'uretère (Kutchaw, 2009).

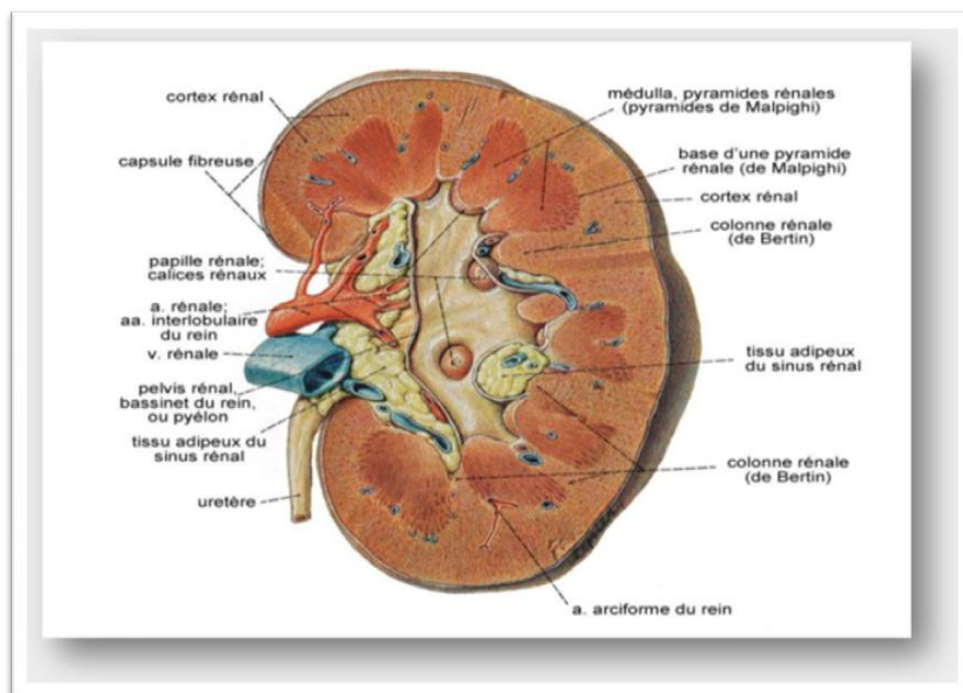


Figure 01: Coupe sagittale du rein (Hugol, 2014)

I.1.1. Fonctions rénales

Le rôle essentiel et le plus connu des reins est la formation de l'urine (Olmer, 2003). Le rein filtre le sang, il le débarrasse de ses déchets (Kutchaw, 2009; Massé, 2010). Qu'ils soient endogènes (déchets métaboliques, essentiellement produits azotés, urée, créatinine, bilirubine, hormones) ou exogènes (toxines, antibiotiques, médicaments et métabolites). Cette filtration, qui a lieu dans les glomérules, donne l'urine primitive qui sera composée d'eau, d'électrolytes, et de molécules de faible taille (Bossuyt et Boeynaems, 2001; Bunel, 2014).

Le rein régule l'homéostasie du milieu intérieur, c'est-à-dire le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique (Martin et *al.*, 2006).) et acido-basique de l'organisme (Kutchaw, 2009). Elle contrôle les concentrations d'électrolytes telles que sodium, calcium, potassium, chlore mais également et surtout de l'eau (Rabiller, 2013).

Le rein remplit également des fonctions endocrines (Massé, 2010). Elle sécrète la rénine, une enzyme qui agit sur l'angiotensinogène, formé par le foie, pour produire l'angiotensine, une hormone qui fait augmenter la pression artérielle (Kierszenbaum, 2006).

En outre l'angiotensine stimule la production de l'aldostérone, qui augmente la résorption de sodium dans le rein. (Rémond, 2007). Elle produit également l'érythropoïétine (EPO), une hormone qui stimule la production des globules rouges par la moelle Osseuse (Buyse, 2005). Le rein intervient aussi dans le métabolisme de vitamine D qui transformée en calcitriol, sa forme active. Elle favorise l'absorption du calcium dans le tube digestif et sa fixation sur les os (Hennen, 1996 ; Gimie, 2010).

I.1.2. Le néphron

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein (Balas, 2008; Godin-Ribuot, 2011; Kutchaw, 2009). Chaque rein comprend environ un million de néphrons (Massé, 2010; Taulan, 2004). Chaque néphron est formé par des structures hautement différenciées qui assurent 3 processus fondamentaux: filtration, réabsorption et sécrétion (Kévin, 2014). Il comprend un corpuscule de Malpighi, un tube contourné proximal, une anse de Henlé avec ses branches descendantes et ascendantes, un tube contourné distal et un tube collecteur (Chalamet, 2015).

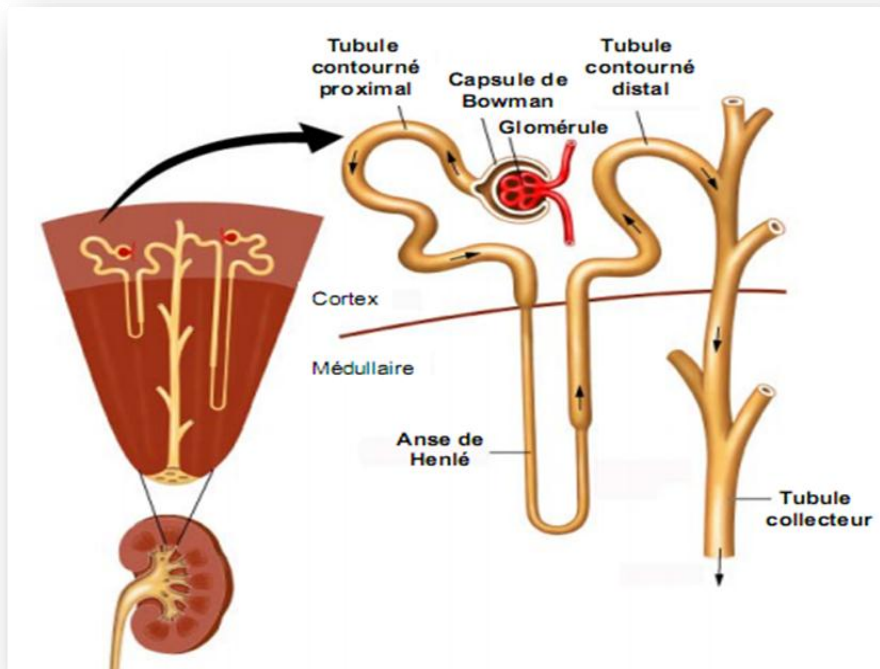


Figure 02: Structure du néphron (Godin-Ribuot, 2011)

I.1.2.1. Le corpuscule rénal

Le corpuscule rénal (ou corpuscule de Malpighi), est une structure qui est composée de deux éléments: le glomérule rénal et la capsule rénale, appelée capsule de Bowman (Hugol, 2014).

I.1.2.1.1. Le glomérule

Le glomérule est une sphère mesurant de 150 à 250 microns, possédant un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal, et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente (Callard, 2016). Chaque glomérule est constitué d'un peloton de quatre à cinq anses capillaires (Sherwood, 2006). Le glomérule a pour fonction première de filtrer le sang des capillaires glomérulaires et de former l'urine primitive ou ultrafiltrat (Chalamet, 2015).

I.1.2.1.2. La capsule de Bowman

La capsule de Bowman est une enveloppe périphérique, refermée sur le glomérule. Elle est constituée d'un feuillet pariétal, épithélium simple et plat, continu avec les cellules épithéliales du tube contourné proximal, et d'une paroi interne, feuillet viscéral, formé par les podocytes. Entre les deux feuillets se trouve la chambre glomérulaire (Ganong, 2003).

I.1.2.2. Système tubulaire

Le système tubulaire est une succession de tubes qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Ce système est divisé en plusieurs parties (Figure 02) constituées sur la base de différences histologiques et fonctionnelles (Hébert, 2004; Newman, 2012).

I.1.2.2.1. Le tube proximal

Se compose du tube contourné proximal et de la branche descendante large de l'anse de Henlé. Ce segment est le plus large et le plus long qui chemine uniquement au sein du cortex (Chalamet, 2015). Le tube contourné proximal est le siège de la réabsorption des molécules de bas poids moléculaire et d'une partie des électrolytes (Mathon, 2016). Environ 70% de l'ultrafiltrat glomérulaire est réabsorbé par le tubule proximal (Kévin, 2014).

I.1.2.2.2. L'anse de Henlé

Le segment qui suit est l'anse de Henlé, en forme de U: sa branche descendante étroite s'enfonce dans la médullaire et sa branche ascendante (Kévin, 2014). Le segment descendant est perméable à l'eau mais sa perméabilité à l'urée et au chlore étant moindre et par contre le segment ascendant est imperméable à l'eau mais les ions sodium et chlorure sont réabsorbés vers le milieu interstitiel (Chalamet, 2015). Sa partie large possède une bordure épithéliale en brosse et des cellules à nombreuses mitochondries donc avec une activité métabolique importante qui permet la réabsorption active de 25 % des quantités filtrées d'ions sodium, chlore, potassium, calcium, bicarbonate, de 60 % du magnésium (Kévin, 2014).

I.1.2.2.3. Le tube distal

Le tube distal comprend le tube contourné distal et la branche ascendante large de l'anse de Henlé (Chalamet, 2015). La réabsorption des ions sodium du liquide tubulaire a lieu à cet endroit, sous contrôle de l'aldostérone (Hugol, 2014).

I.1.2.2.4. Le tube collecteur

Chaque tube collecteur draine plusieurs néphrons, il fusionne dans la médullaire interne avec d'autres tubes collecteurs pour constituer un tube de plus fort calibre: le tube de Bellini, celui-ci se termine par un tube papillaire qui s'ouvre dans le bassin (Moreira, 2004). Il permet le retour de l'eau tubulaire vers le milieu intérieur, grâce au gradient cortico-papillaire (Grucker, 2002).

I.2. La néphrotoxicité

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (Stengel et Simon, 1996).

Le mécanisme de toxicité le plus courant est la nécrose tubulaire aiguë (Schortgen, 2005). La nécrose tubulaire aiguë est une entité anatomo-pathologique qui se manifeste premièrement par l'altération ou la destruction des cellules épithéliales des tubes rénaux. En médecine humaine, la nécrose tubulaire aiguë est la première cause d'insuffisance rénale aiguë (Chalamet, 2015). Ces lésions conduisent à une obstruction de la lumière des tubules par des débris cellulaires. Parallèlement, la diminution de la réabsorption tubulaire de sodium entraîne une stimulation du système rénine-angiotensine et donc une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente. La conséquence principale est une diminution de la filtration glomérulaire (Kirch, 2007). La nécrose tubulaire aiguë apparaît lors de sur dosages. On observe alors une augmentation de l'excrétion des marqueurs tubulaires (alanine aminopeptidase, glutamyl transférase, N acétyl glucosaminidase), ce qui sous entend une souffrance de cette partie des néphrons (Grucker, 2002).

Cependant il ne faut pas méconnaître les autres lésions possibles car certaines imposent des mesures spécifiques dans la prise en charge. Une altération de la perfusion rénale par vasodilatation de l'artériole efférente et/ou vasoconstriction de l'artériole afférente, une néphrite interstitielle immuno-allergique, des lésions de néphroses osmotiques et une microangiopathie thrombotique peuvent avoir une origine médicamenteuse (Schortgen, 2005). La nécrose tubulaire aiguë moins graves que celles entraînées par une néphrite interstitielle et on observe souvent un retour à la normale avec un traitement adapté (Grucker, 2002; Fourcade, 2006).

I.2.1. Classification

I.2.1.1. Néphrotoxicité aiguë

La néphrotoxicité fonctionnelle, dose-dépendante et réversible, est associée à des altérations de l'hémodynamique intrarénale et une réduction du débit de filtration glomérulaire qui débute très précocement après l'initiation du traitement. Cette vasoconstriction est la conséquence d'une augmentation du tonus sympathique, d'une activation du système rénine-angiotensine, d'une diminution de la production de molécules vasodilatatrices

(prostaglandines, monoxyde d'azote) et d'une augmentation de la production d'endothéline-1 (ET-1) (Bouvier, 2012; Pallet et Anglicheau, 2008).

I.2.1.2. Néphrotoxicité chronique

La néphrotoxicité chronique est caractérisée par une artériolopathie constituée de dépôts hyalins dits « en collier de perle » une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle en bandes et une glomérulosclérose. La vasoconstriction et les lésions des cellules endothéliales peuvent conduire à une nécrose des cellules musculaires lisses et à une hyalinisation des parois vasculaires, réduisant le diamètre de la lumière du vaisseau à l'origine d'une ischémie chronique, contribuant ainsi à la fibrose en bande (Liptak et Ivanyi, 2006).

I.2.2. Etiologiques

Les diverses néphrotoxines qui peuvent induire la néphrotoxicité sont:

I.2.2.1. Les substances médicamenteuses

De nombreuses substances médicamenteuses sont connues pour leurs effets néphrotoxiques. Les mécanismes physiopathologiques de ces médicaments sur le rein sont variables et chacun d'eux peut altérer des fonctions et/ou des structures du rein par un ou des processus qui lui sont propres (Kévin, 2014). Les classes pharmacologiques à risque sont:

❖ Les antibactériens

Les aminosides sont les antibiotiques néphrotoxiques les plus prescrits. La marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est très étroite (Ben hmida, 2007). Le mécanisme de la toxicité est lié à un effet cytotoxique direct, dose dépendant, dû à l'accumulation excessive de ces médicaments dans le cortex rénal (Ezaitouni et *al.*, 1999; Svetlana et *al.*, 2009). Cette accumulation entraîne une libération d'enzymes qui détruisent les cellules tubulaires. Plusieurs types d'atteinte rénale ont été décrits suite à l'administration des aminosides: nécrose tubulaire aigue, néphropathie interstitielle aigue, syndrome de Franconie (Svetlana et *al.*, 2009). La toxicité élevée et réduite des aminosides était observée durant les périodes où la prise de nourriture était respectivement minimale (repos) et maximale (activité) (Thibault, 2001).

❖ les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AI NS)

L'utilisation prolongée ou régulière de ces médicaments majore le risque de néphrotoxicité. Les sujets âgés sont à haut risque de néphrotoxicité des AI NS du fait des modifications physiopathologiques rénales liées au vieillissement (Capet et *al.*, 2001).

Les AINS sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines rénales. On distingue différentes affections rénales résultant de l'inhibition de la synthèse des PG et d'autres liées à une toxicité propre des AINS. On peut alors rencontrer des insuffisances rénales aiguës (IRA), une nécrose papillaire aiguë, une rétention hydrosodée, un syndrome néphrotique ou une néphrite interstitielle (Grucker, 2004). L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine par les AINS entraîne une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (Danel, 2001).

❖ **Anticancéreuses**

Seuls les médicaments qui peuvent créer une insuffisance rénale irréversibles (Stengel et Simon, 1996). Certains des médicaments anticancéreux utilisés en hématologie présentent une toxicité rénale. Notamment les dérivés du platine tels que le cisplatine, et les antifolates tels que le méthotrexate, qui sont les plus connus (Zimmer-Rapuch et *al.*, 2010). Le cisplatine utilisé dans les tumeurs pulmonaires à petites cellules, testiculaire, ovarienne, vésicale, de la face et du cou, est très néphrotoxique (Stengel et Simon, 1996). L'incidence de la néphrotoxicité du cisplatine est élevée. Chez l'homme, elle affecte 25 à 33% des malades traités après une injection unique et 50 à 75% lors d'administration répétées (100). La néphrotoxicité induite par le cisplatine est caractérisée par une nécrose tubulaire aiguë au niveau du segment S3 du tubule proximal associé à une fibrose interstitielle (Moreira, 2004).

❖ **Antifongiques**

L'amphotéricine B est un des antifongiques les plus utilisés en particulier au cours des cryptococoses et des aspergilloses (Ben hmida, 2007). L'administration de l'amphotéricine B induit une vasoconstriction intrarénale aiguë et une altération des cellules épithéliales rénales. La néphrotoxicité de l'amphotéricine B pose un problème clinique majeur qui complique la prise en charge du patient et augmente la morbi-mortalité (Deray et *al.*, 2002). L'importance de la toxicité de l'amphotéricine B pour les cellules fongiques repose sur sa haute affinité pour l'ergostérol (Plante, 2001).

❖ **produits de contraste iodés (PCI)**

Les produits de contraste iodés sont injectés chez les patients en radiologie dans un but diagnostique. Il existe deux principaux mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des PCI: une ischémie médullaire et une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires majorée par l'ischémie (Kévin, 2014). De nombreux produits de contraste iodés sont utilisés en imagerie médicale mais seuls les produits administrés par voie intra-artérielle ou intraveineuse et excrétés par les reins sont néphrotoxiques (Lyszyk, 2014). La répétition des produits de contraste à quelques jours d'intervalle est un facteur de risque important d'insuffisance rénale aiguë (Hannedouche et Krummel, 2008).

❖ Enzyme de conversion de l'angiotensine

Les enzymes de conversion de l'angiotensine sont des médicaments prescrits dans les maladies cardiovasculaires. (Chalamet, 2015; Kévin, 2014). Ils inhibent la synthèse de l'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Bouzouita, 2016; Kévin, 2014). Ainsi, ils bloquent toutes les actions de l'angiotensine II: son action vasoconstrictrice, son rétrocontrôle sur la sécrétion de rénine, son effet stimulateur dans la libération d'aldostérone par la corticosurrénale et dans la libération de noradrénaline (Kévin, 2014).

❖ Les diurétiques

Les diurétiques sont des molécules largement utilisées en médecine vétérinaire. Ils ont tous en commun la propriété d'augmenter l'élimination rénale du sodium et de l'eau (Bouzouita, 2016). La plupart des diurétiques étant fortement fixés aux protéines du plasma, ils sont éliminés principalement par sécrétion tubulaire. Suite à leur administration, on peut observer des troubles hydroélectrolytiques, notamment une déplétion sodée excessive à l'origine d'une déshydratation et d'une hypovolémie. Ainsi, ils peuvent entraîner des troubles de la kaliémie et de la natrémie (Kévin, 2014).

I.2.2.2. Les métaux

Les métaux sont potentiellement néphrotoxiques et causent des lésions au sein des tubes proximaux même lors d'exposition à doses faibles (Chalamet, 2015). Les métaux lourds principalement le mercure, le cadmium, le plomb, l'étain et l'arsenic peuvent engendrer des dysfonctions mitochondriales à la base de déplétions en ATP perturbant le métabolisme cellulaire rénal. Des conjugaisons au Glutathion réduit (GSH) ou aux cystéines protéiques sont à la base d'une élévation du stress oxydatif (Bunel, 2014). L'uranium est un élément radioactif naturel qui serait modérément néphrotoxique à des doses environnementales comparativement à d'autres métaux lourds tels que le plomb, le cadmium ou le mercure (Gueguen et Rouas, 2012). L'action toxique de l'uranium est aussi liée à l'accumulation de ce dernier dans l'épithélium des tubules rénaux induisant une diminution de l'efficacité de la réabsorption des néphrons. Au niveau cellulaire, une atteinte sévère s'accompagne, entre autres, d'une perte de la bordure en brosse, d'un gonflement cellulaire et d'une hypertrophie vacuolaire, allant jusqu'à la mort des cellules épithéliales (Magali, 2004).

I.2.2.3. Les mycotoxines

L'ochratoxine A (OTA) a une très grande affinité pour certaines protéines plasmatiques où elle est fixée à 90 %. Cette fixation retarde le transport de l'ochratoxine A vers les différents organes et augmente sa demi-vie sérique et par conséquent contribuerait au développement des effets toxiques chroniques de cette toxine (Tozlovanu, 2008). L'OTA a un effet néphrotoxique dans toutes les espèces de mammifères monogastriques chez les qu'elle a été administrée. Une exposition à des fortes doses d'OTA affecte gravement le fonctionnement du rein et sa morphologie: ceci est révélé par une augmentation du poids des reins, du volume d'urines émises et de la concentration plasmatique en urée, mais aussi par une glucosurie et une protéinurie (Rouvier, 2002). Elles induisent de la nécrose et de l'apoptose, et stimulent la réponse inflammatoire, ce qui peut conduire à l'installation de la fibrose (Bunel, 2014).

I.2.2.4. Plantes toxiques

Certaines préparations d'herbes chinoises comme *Aristolochia fangchi* contiennent des néphrotoxines responsables d'atteintes rénales lorsqu'elles sont ingérées en grande quantité (Klein, 2009; Lahsissene et al, 2009). Les effets toxiques des plantes médicinales chinoises incriminées sont le plus probablement liés à leur contenu en acides aristolochiques. (Vanherweghem, 2002), qui est très toxique. Il provoque une irritation rénale allant jusqu'à la nécrose des éléments épithéliaux des reins (Zekkour, 2008). Les espèces d'*Aristolochia Clematitis*, contient l'acide aristolochique, composé néphrotoxique (Abaouz, 2015; Ouzzane et al., 2014).

I.2.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de néphrotoxicité sont l'insuffisance rénale préexistante, ou une association avec l'administration concomitante de médicaments modifiant l'hémodynamique glomérulaire (AINS, vancomycine, furosémide, par exemple) (Zimmer-Rapuch et al., 2010). Les personnes âgées sont aussi plus vulnérables à la néphrotoxicité, probablement en raison d'une diminution de la fonction rénale et d'une diminution de la capacité de régénération des cellules (Lord et Ménard., 2002).

I.3. Gentamicine et néphrotoxicité

La gentamicine, un antibiotique de la famille des aminosides est très efficace dans le traitement des infections graves causées par les souches sensibles des bactéries Gram négatif (Baxter, 2012; Plante, 2001). Qui affecte la croissance bactérienne par inhibition spécifique de la synthèse protéique normale chez les bactéries sensibles (Léger, 2015; Epote-Ewane, 2014). En se fixant à l'ARN ribosomal 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, ils inhibent les trois étapes de la synthèse des protéines bactériennes: l'initiation, l'élongation et la terminaison (Kévin, 2014).

La gentamicine est un médicament dont les propriétés néphrotoxiques sont actuellement bien connues (Rouas, 2010; Schortgen, 2005).

Elle est responsable de toxicité rénale dans 10-15 % des cas (Chalamet, 2015). Elle est une molécule polarisée, très hydrosoluble, peu liposoluble, utilisé en injection intraveineuse ou intra-musculaire, éliminée sans métabolite par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive (Soulat, 2013, Poirrier, 2010). L'élimination est essentiellement par filtration glomérulaire, puis elle est réabsorbé et s'accumule dans le rein conduisant à une atteinte des cellules tubulaires proximales (Dione, 2013). Elle est normalement utilisée sous la forme de sel de sulfate (Baxter, 2012).

I.3.1. Mécanisme d'action néphrotoxique de gentamicine

Les gentamicines sont des petites molécules non liées aux protéines qui sont éliminées exclusivement par filtration glomérulaire. Ils vont ensuite se fixer par la charge cationique des groupements aminés sur les sites anioniques phospho-inositols (récepteurs phospholipidiques) des cellules épithéliales de la bordure en brosse du tube contourné proximal (Ezaitouni et *al.*, 1999; Lyszyk, 2014).

Une fois fixés, les gentamicines pénètrent dans la cellule par un processus d'endocytose. Dans les vacuoles, ils s'accumulent dans la cellule, puis sont transférés vers les lysosomes par la mégaline (protéine transmembranaire environ 600 kDa) (Soulat, 2013), et en provoque la fragilisation ou diminution de la résistance de la membrane lysosomiale et en altèrent le contenu enzymatique. Ils perturbent le catabolisme lipidique et favorisent ainsi l'accumulation intralysosomale de déchets lipidiques, appelés corps myéliniques. Ceux-ci peuvent être retrouvés dans l'urine. Les aminosides modifient également l'activité mitochondriale: ils diminuent la respiration mitochondriale et limitent ainsi la source énergétique de la cellule (figure 03) (Boudzoumou, 1989; Ezaitouni et *al.*, 1999; Lyszyk, 2014) et inhibent l'ATPase

Na^+/K^+ dépendante et les phospholipases C. Une atteinte glomérulaire est possible mais plus rare, due à une ischémie et à une altération de l'endothélium glomérulaire avec diminution de l'ultrafiltration (Ezaitouni et *al.*, 1999). L'interaction avec les ribosomes et les mitochondries provoque des dommages cellulaires et entraîne une mort cellulaire (figure05) (Schortgen, 2005).

Les aminoglycosides pénètrent dans la cellule tubulaire par d'autres voies, vrai semblablement par un processus de réabsorption active au niveau apical, mais aussi par le pôle latéobasal (figure 04). Ils sont concentrés dans le cortex rénal avec des valeurs 10 à 20 fois supérieures à la concentration sérique simultanée. Leur demi-vie d'élimination est normalement de 2 heures mais peut être prolongée lorsque la fonction rénale diminue et durer plus de 60 jours (Lyszyk, 2014).

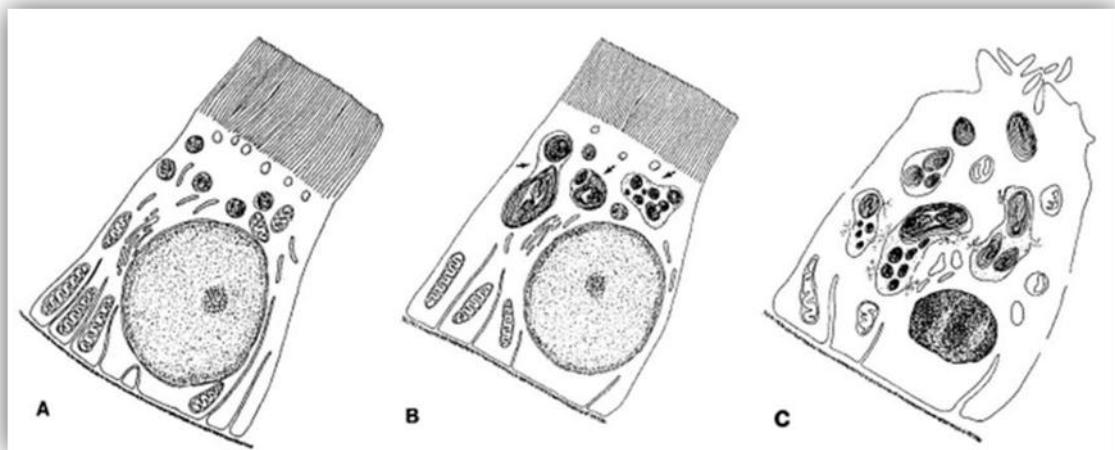


Figure 03 : Mécanismes de néphrotoxicité des aminosides dans les cellules tubulaires proximales (Kévin, 2014)

- A.** Accumulation des aminosides dans les lysosomes.
- B.** Phospholipidose: gonflement des lysosomes qui stockent les aminosides liés aux phospholipides membranaires sous forme de corps myéloïdes.
- C.** Apoptose: éclatement des lysosomes et libération des corps myéloïdes dans le cytoplasme, perte des microvillosités de la bordure en brosse, altération de la membrane (Kévin, 2014).

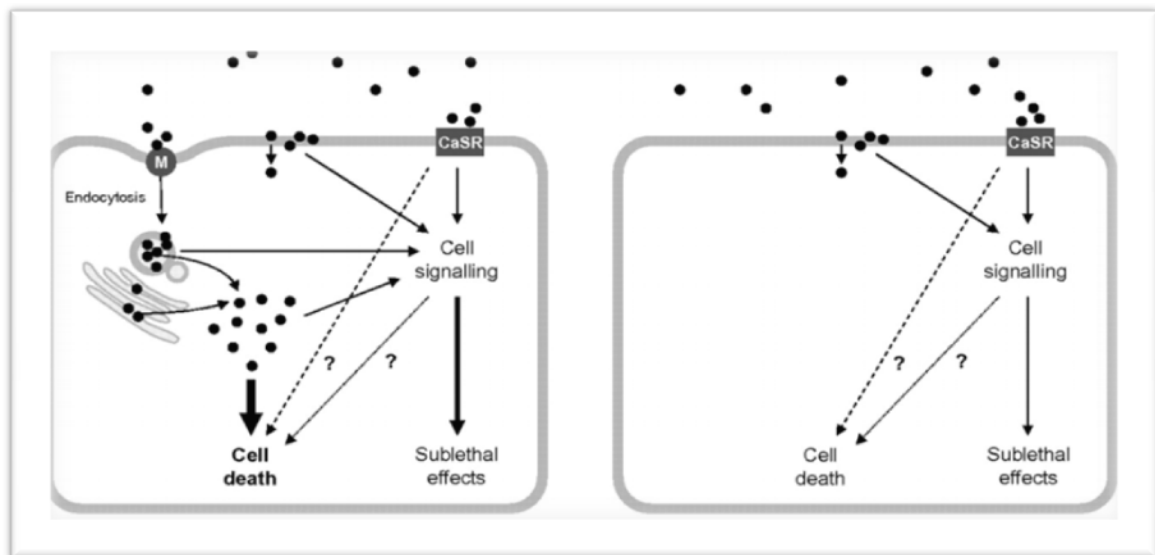


Figure04: Mécanisme d'assimilation et redistribution subcellulaire de gentamicine dans les cellules rénales tubulaires et autres (Shamsuyarova, 2015)

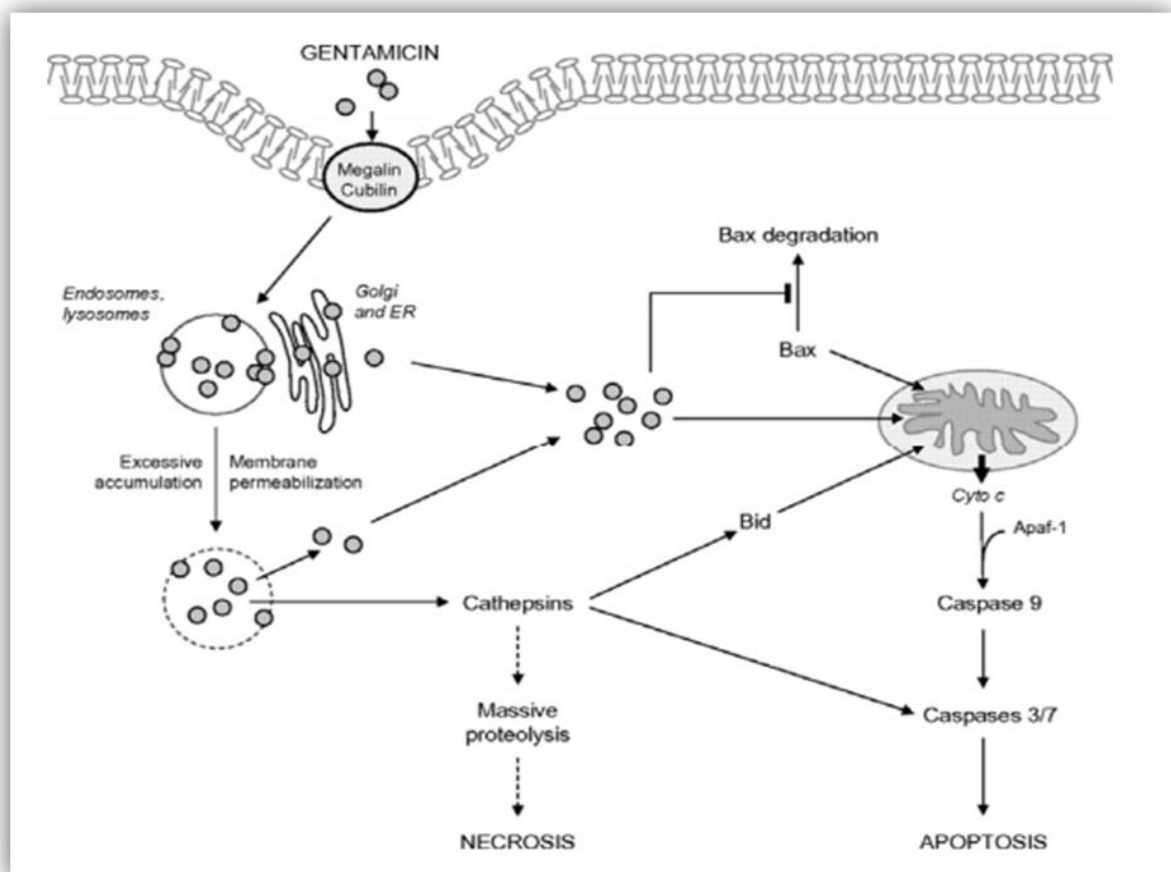


Figure05: Redistribution cytosolique de gentamicine et mécanismes menant à mort cellulaire par nécrose et l'apoptotique intrinsèque (Shamsuyarova, 2015)

I.3.2. Aspects cliniques et biologiques de la néphrotoxicité de gentamicine

Les examens réalisés classiquement pour évaluer l'intégrité rénale reposent sur des analyses biochimiques sanguines (urée et créatinine plasmatiques et mesures de divers électrolytes), des analyses biochimiques urinaires avec mesures de la protéinurie et créatinurie et des analyses urinaires classiques (volume, densité urinaire, analyse du culot urinaire) (Gimie, 2010). Très vite l'urée et la créatinine sanguines augmentent, traduisant la chute de la filtration glomérulaire. A signaler quelques aspects particuliers de l'atteinte fonctionnelle tubulaire telle qu'une glycosurie, une hyperphosphaturie, une fuite excessive de potassium, du calcium ou du magnésium. Ces perturbations sont en rapport avec une atteinte tubulaire distale et représentent le syndrome de BARTTER-like qui est réversible à l'arrêt de l'aminoside (Ezaitouni et *al.*, 1999). L'augmentation de l'excrétion de certaines enzymes urinaires traduit l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. Ces enzymes sont: l'alanine aminopeptidase, le gamma glutamine transférase, la N-acétyl β D-glucosaminidase. Il est aussi noté précocement une augmentation de l'excrétion urinaire de β 2-microglobuline traduisant une diminution de la réabsorption tubulaire proximale (Cheyron et *al.*, 2008; Lyszyk, 2014).

Dans le cas particulier des études précliniques l'évaluation de la toxicité rénale nécessite également un examen histologique (Gimie, 2010). La lésion la plus précoce visible en microscope électronique est une augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides appelés corps myéliniques. A un stade plus avancé, on note un gonflement des mitochondries et une diminution ou une perte de la bordure en brosse des cellules épithéliales proximales. Au microscope optique, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont élargies, encombrées de débris cellulaires. Les membranes basales tubulaires persistent, et la régénération cellulaire commence tôt. Elle aboutira dans la majorité des cas à la reconstruction ou la régénération totale de l'épithélium tubulaire. Les signes de régénération peuvent être observés sous forme de mitoses et de cellules immatures peu différenciées reprenant progressivement une structure et une hauteur normales (Ezaitouni et *al.*, 1999). Durant cette phase, le système antioxydant rénal redevient efficace avec le temps: les catalases et la glutathion peroxydase décomposent les peroxydes, la superoxyde dismutase neutralise les radicaux libres et l'inflammation diminue (Chaaya, 2010).

I.3.3. Prévention de la néphrotoxicité des aminosides

La néphrotoxicité des aminosides peut être prévenue par l'administration en dose unique quotidienne, avec un traitement court devrait donc être effectuée dans la grande majorité des cas et pourrait limiter le risque de toxicité rénale (limite la réabsorption tubulaire et permet l'excrétion d'une grande partie du médicament) (Kévin, 2014; Schortgen, 2005). Des études expérimentales et cliniques ont révélé que l'administration d'une dose quotidienne unique de gentamicine (à l'origine d'un pic sérique par jour) avait des conséquences néphrotoxiques moindres que l'administration de la même dose répartie en deux ou trois injections quotidiennes. Ceci s'explique par le caractère saturable de la fixation des aminosides à la bordure en brosse. Cette saturation se produit pour des doses classiques d'antibiotique, permettant ainsi une diminution de la quantité de molécules réabsorbées. Cette administration unique quotidienne présente d'autres avantages: une meilleure efficacité thérapeutique, un intérêt économique et pratique. Ces avantages par rapport aux administrations bi ou tri quotidiennes sont actuellement reconnus en médecine humaine (Moreira, 2004).

D'autre part, des études supplémentaires devraient permettre d'estimer une différence de toxicité suivant l'heure d'administration de l'aminoside (Moreira, 2004).

Parmi les principales stratégies utilisées pour protéger le rein de la néphrotoxicité des aminosides, les résultats les plus probants ont été obtenus avec l'utilisation d'antioxydants. En effet, la gentamicine peut former des complexes métalliques avec le fer mitochondrial catalysant ainsi la formation de radicaux libres. Des chélateurs de fer ont été testés et se sont révélés efficaces dans la prévention de la néphrotoxicité induite par les aminosides. D'autres moyens de protection basés sur la correction de dysfonctionnements métaboliques ou sur une augmentation de la capacité de régénération des cellules ont aussi été testés mais restent encore au stade de l'étude expérimentale (Moreira, 2004).

CHAPITRE II

Stress oxydatif & plantes médicinales

II.1. Stress oxydatif

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et leur destruction par des systèmes des défenses antioxydantes (Soares, 2005). Ce déséquilibre peut être du à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une sur production endogène d'origine inflammatoire ou à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Collard, 2004). Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant des nombreuses cibles: protéines, lipides et acides nucléiques (Soares, 2005).

II.1.1. Les radicaux libres

Un radical libre est une entité chimique (atome, molécule ou fragment de molécule) capable d'exister sous forme indépendante (Djeffal, 2013; Finaud et *al.*, 2006). Contenant un ou plusieurs électrons non apparié sur sa couche électronique externe (Blandine, 2006; Jungbluth, 2008). Ou contenant deux électrons de même spin dans une case quantique, c'est à dire un électron célibataire, c'est la présence d'un électron célibataire confère à ces molécules une grande instabilité (Blandine, 2006). Ce qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation (Djeffal, 2013).

II.1.1.1. Sources des radicaux libres

Pour se protéger des effets délétères des ROS, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants (Figure 03). On distingue deux sources d'antioxydants (Haleng, 2007) :

II.1.1.1.1. Source exogènes

Les sources exogènes peuvent être représentées par des facteurs environnementaux ou la médication (vitamines, l'exposition à l'ozone, les rayonnements ionisants, Oligo-éléments) (Birben et *al.*, 2013; Bouguerne, 2012). Et aussi de notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense) (Favier, 2003).

II.1.1.1.2. Source endogènes

Sont des molécules issues de la biosynthèse et produits par l'organisme (Bouguerne, 2012), qui inclut les enzymes, les molécules de faible poids moléculaire et les cofacteurs d'enzymes (Krim, 2013) et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion

peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes (Haleng, 2007).

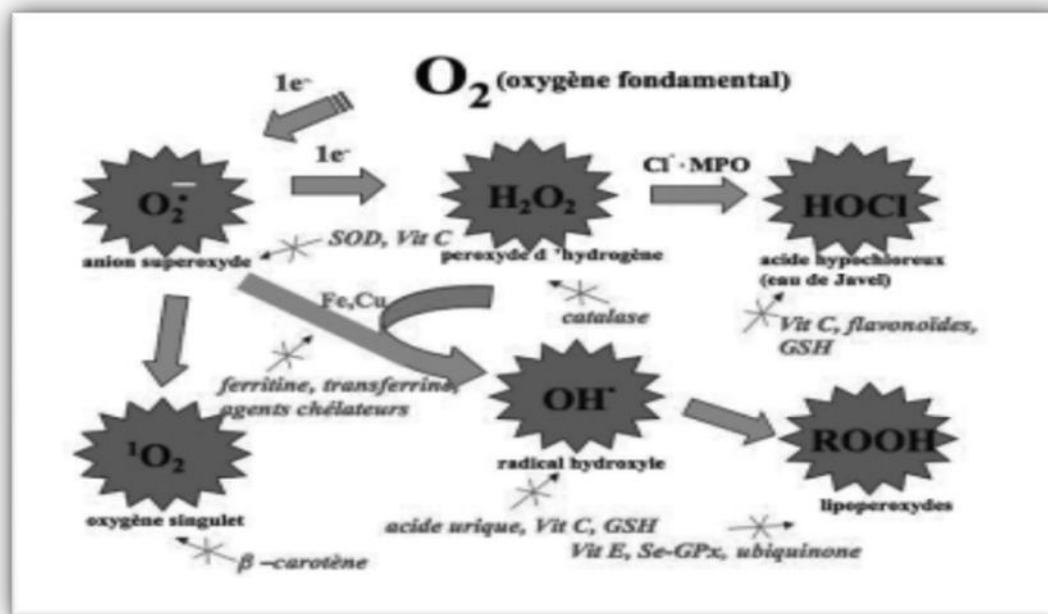


Figure 06 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (ROS) et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng, 2007)

II.1.1.2. Cibles et dommages biologiques des radicaux libres

Les dommages induits par les ROS sont : une peroxydation des lipides, une oxydation des protéines, des mutations de l'ADN. Ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Les ROS initient également l'apoptose en activant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP) (Blandine, 2006).

II.1.1.2.1. Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires (Blandine, 2006). Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle (Krim, 2013). Ils sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs. (Blandine, 2006).

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène (Haleng et *al*;2007). Il en résulte une altération de la fluidité membranaire et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux (Krim, 2013), de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN (figure07) (Blandine, 2006). Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, le malondialdéhyde (MDA), l'isoprostane, les acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique. Cependant, le 4-HNE peut activer directement le découplage mitochondrial et pourrait ainsi réduire la production mitochondriale de ROS (Blandine, 2006).

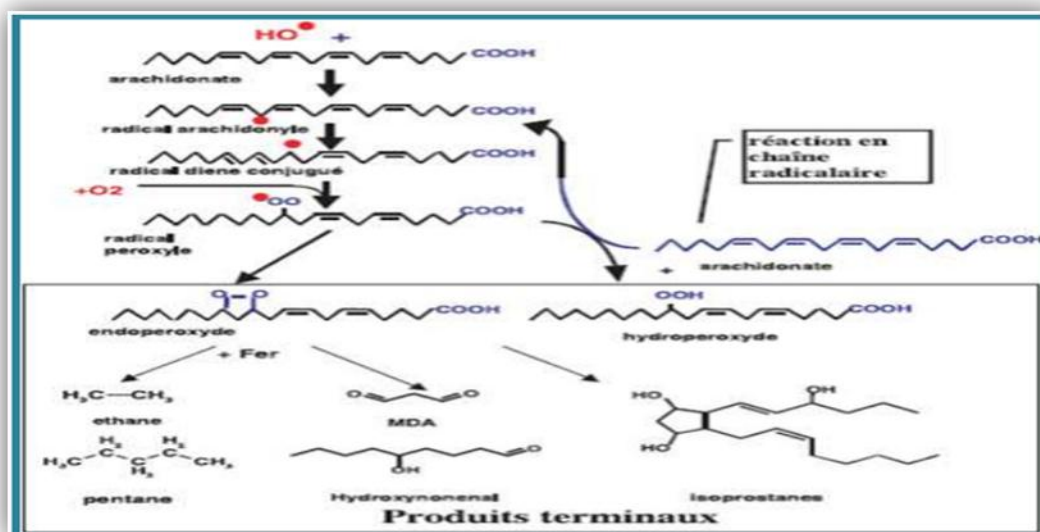


Figure 07: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Krim, 2013)

II.1.1.2.2. Oxydation des protéines

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ROS. Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine (Baudin, 2006). Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés (Haleng et *al*; 2007). Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} , peuvent être classées en deux catégories:

- 1°) Celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique,
- 2°) Les modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique. Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases) (Blandine, 2006).

La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Haleng et al 2007).

II.1.1.2.3. Dommage de l'ADN

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire (Blandine, 2006). Les radicaux $O_2^{\bullet-}$ et $OH^{\bullet}$ provoquent des lésions de l'ADN. Ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont réparées entraînent à long terme des altérations géniques: cassures chromosomiques, mutations, délétions, et amplifications, à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique (Krim, 2013)

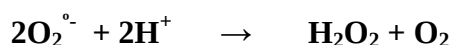
II.1.2. Systèmes anti-oxydants

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou de simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, ce sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes (Bouguerne, 2012).

II.1.2.1. Antioxydants enzymatiques

II.1.2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

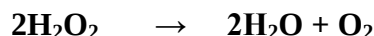
Sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation des ions superoxyde en peroxyde d'hydrogène et d'oxygène (Benaraba, 2010).



Elle est une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydant. C'est l'enzyme antioxydant "anti-O₂^{•-}" la plus importante dans toutes les cellules vasculaires car elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en eau oxygénée. L'absence de cette enzyme peut être létale (Bouguerne, 2012). Elle existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD) (Benaraba, 2010; Blandine, 2006).

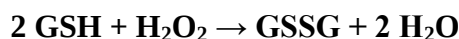
II.1.2.1.2. Catalase

La catalase est une enzyme intracellulaire (Bouguerne, 2012), Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol (Blandine, 2006). Elle catalyse la réaction de détoxification du H₂O₂ (généralement produit par la SOD) Elle est également responsable de l'élimination d'H₂O₂ par une transformation en H₂O et O₂. Contrairement à la GPx (Layachi, 2012). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges (Blandine, 2006; Bouguerne, 2012).



II.1.2.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)

Les enzymes de cette famille sont Sélénium (Se)-dépendante (Bouguerne, 2012). Elle est une sélénoenzyme présente dans le sang, les membranes et le cytosol (Benaraba, 2010), elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'état redox physiologique intracellulaire des cellules vasculaires. Elle catalyse la réduction des hydroperoxydes (H₂O₂), et des peroxydes lipidiques en utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène (Bouguerne, 2012).



II.1.2.1.4. L'hème oxygénase

L'hème oxygénase dégrade l'hème (prooxydant) en biliverdine, puis en bilirubine qui est un antioxydant, en CO et en fer, et peut prévenir l'oxydation des LDLs. On distingue l'hème oxygénase constitutive et inductible. Cette dernière est induite par le stress oxydant et les oxLDLs, et possède un effet antiathérogène chez la souris (Bouguerne, 2012).

II.1.2.2. Antioxydants non enzymatiques

II.1.2.2.1. Glutathion (GSH)

Est un tripeptide hydrosoluble composé d'acides aminés de glutamate, de cystéine et de glycine. Présent dans toutes les cellules des mammifères (Kongshavn et *al.*, 2005), il est le thiol le plus abondant dans les organismes et les systèmes vivants. Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire (Bouguerne, 2012). Le GSH est un antioxydant endogène (Kongshavn et *al.*, 2005), ainsi qu'un détecteur de la détoxification des composés toxiques électrophiles et les xénobiotiques par des réactions de conjugaison catalysées par la glutathion S-transférase avec la formation des acides mercapturiques (Aouacheri et *al.*, 2009). Il joue un rôle vital au sein de plusieurs activités du cycle cellulaire, y compris la synthèse des protéines et l'expression génétique (Kongshavn et *al.*, 2005).

II.1.2.2.2. vitamine C

Les vitamines C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant (Blandine, 2006). La formule brute de l'acide ascorbique est $C_6H_8O_6$ (Massot, 2010), se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire (Blandine, 2006). La vitamine C est nécessaire à la synthèse des vaisseaux sanguins et des muscles, elle favorise l'absorption du fer présent dans les aliments, elle intervient dans plusieurs mécanismes hormonaux, Elle joue également un rôle dans l'élimination des substances toxiques, elle a des propriétés anti-oxydantes, c'est-à-dire qu'elle limite les effets néfastes des radicaux libres (De-Kesel et *al.*, 2006). Bien que l'ascorbate soit hydrosoluble, il est capable de régénérer la vitamine E. Son pouvoir antioxydant l'implique dans les mécanismes de défense contre plusieurs pathologies (Sekli-Belaidi, 2011).

II.1.2.2.3. La vitamine E

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (α , β , δ , γ). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (Pidou, 2010).

II.1.2.3. Antioxydants d'origine végétale

II.1.2.3.1. Caroténoïdes

Sont des métabolites secondaires, c'est-à-dire des composés synthétisés par les végétaux et ainsi nommés car supposés ne pas avoir un rôle essentiel dans leur métabolisme, ils rassemblent plus de 600 composés, appartenant à la famille chimique des terpénoïdes, dont le point commun est une longue chaîne polyénique comportant en moyenne 11 doubles liaisons conjuguées. Ils regroupent deux classes de composés : les carotènes et les xanthophylles (Chanforan, 2010). Les caroténoïdes sont des lipides solubles antioxydants jouant un rôle très important dans la tolérance au stress abiotique (Ben yahmed, 2013). Elle joue un rôle de régulation de la fluidité membranaire. Mais l'intérêt de ces pigments tient également à leurs propriétés anti-oxydantes. Leur structure permet de piéger les espèces réactives de l'oxygène protégeant ainsi la cellule. Cet effet antioxydant présente un avantage pour toutes les espèces aérobies qu'elles soient ou non photosynthétiques. Certains caroténoïdes sont des éléments nutritifs importants pour l'homme et les animaux puisqu'ils servent de précurseurs à la vitamine A, le rétinol (Savy-morin, 2007).

II.1.2.3.2. Polyphénol

Les polyphénols sont les micro constituants les plus abondants dans l'alimentation (Dufour et *al.*, 2014), ils sont des molécules synthétisées par les végétaux lors du métabolisme secondaire pour se défendre contre les agressions environnementales (Akroum, 2010; Boubekri, 2014). Ils sont localisés dans différentes parties des plantes selon l'espèce végétale et le groupe polyphénolique (Akroum, 2010), ils sont largement répandues dans le règne végétal étant trouvé dans tous les fruits et les légumes. Ils participent aux réactions de défense face à différents stress biotiques (agents pathogènes, blessures, symbiose) ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible température, carences). Les polyphénols contribuent à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume) (Boubekri, 2014). Nous pouvons dire que les polyphénols sont des composés phénoliques hydrosolubles, de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton, et ayant, outre les propriétés habituelles des phénols, la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines (Akroum, 2010). Ils peuvent être répartis en plusieurs classes, selon la complexité de leur squelette de base, du degré de modification de ce squelette et des liaisons possibles de ces composés avec d'autres molécules (tableau01) (Chanforan, 2010).

Tableau 01: Principales classes des composés phénoliques

Squelette carboné	Classe	Exemple	Principales sources alimentaires
C_6	Phénols simples	Catéchol	
$C_6 \cdot C_1$	Acides hydroxybenzoïques	p-Hydroxybenzoïque	Epices, fraise
$C_6 \cdot C_3$	Acides hydroxycinnamiques	Acides caféique et férulique	Pomme de terre, pomme
	Coumarines	Scopoléine, esculétine	Agrumes
$C_6 \cdot C_4$	Naphtoquinones	Juglone	Noix
$C_6 \cdot C_2 \cdot C_6$	Stilbènes	Resvératrol	Vin, Raisin
$C_6 \cdot C_3 \cdot C_6$	Flavonoïdes		
	▪ Flavonols	Kaempférol, quercétine	Fruits, légumes
	▪ Anthocyanes	Cyanidine, pélargonidine	Fruits rouges
	▪ Flavanols	Catéchine, épicatechine	Pomme, raisin
	▪ Flavanones	Naringénine	Agrumes
	Isoflavonoïdes	Daidzéine	Soja, pois
$(C_6 \cdot C_3)_2$	Lignanes	Pinorésinol	Pin
$(C_6 \cdot C_3)_n$	Lignines		Bois, noyau des fruits
$(C_{15})_n$	Tannins		Raisin rouge, kaki

II.2. Les plantes médicinales**II.2.1. La Phytothérapie**

La phytothérapie est un mot d'origine grecque: « phyto » veut dire plante et «therapeuein» veut dire soigner. Autrement dit, au sens étymologique, c'est « la thérapeutique par les plantes» (Lakhdar, 2015). Est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner (Larousse, 2001). Elle peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe (Chabrier, 2010).

Selon l'OMS, Elle est le traitement médical le plus utilisé au monde. Bien qu'il existe, plus de 20000 plantes utilisées pour leurs propriétés médicinales, sans compter celles que nous n'avons pas encore découvertes, seulement 2 000 à 3 000 plantes médicinales ont été étudiées au niveau scientifique (Sebai, 2012). Environ 65-80% de la population mondiale dans les pays en développement, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne, dépendent essentiellement des plantes médicinales traditionnelles pour leurs soins de santé primaire (Chibani, 2013).

II.2.1.1. Les plantes médicinales

D'après la Xème édition de la Pharmacopée française, on entend par « plantes médicinales », des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques (Chabrier, 2010; Christelle, 2012; Mohammedi, 2012). Elles sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles(Beddou, 2015; Farnsworth et *al.*, 1986). Pour se soigner, l'homme a longtemps eu recours à des remèdes traditionnels à base de plantes (tisanes, poudres, décoctions) administrées par inhalations, cataplasmes, massages ou encore par voie orale (Azzi, 2012; Benayad, 2013).

Pour ces diverses utilisations, il s'agit soit des mêmes parties des plantes, soit de parties différentes (Jorite, 2015). On peut distinguer deux utilisations distinctes des plantes médicinales:

- La plante entière ou une partie de la plante est utilisée en l'état sans avoir subi d'extraction physico-chimique préalable. Le terme de totum est alors employé pour désigner l'ensemble ou la partie du végétal utilisé. Le totum contient de nombreuses familles d'actifs agissant en synergie (Mansour-Djaalab, 2013).

- La plante entière ou une partie de la plante subit une extraction physico-chimique. On obtient alors un extrait aqueux, hydroalcoolique selon le solvant d'extraction utilisé. Cet extrait liquide subit généralement une étape de dessiccation. On obtient alors un extrait sec. L'extrait sec est concentré en actifs de la même famille chimique (Mansour-Djaalab, 2013).

Ces plantes constituent un groupe numériquement vaste et économiquement important (Bahorun, 1997). Elles sont impliquées dans des différents secteurs sous formes de principes actifs, des huiles, des extraits, des solutions aqueuses ou organiques (Kalla, 2012).

II.2.1.2. Les principes actifs des plantes médicinales

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale (Chabrier, 2010; Lehmann, 2013). Elles seront réparties en quatre grands groupes, correspondant aux allégations proposées par les fabricants : drogues brûle-graisses, drogues coupe-faim, drogues diurétiques et autres drogues végétales utilisées dans les régimes amaigrissants (Geneslay, 2012).

Les plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de médecine classique qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments (Larousse, 2001). Ils peuvent être considérés comme des substances indirectement essentielles à la vie des plantes (Sarni-manchado et Cheynier, 2006). Ils s'agissent en général des molécules de taille et masse faibles comparées à celles du métabolisme primaire (lipides, acides aminés et glucides). On peut les classer en plusieurs grands groupes: parmi ceux-ci, les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés dont les alcaloïdes (krief, 2003).

II.2.2. Monographie de *Cymbopogon schoenanthus*

II.2.2.1. Nomenclature et systématique

D'après André : *Cymbopogon* des Latins correspond au *juncus odoratus*; des Grecs et à dit « herbe à chameau » ou « barbon (odorant) » ou « jonc odorant » (Wylock, 1970). En arabe, elle signifie « El Lemad » ou « Idjhir » (Molino, 2005).

❖ Systématique de *Cymbopogon schoenanthus*

Règne: Plantae

Classe: Liliopsida

Ordre : Poales

Famille : Poacéae

Genre : *Cymbopogon*

Espèce : *Cymbopogon schoenanthus* (Molino, 2005).

II. 2.2.2. Description botanique

Cymbopogon schoenanthus appartient à la famille Poacée (graminées) (El-askary et al., 2003; El-naggar et Temraz, 2012; Katiki, 2012; Sousa et al., 2005). Une très grande famille qui comprend environ 715 genres (Sulmont et Hibaudon, 2017; Negrelle et al., 2007). Regroupant près de 12 000 espèces différentes. (Léa, 2007). L'espèce de *cymbopogon schoenanthus* subdivise en deux sous-espèces : *Cymbopogon schoenanthus subsp. Schoenanthus* et *Cymbopogon schoenanthus subsp. proximus* (Diallo, 1995 ; Duranton et al., 2012). Est une plante aromatique (Amina et al., 2013; Laba, 2012; Sousa, 2005; Samate, 2002).

Cymbopogon schoenanthus est une plante cespiteuse densément touffue (Diallo, 1995 ; Duranton et al., 2012; Molino, 2005; Eltahir, 2010). De 35 à 50 centimètres de diamètre et de 30 à 120 centimètres de haut à la floraison. Feuilles longues, de 15 à 35 centimètres, s'enroulant et rougissant en vieillissant et dégageant une forte odeur citronnée quand on les froisse (Duranton et al., 2012). Ses feuilles sont souvent grossières, linéaires, étroites et arrondies à la base (Diallo, 1995). Apex large, engainé épineux entier (Eltahir, 2010). Elle présente des tiges dressées, pouvant atteindre 60 à 80 cm de longueur (Kemassi et al., 2013). L'inflorescence est contracté à la base, devient plus souple vers l'extrémité et est protégé par spathe distinctif. Chaque pic contient une seule fleur. Entre les pointes, petits poils blanchâtres (figure08). Les racines ont une odeur aromatique agréable (Molino, 2005).

Les graminées pérennes développent deux types de racines: les racines séminales ou primaires et les racines secondaires ou adventives (Diallo, 1995). La floraison a lieu au printemps, habituellement Mars et Avril (Molino, 2005).

L'épiderme supérieur est formé de petites cellules suivies par les pièces de cellules sclérenchyme seulement au-dessus des régions de veine (Eltahir, 2010). Le sclérenchyme se caractérise par d'épaisses parois secondaires lignifiées. Il constitue le principal tissu de soutien et se développe sous forme de fibres (Khadri et *al.*, 2010).



Figure 08: Photographie de *Cymbopogon schoenanthus* (Djibo, 2000; Duranton, 2012)

II.2.2.3. Localisation et répartition géographique

Le genre *cymbopogon* appartient au tribu des andropogoneae (Duranton et *al.*, 2012). Ce genre comprend 140 espèces dont 52 se trouvent en Afrique, 45 en Inde, 6 sont réparties en Australie et en Amérique du Sud, 4 en Europe, 2 en Amérique du Nord et le reste est distribué dans le Sud de l'Asie (Khadri et *al.*, 2010). Il était originaire de l'Asie tropicale en particulier l'Inde (Al-snafi, 2016; Hema et Vanisha, 2012; Laba, 2012; Sousa, 2005). Cependant, il a été distribué en Asie (Irak, Oman, Arabie Saoudite et le Yémen) et en Afrique (Algérie, Égypte, Libye, Maroc, Tchad, Djibouti, Éthiopie, Somalie, Soudan, Kenya, Bénin, Burkina Faso, Ghana, Guinée, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria, Sénégal et Togo) (Al-Snafi, 2016) et il a été présenté au Brésil (Sousa, 2005).

Cette plante est une herbe sous-spontanée (Hellali et *al.*, 2015; Guigma et *al.*, 2012). Espèce tropicale pénétrant en zone saharienne à la faveur de milieux propices (Duranton et *al.*, 2012).

Il pousse sur sol pierreux sec de sous-désert nécessitant une quantité minimale d'eau (Amina et *al.*, 2013). Elle poursuit son développement pendant plusieurs années (Diallo, 1995).

II.2.2.4. Composition chimique et minéraux

L'analyse chimique a montré que *Cymbopogon schoenanthus* contenait des tanins, des saponines, des glycosides de saponine, Les flavonoïdes, les alcaloïdes, les triterpens, les baumes, les glycosides, les stéroïdes et les huiles volatiles (Al-Snafi, 2016; Amina et *al.*, 2013). Sa composition minérale au début de la floraison et à la maturité est présentée dans tableau 02.

Tableau 02: Composition minérale de *cymbopogon schoenanthus* (Sultan, 2008).

Les éléments minérales	Début de la floraison	Maturité
Matière sèche %	36.4	42.9
Ca %	0.38	0.49
P %	0.013	0.032
K %	0.56	0.48
Mg %	0.036	0.022
Cu mg/l	17.5	23.0
Zn mg/l	11.0	3.5
Mn mg/l	6.5	2.7
Co mg/l	0.011	0.023

L'huile essentielle de *cymbopogon schoenanthus* est constituée principalement d'hydrocarbures monoterpéniques (22,77%) principalement δ -2-carène (18,48%).(Ganjewala, 2009; Nadio et *al.*, 2013; Norbert et *al.*, 2014;). Cette huile contient aussi les monoterpènes oxygénés (71,97%) représentés par cinq composés principalement la pipéritone (69,80%) (Bouchikhi tani et *al.*, 2009; Koba et *al.*, 2004; Nadio et *al.*, 2013; Norbert et *al.*, 2014), les hydrocarbures sesquiterpéniques (2,71%) et les sesquiterpènes oxygénés (2,14%) (Bassole et *al.*, 2001; Delphin, 2013; Khadri et *al.*, 2010; Norbert et *al.* , 2014; Nadio et *al.*, 2013).

II.2.2.5. Domaine d'utilisation

Cymbopogon schoenanthus est utilisé dans la médecine traditionnelle pour traiter des maladies digestives: aérophagie, flatulence, analeptique, boisson pour nouvelle mère après accouchement, mauvaise haleine, fluxions dentaires et incontinence urinaire (Hellali et *al.*, 2015). L'espèce est également utilisée pour traiter la stérilité chez la femme, comme préventive contre la méningite, dans le traitement de la jaunisse, et le traitement de certaines maladies mentales (Diallo, 1995). Elle est efficace dans le contrôle biologique des parasites (Kpatinvoh et *al.*, 2016; Laba, 2012). Elle est utilisée comme insecticide (diminution la fécondité des insectes) (Bouchikhi tani et *al.*, 2009; Guillaume et *al.*, 1998; Laba, 2012; Nyamador et *al.*, 2010). Elle est utilisée pour la fièvre, morsure de serpent et pour le traitement des rhumatismes (Kpoviessi et *al.*, 2013). Il s'agit d'un antispasmodique rénal efficace et diurétique (Gazal et *al.*, 2016). L'extraits aqueux et éthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* induisent un effet anti- stress et anti-nefrotoxique (Hakkim et *al.*, 2016).

Cependant la signification biologique et pharmacologique de ces huiles essentielles a été développée rapidement dans ces dix dernières années; anti-inflammatoire, anticancéreux, allélopathique radicaux libres (Ganjewala, 2009). Les huiles essentielles formes de cette espèce sont largement utilisées dans les parfums, savons, cosmétiques, détergentes et parfumerie en raison de leur arôme typique de citron et rose (Ganjewala, 2009; Wylock, 1970).

II.2.2.6. Toxicité

La recherche sur la toxicité de *cymbopogon schoenanthus* apparaît négative (Molino, 2005). Elle ne représente pas de toxicité sur les cellules vitales (Hakkim et *al.*, 2016). Cependant cette plante est devenue toxique lorsque.

La dose efficace à mettre en œuvre n'est pas respectée, cas de l'usage incontrôlé; ou bien la plante utilisée est contaminée par une autre plante identifiée ou non identifiée, mais dont la présence est attestée par la nature des contaminants chimiques identifier; par des métaux associés des plantes (arsenic, plomb, mercure, cadmium); ou par des microorganismes (bactéries ou champignons) dangereux, par eux même ou par leur capacité à transformer des constituants de la plante en métabolite toxique (Bruneton, 2007).

DEUXIEME PARTIE

Matériels & méthodes

I. Matériels

I.1. Matériel végétal

I.1.1. Récolte de *Cymbopogon schoenanthus*

La plante utilisée dans ce travail *Cymbopogon schoenanthus*, a été récoltée au Sahara algérien dans la région de Tamanrasset au printemps 2015. La plante a été séchée à l'air libre à l'ombre puis stockée jusqu'à son utilisation. La partie aérienne a été pulvérisée au broyeur pour obtenir une poudre fine.



Figure 09: *Cymbopogon schoenanthus* (photo originale)

I.1.2. La zone d'étude

La wilaya de Tamanrasset est située dans l'extrême sud du pays, dans le centre du Hoggar, à 1400 Km d'altitude. Elle est limitée:

- Au Nord par les wilayas de Ghardaïa et Ouargla,
- A l'Est par la wilaya d'Ilizi,
- A l'Ouest par la wilaya d'Adrar,
- Au Sud par les républiques du Niger et du Mali.

Elle s'étend sur une superficie de 558310Km². Elle se caractérise par de grandes potentialités hydro-agricoles et de mise en valeur des terres surtout au niveau de la région du Tidikelt. Tamanrasset bénéficie d'un climat tempéré et sec, les températures oscillant entre 8° et 35° C (Aniref, 2011).

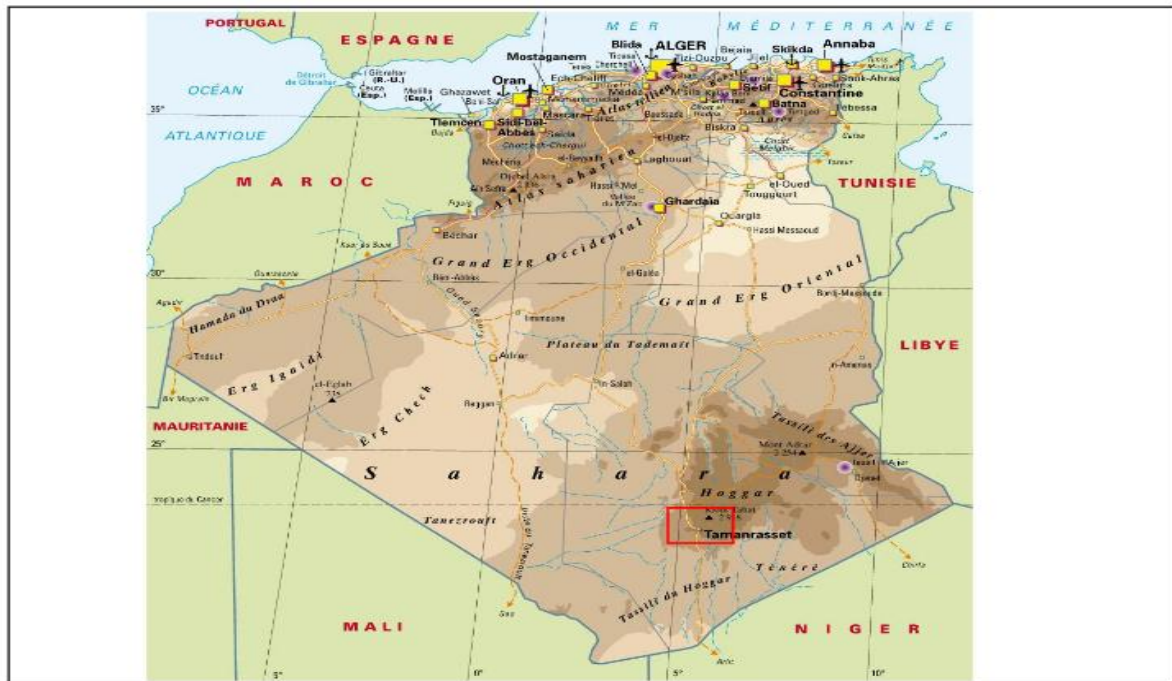


Figure 10: Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset
(Agence Nationale de Développement de l'Investissement, 2013)

I.1.3. Préparation de l'extrait hydroéthanolique

Pour extraire les substances bioactives contenues dans notre plante, nous avons utilisé la méthode de macération par solvant organique. Les poudres des parties aériennes ont été macérées dans l'éthanol 70 % pendant 24h à température ambiante du laboratoire. Nous avons répété cette opération successivement 3 fois à des intervalles de 24 h en renouvelant à chaque fois le solvant dans les proportions indiquées. Après filtration sur papier filtre, le filtrat a été concentré sous pression réduite à la température de 50°C à l'aide d'un évaporateur rotatif, à la fin on a obtenu un extrait brut. Ce dernier a été conservé dans des flacons en verre, propres, stériles et hermétiquement fermés (Amadou, 2004).

I.2. Souches bactériennes testées

Les souches microbiennes que nous avons utilisées pour la recherche de l'activité antibactérienne sont des souches de référence de l'American Type Culture Collection (ATCC) et des souches cliniques disponibles dans notre laboratoire, conservées à 4°C dans des tubes à essais contenant la gélose inclinée.

Les souches microbiennes testées dans notre étude sont des bactéries pathogènes responsables de certaines maladies qui sont des bactéries Gram positif: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Micrococcus luteus* ; des bactéries Gram négatif comme *Escherichia coli* ATCC 25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Velomalala et al., 2013).

❖ ***Staphylococcus aureus* ATCC 25923**

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif qui tendent à se grouper en amas (Chaouche, 2014) irrégulier à la façon d'une grappe de raisin et un germe aérobic-anaérobic facultatif (Avril, 2000), doit être cultivé facilement sur les milieux usuels et aussi sur des milieux riches en NaCl et son non d'espèce à l'aspect pigmenté de ses colonies. La bactérie est très répandue chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. Il développe rapidement des résistances aux antibiotiques et les souches hospitalières ne sont souvent sensibles qu'aux glycopeptides (Nauciel et al., 2005).

❖ ***Micrococcus luteus***

Micrococcus luteus est une bactérie du genre *Micrococcus* à Gram positif typique mesurant 0,9 à 1,8 µm de diamètre (Kocur et al., 1972). Elles sont retrouvées dans l'environnement, Leur pouvoir pathogène est très faible souvent considérées contaminants (Bolatito et Ibiyemi, 2011).

❖ ***Escherichia coli* ATCC 25922**

Escherichia coli c'est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif (Nauciel et al., 2005). Elle est un habitant normal de l'intestin des humains et des animaux à sang chaud. Cette bactérie joue un rôle utile dans l'intestin en participant, à la synthèse de vitamines. Cependant, certaines souches particulières d'*E. coli* présentent un pouvoir pathogène important (Kaper, 2004).

❖ ***Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853**

Pseudomonas aeruginosa s'agit d'un bacille à Gram négatif non sporulant environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides (Faure et al., 2008). Elle fait partie de la flore de transit de l'homme, nous le trouvons dans le tube digestif. Elle peut provoquer des infections, parfois sévères chez les sujets dont les défenses sont amoindries. Elle peut provoquer des infections urinaires. Responsable d'infections cutanées (impétigo, furoncles...etc.) (Mehani, 2015).

I.3. Matériel animal

Notre étude a été réalisée sur vingt-quatre (24) rats femelles de type *Wistar Albinos* pesant entre 203g et 269g au début de l'expérimentation. Ces animaux amenés de l'institut Pasteur d'Alger, et élevés à l'animalerie au niveau de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université d'El-Oued.

Dans des conditions environnemental standard: température 18C°, et l'humidité 64.5 % et un cycle de lumière 12h/24h). Les rats ont un accès libre à l'eau et à la nourriture.

II. Méthodes

II.1. Méthode de calcul du rendement de l'extrait hydroéthanolique

Le rendement d'une extraction est calculé par le rapport entre la masse de l'extrait et la masse de la matière première végétale traitée. Le rendement exprimé en pourcentage est déterminé par la formule suivante :

$$R = \left[\frac{M E}{M V S} \right] \times 100$$

R : Rendement de l'extraction en %

M E : masse de l'extrait en (g)

M VS : masse de matière végétale séchée et laminé en (g) (Boukhatem et *al*, 2010).

II.2. Réactions des caractérisations

Les tests préliminaires (screening) sont des tests qualitatifs qui permettent de caractériser les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal. Ce sont des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques (Evans, 2009).

Les différents métabolites recherchés au cours de ce travail sont les alcaloïdes, les polyphénol, les tannins, les flavonoïdes, les polyterpènes, les stérols, les saponosides, les stéroïdes et sucres réducteurs.

II.2.1. Caractérisation des alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été caractérisés par le réactif de Dragendorff (solution aqueuse de l'iodo-bismuthate de potassium). 1ml d'extrait végétal hydroéthanolique est additionné d'une goutte de HCl concentré, la solution obtenue est ajoutée 2 goutte de réactif de Dragendorff. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration brun-rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes (Agnero et *al.*, 2016).

II.2.2. Caractérisation des polyphénols

Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (Boubekri, 2014). A 2 ml d'extrait végétal, on ajoute une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique 2%. L'apparition d'une coloration bleue-noirâtre ou verte plus ou moins foncée signe la présence de dérivés polyphénoliques (Bagre et *al.*, 2007).

✓ Tannins

Dans un tube à essai, introduire 5ml d'extrait à analyser et ajouter 1ml d'une solution aqueuse de FeCl_3 à 2%. Après agitation et au bout de quelques minutes, la réaction avec le chlorure ferrique développe une coloration verdâtre qui indique la présence des tanins catéchiques ou bleu-noirâtre qui révèle l'existence des tannins galliques (Alilou, 2012; Sounta Yéo et *al.*, 2014).

✓ Flavonoïdes

Pour mettre en évidence les flavonoïdes, la réaction dite à "la cyanidine" ou (réaction de Shibata) a été utilisée. 2mL de chaque extrait a été repris dans 5mL d'alcool chlorhydrique (4ml EtOH + 1ml HCl concentré). En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, l'apparition d'une coloration rose-orange (flavones) ou rose-violacée (flavanones) révèle la présence de flavonoïdes libres (Badiaga, 2011).

II.2.3. Caractérisation des polyterpènes et des stérols

Pour mettre en évidence les stérols et les polyterpènes, nous avons utilisé le réactif de Liebermann. En effet, cinq (5) ml d'extrait végétal a été ajouté quelques gouttes d'anhydride acétique dans un tube à essai. Puis additionner 0,5 ml d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'une couleur rouge intense indique la présence des terpènes, verte foncée indique la présence des stérols (Bidie et *al.*, 2011).

II.2.4. Caractérisation des saponosides

Pour rechercher les saponosides, nous avons versé, dans un tube à essais, 10 ml de l'extrait aqueux. Le tube était agité pendant 15s puis laissé au repos durant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieure à 1 cm indiquait la présence de saponosides (Koffi et *al.*, 2009).

II.2.5. Caractérisation des stéroïdes

Pour 1ml d'extrait végétal ajouter 0,5ml de solution d'acide acétique, est suivi par 0,5ml de H_2SO_4 concentré. Si la solution ne donne aucune couleur verte cela prouve la présence de stéroïdes non saturés. Dans un 2eme tube, le même volume de H_2SO_4 est ajouté. La présence de la couleur rouge indique la présence des dérivés des stéroïdes (Harborne et *al.*, 1973).

II.2.6. Caractérisation des sucres réducteurs

À 2 ml de l'extrait à analyser, 2 ml de la liqueur de Fehling sont ajoutés, l'ensemble est incubé pendant 8 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des sucres réducteurs (Chekroun, 2015).

II.3. Méthodes d'analyse quantitatives d'extrait

II.3.1. Détermination des teneurs en phénols totaux

✓ **Principe**

La teneur en phénols totaux a été déterminée par la méthode de Folin-ciocalteu (Ladoh et *al.*, 2014). C'est un mélange d'acide phosphotungstène ($H_3PW_{12}O_{40}$) et phosphomolibdène ($H_3PMo_{12}O_{40}$) de couleur jaune. Le principe de la méthode est basé sur l'oxydation des composés phénoliques par ce réactif. Elle entraîne la formation d'un nouveau complexe molybdène-tungstène de couleur bleue (Bentabet- lasgaa, 2014). La lecture a été effectuée par un maximum d'absorption environs 750- 765nm (Bonnaillie et *al.*, 2012).

✓ **Mode opératoire**

1 ml de réactif de Folin (10 fois dilué) est ajouté à 200 μ l d'échantillon ou standard (préparés dans le méthanol) avec des dilutions convenables. Après 4 min, 800 μ l d'une solution de carbonate de sodium (75 mg/ml) sont additionnés au milieu réactionnel (Talbi et *al.*, 2014). Après 30min, le contenu phénolique a été mesuré à 765nm avec spectrophotomètre à transmission moléculaire de type UV- VIS -1240 (Vuorela, 2005).

La concentration des polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique (20 -100 μ g/ml) et elle est exprimée en μ g d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait (μ g EAG/mg d'extrait) (Talbi et *al.*, 2014).

II.3.2. Détermination des teneurs en flavonoïdes totaux

✓ **Principe**

La méthode du trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans l'extrait (Bouزيد et *al.*, 2010; Meddour et *al.*, 2011). Le principe est basé sur l'oxydation des flavonoïdes par ce réactif ($AlCl_3$), ce qui entraîne la formation d'un

complexe jaune-orange qui absorbe à 420 nm. La coloration jaune-orange produite est proportionnelle à la quantité de flavonoïdes présents dans l'extrait testé (Chekroun, 2015).

✓ **Mode opératoire**

Mettre 1ml d'extrait dans un tube à essai; Ajouter 1 ml d'une solution méthanolique de chlorure d'aluminium à 2%; laisser incuber 60 min à température ambiante. Lire les absorbances à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 420nm.

La concentration des flavonoïdes est déduite à partir d'une gamme d'étalonnage établie avec la quercétine (10-200 µg/ml) et est exprimée en microgramme d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait (µg EQ/mg d'extrait) (Kebieche, 2009; Talbi et al., 2014)

II.3.3. Détermination des teneurs en tannins condensés

✓ **Principe**

Le dosage des tannins condensés a été réalisé par la méthode à la vanilline sulfurique (Muanda, 2010; Pélagie et al., 2015). Le principe de ce dosage est basé sur la fixation du groupe aldéhydique de la vanilline sur le carbone en position 6 du cycle A de la catéchine pour former un complexe chromophore de couleur rouge (Virginie et al., 2015).

✓ **Mode opératoire**

Un volume de 50 µl de l'extrait brut est ajouté à 1500 µl de la solution vanilline/méthanol (4 %, m/v), puis mélangé à l'aide d'un vortex. Ensuite, 750 µl de l'acide chlorhydrique concentré (HCl) est additionné et laissé réagir à la température ambiante pendant 20 min. L'absorbance à 550 nm est mesurée contre un blanc (Belyagoubi, 2011).

La concentration des tannins est estimée en microgramme équivalent de catéchine par milligramme du poids de la matière sèche (µg EC)/mg d'extrait) à partir de la courbe d'étalonnage (Belyagoubi, 2011).

II.4. Etude des activités biologiques de *Cymbopogon schoenanthus* in vitro

II.4.1. Détermination de l'activité antioxydante

Les antioxydants sont des molécules qui, lorsqu'elles sont présentes à faibles concentrations par rapport aux substrats oxydables, retardent ou stoppent le processus d'oxydation. Ces antioxydants peuvent agir selon deux mécanismes majeurs, par transfert d'atome d'hydrogène ou par transfert d'électron. L'activité antioxydante des molécules peut être évaluée *in vivo* comme *in vitro* (Chekroun, 2015)

Dans notre étude, la mise en évidence de l'activité antioxydante *in vitro* de nos extraits a été réalisée par trois techniques chimiques à savoir: test de phosphomolybdate (PM), le piégeage du radical libre DPPH[•] et la réduction du fer.

II.4.1.1. Test de phosphomolybdate (PM)

✓ Principe

La capacité antioxydante totale (TAC) de l'extrait est évaluée par la méthode de phosphomolybdène de Prieto et *al* (1999). Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} en molybdène Mo (V) MoO_4^{2+} en présence de l'extrait peut former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide.

✓ Mode opératoire

Un volume de 1 ml de différentes concentrations d'extrait méthanolique est mélangé avec 1 ml de solution de molybdate. Les tubes sont vissés et incubés dans un bain marie à une température de 95°C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions est mesurée à 695 nm contre le blanc qui contient 1 ml de la solution du réactif et 1 ml du méthanol et il est incubé dans les mêmes conditions que l'échantillon (Belyagoubi, 2011).

La capacité antioxydante totale est exprimée microgramme (μg) équivalents d'acide ascorbique par milligramme (mg) de la matière sèche (μg EAA/ mg MS). Les expériences sont répétées 3 fois (Belyagoubi, 2011).

II.4.1.2. Test de piégeage du radical libre DPPH

✓ Principe

Le composé chimique 2,2- diphenyl -1-picrylhydrazyle (DPPH $\cdot$) possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères et restent dans leur forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque aussi la couleur bleue violette bien caractéristique de la solution de DPPH $\cdot$. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration bleue due à une recombinaison des radicaux DPPH $\cdot$, mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm (Makhloufi, 2010). En présence des piégeurs de radicaux libres, le DPPH $\cdot$ de couleur violette se réduit en 2,2 diphenyl -1- picryl hydrazine de couleur jaune (Meddour et *al.*, 2011). Les réactions ont lieu à température ambiante et en milieu méthanolique, qui permet une bonne solubilisation de la plupart des antioxydants. Ce test est très utilisé, car il est rapide, facile et non coûteux (Boubekri, 2014).

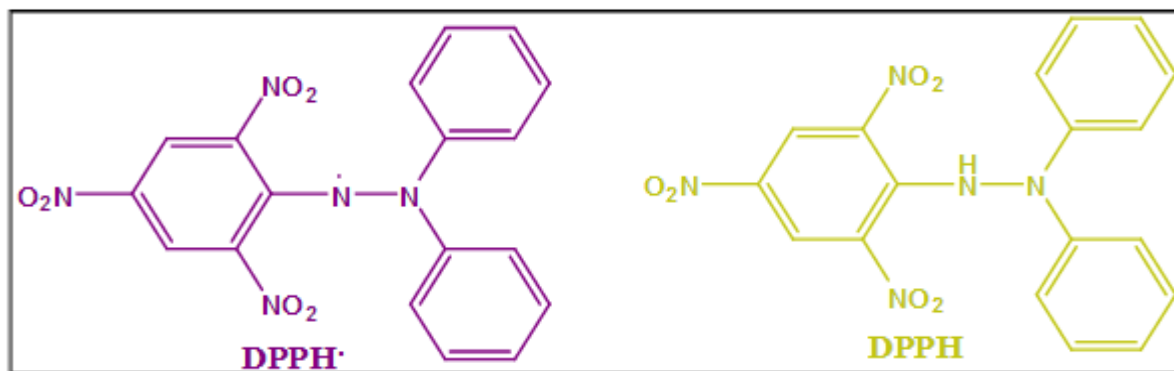


Figure 11: Structure 1,1-DiPhényl-2-Picryl-Hydrazyl et 1,1-DiPhényl-2-Picryl-Hydrazine (Labeled, 2016)

✓ Mode opératoire

Un volume de 50 µl de différentes concentrations d'extrait est ajouté à 1 ml de la solution méthanolique du DPPH• 0.01 mmol/l fraîchement préparée (Belyagoubi, 2011). Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 50µl de méthanol avec 1ml de la solution méthanolique de DPPH•. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc à 517nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard; l'acide ascorbique à différentes concentrations, dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons, le test est répété 3fois (Talbi et *al.*, 2015).

Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH est calculé selon l'équation suivante:
%d'activité antiradicalaire = [(Abs contrôle – Abs échantillon) / Abs contrôle] x 100.

IC₅₀ est la concentration nécessaire pour réduire la concentration initiale du DPPH• à 50% (Ladoh et *al.*, 2014).

II.4.1.3. Test du pouvoir réducteur du fer

✓ Principe

Le test de pouvoir réducteur du fer (Ferric reducing antioxidant power, FRAP) est un test simple, rapide et reproductible (Bursal et Köksal, 2011; Li et *al.*, 2008). L'évaluation FRAP est basée sur la réduction de l'ion ferrique (Fe³⁺) en ion ferreux (Fe²⁺) par un composé antioxydant. Pour cette méthode, l'ion ferrique est complexé à la 2, 4,6-tri (2-pyridyl)-1,2,5-triazine (TPTZ) par la suite de la réduction du fer, le complexe devient coloré (figure 12). Le pouvoir antioxydant est déterminé par une simple mesure de l'absorbance à 595 nm (Nadal, 2009).

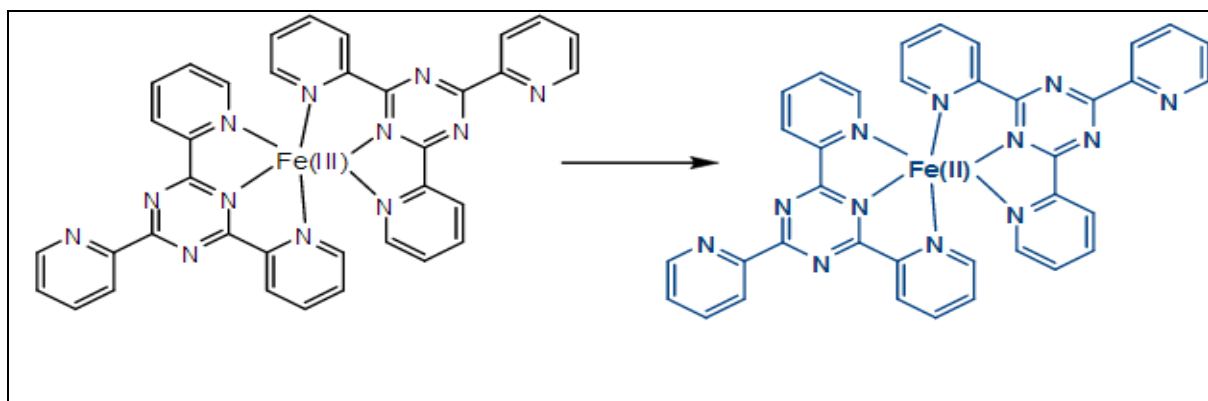


Figure 12: Réaction du test FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

(Nadal, 2009)

✓ Mode opératoire

Un volume de 50 µl d'extrait à différentes concentrations est mélangé avec 1,5 ml de réactif de FRAP fraîchement préparé ensuite mesure l'absorbance après 5 mn d'incubation à l'obscurité à 593 nm contre un blanc de réactif (Ladoh et *al.*, 2014).

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard comparatif, à différentes concentrations, le test est répété 3 fois, en microgramme (µg) équivalents d'acide ascorbique par milligramme de la matière sèche (µg EAA/ mg MS).

II.4.2. Détermination de l'activité antimicrobienne

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité d'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* contre les bactéries pathogènes testées. Le test se déroule en 3 jours successifs:

a- Premier jour

❖ Réisolement des colonies

Les souches conservées sur la gélose nutritive ont étéensemencées sur milieu de culture Muller Hinton. La méthode par stries a été utilisée pour le repiquage. Les milieux de culture ont été incubés à l'étuve à 37 ° C pendant 24 h (Eyang- Esseng, 2007).

b- Deuxième jour:

❖ Préparation des solutions

Le macéré hydroéthanolique a été dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à raison de (1mg/ml).

❖ Imprégnation des disques

Les disques stériles pour antibiogramme (préalablement autoclavés) ont été imprégnés de 20 µl de la solution d'essai préparée. Les disques ont été placés par la suite dans des boîtes de Pétri (Amadou, 2006).

❖ **Préparation de la suspension bactérienne**

Les suspensions bactériennes ont été préparées dans des tubes de solution d'eau physiologique stérile à 0.9 % (Eyang- Esseng, 2007).

❖ **Mise en test**

La suspension bactérienne préparée a été ensemencée uniformément selon la méthode de Kirby-Bauer dans une boîte de Pétri contenant le milieu Mueller Hinton (GMH) de 4 mm d'épaisseur. La boîte est laissée à la température ambiante pendant 1 min afin que les germes puissent bien adhérer à la surface de la gélose. L'excès de suspension bactérienne est éliminé par aspiration avec une pipette Pasteur, puis la boîte est séchée à l'étuve à 37°C pendant 15 min. Chacune des boîtes a reçu 5 disques déposés à la surface du milieu ensemencé, à l'aide d'une pince fine. Un antibiotique comme contrôle positif (gentamicine) a été testé dans les mêmes conditions. La préparation est incubée à 37°C pendant 24 h. Chaque test est effectué en 2 exemplaires (Velomalala et *al.*, 2013).

c- Troisième jour:

Après 18 – 24 heures d'incubation, les diamètres des zones d'inhibition autour de chaque disque ont été mesurés en vue d'apprécier l'activité inhibitrice d'extrait et de l'antibiotique testé (Caesar, 2007).

II.5. Etude des activités biologiques de *Cymbopogon schoenanthus* in vivo

II.5.1. Traitement des animaux

Après la période d'adaptation, les rates femelle étaient réparties en six groupes de quatre rates chacun (groupe) était traité pendant 08 jours comme suivant:

Groupe₀₁(T): Rates saines témoins ont reçu seulement l'eau physiologique 0.9% NaCl par voie orale

Groupe₀₂(EX₃₀₀): Rates ont reçu 300mg/kg/jour de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* par voie orale.

Groupe₀₃(GM): Rates malade témoin ont reçu l'eau physiologique 0.9% NaCl par voie orale concomitante à l'injection intrapéritonéale (ip) de gentamicine 80 mg / kg/ jour (Poormoosavi et *al* 2010).

Groupe₀₄(GM+EX₁₀₀): Rates ont reçu 100 mg/Kg/jour d'extrait hydroéthanolique *Cymbopogon schoenanthus* par voie orale, concomitante à l'injection intrapéritonéale (ip) de gentamicine à la même dose que le groupe 03.

Groupe₀₅ (GM+EX₃₀₀): Rates ont reçu 300 mg/Kg/jour d'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* par voie orale, concomitante à l'injection intrapéritonéale (ip) de gentamicine à la même dose que le groupe 03.

Groupe₀₆ (GM+Vite): Rates ont reçu 200 mg/kg/jour de vitamine C par voie orale, concomitante à l'injection intrapéritonéale (ip) de gentamicine à la même dose que le groupe 03 (Jumana et al 2011).

L'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* administré avant l'injection de gentamicine pendant 8 jours. L'administration de l'extrait est réalisée par gavage à l'aide d'une sonde rigide à bout olivaire.

Les animaux ont été pesés pour suivre l'évolution de leur poids. Pendant cette période d'observation, on note les troubles symptomatiques.

II.5.2. Sacrifice et prélèvement du sang et des organes

Les rates sont anesthésiées par chloroforme (94%) après 16 h de jeûne et sont sacrifiées (par décapitation). Au moment du sacrifice, le sang est collecté sur des tubes secs pour les analyses biochimiques. Après centrifugation à 3000 tours/minute pendant 15 minutes le sérum obtenu est récupéré puis conservé à -20°C jusqu'au moment des analyses biochimiques (glycémie, urée, acide urique, créatinine, protéines totales, albumine, ionogramme).

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

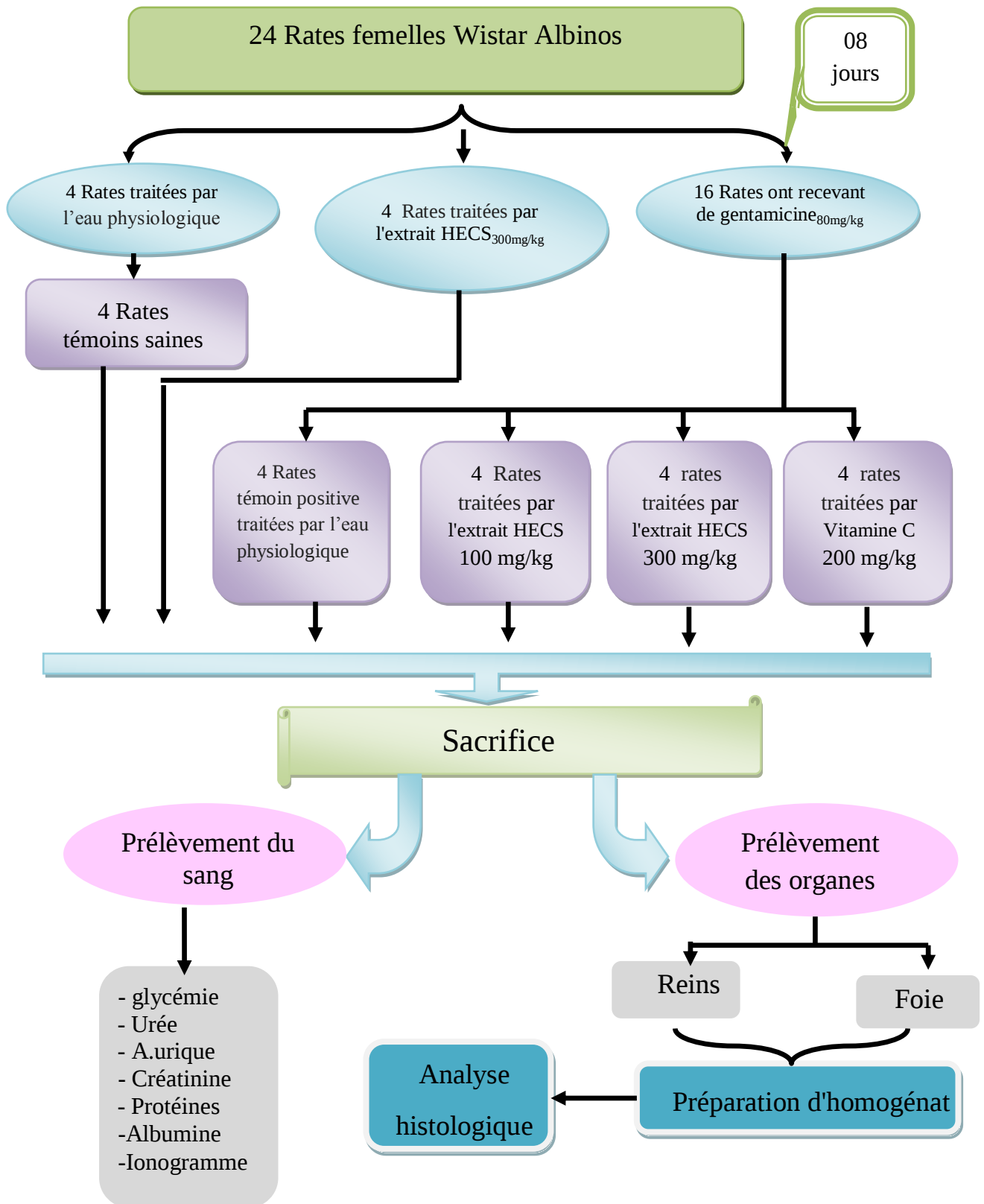


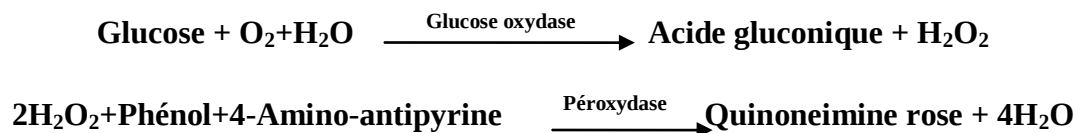
Figure 13: Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude

II.5.3. Méthode de dosage des paramètres biochimiques sériques

II.5.3.1. Dosage de la glycémie sérique

✓ Principe

Dans notre étude, la détermination enzymatique du glucose sanguin est exprimée selon les réactions suivantes :

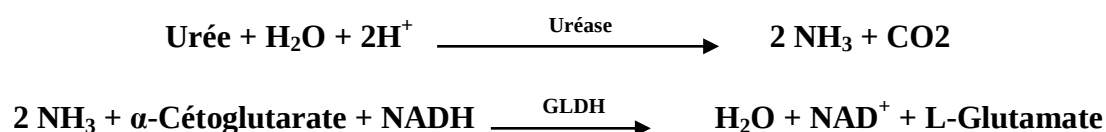


L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon est mesurée à 500 nm (Trinder, 1969).

II.5.3.2. Dosage de l'urée sérique

✓ Principe

Dans notre étude, l'urée sérique a été déterminée suivant une méthode colorimétrique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de l'urée sérique. L'uréase catalyse l'hémostase de l'urée présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). L'ammoniac formé est incorporé à l' α -cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD^+ :



La diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 340 nm (Kaplan, 1984).

II.5.3.3. Dosage de la créatinine sérique

✓ Principe

Dans notre étude, la créatinine a été déterminée suivant une méthode cinétique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de créatinine sérique. Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intervalle du temps choisi pour les lectures permet d'éliminer une grande partie des interférences connue pour la

méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 490 nm (Murray *et al.*, 1984).

II.5.3.4. Dosage de l'acide urique sérique

✓ Principe

Dans notre étude, l'acide urique sérique a été déterminé suivant une méthode enzymatique colorimétrique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de l'acide urique sérique (Schultz., 1984). L'acide urique est oxydé par l'uricase à l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène ($2\text{H}_2\text{O}_2$) qui est en présence de la peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Diclorophénol sulphonate (DCPS) forme un composé rosacé:



L'intensité de quinonaimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé, l'absorption est mesurée à 520 nm (Sekli-belaidi, 2011).

II.5.3.5. Dosage des protéines totales sériques

✓ Principe

Dans notre étude, les protéines totales ont été déterminées suivant une méthode colorimétrique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de protéine totale (Tietz et Amerson, 1995). Les ions cuivriques, dans un milieu alcalin, interagissent avec les liaisons peptidiques des protéines formant un complexe bleu violet (c'est la réaction désignée par le terme de biuret). Du tartrate est ajouté comme stabilisant alors que de l'iodure sert à empêcher l'auto-réduction du complexe cuivre alcalin (Beckman-Coulter, 2007).

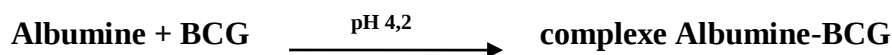


La coloration qui apparaît est proportionnelle à la concentration de protéines et est mesurée à 540 nm (Thermo, 2012; Spinreac, 2015).

II.5.3.6. Dosage d'albumine

✓ Principe

Le kit albumine permet le dosage colorimétrique de l'albumine dans le sérum et le plasma. A pH 4,2, l'albumine se combine au vert de bromocrésol (Bromo Cresol Green = BCG), à ce pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté.



L'intensité de la coloration du complexe est proportionnelle à la quantité d'albumine présente dans l'échantillon testé (Doumas, 1971; Gendler, 1984).

II.5.3.7. Dosage d'ionogramme sanguin

L'ionogramme sanguin est le dosage des principaux électrolytes du plasma: cations (sodium, potassium, calcium et magnésium) et anions (chlore, bicarbonates et phosphates). La technique utilise une électrode sélective aux ions (ISE), spécifique de l'électrolyte dosé (mesure de la différence de potentiel créée par la solution contenant les ions de référence) (OCP, 2008).

II.5.4. Méthode du dosage des paramètres du stress oxydatif

II.5.4.1. Préparation de l'homogénats des organes

Un gramme de tissu (foie, reins) de chaque rat des différents groupes étudiés, a été broyée et homogénéisé dans le TBS. L'homogénat obtenu est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 15 minutes pour éliminer les débris cellulaires. Le surnageant obtenu est conservés à -20° C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

II.5.4.2. Méthode du dosage des protéines tissulaires

✓ Principe

Le dosage de protéines tissulaires a été déterminé suivant la méthode de Bradford (1976) qui utilise le bleu de Coomassie G250 comme réactif qui est réagi avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. L'apparition de cette couleur reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines. L'absorption est mesurée à 595 nm.

✓ **Mode opératoire**

- Prélever 0,1 ml de l'homogénat.
- Ajouter 5 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min pour la stabilisation de la couleur.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc.

La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA) (0,2- 1 mg/ml) réalisée dans les mêmes conditions.

II.5.4.3. Méthode du dosage des malondialdéhyde (MDA) tissulaires

✓ **Principe**

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique (TBA). La réaction entraîne la formation d'un complexe de couleur rose entre deux molécules d'acide thiobarbiturique qui peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 532nm (Yagi., 1976).

✓ **Mode opératoire**

Prélever 100µl d'échantillon (homogénat) et 400µl de réactif TBA dans les tubes à essai en verre et à vis et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain marie à 100°C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Après centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

La concentration des substances réactives d'acide thiobarbiturique (TBARS) a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($\epsilon = 1.53 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimés en µmol/l.

$$\text{MDA } (\mu\text{mol/mg de protéine}) = (\text{Do échantillon} / 1,53 \times 10^5) / \text{mg de protéine.}$$

II.5.4.4. Méthode du dosage de glutathion réduit (GSH)

✓ **Principe**

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique qui repose sur les propriétés réductrices des groupements thiols (SH). En présence des groupements SH de l'échantillon, le pont disulfure (SS) contenu dans le réactif d'ELLMAN ou DTNB (5-5' dithionitrobenzoic acid) va être réduit et donner des dérivés thiols aromatiques

colorés [TNB: thionitro benzoïque]. Le TNB à pH (8-9) alcalin, présente une absorbance à 412 nm (Méthode d'Ellman, 1959).

✓ **Mode opératoire**

Mélanger avec l'agitateur 0.8 ml de la solution homogène et 0.2ml de l'acide salicylique (0.25%) et laisser 15 minutes dans le réfrigérateur puis centrifuger à 1000 t/min pendant 5 minutes. Puis, prélever 0.5ml de surnagent, ajouter le 1ml de solution tampon tris avec NaCl. Mélanger et ajouter 0,025 ml de DTNB à 0.01mol (dissous dans le méthanol absolu). Laisser le mélange 5min de température de chambre puis lire l'absorbance avec spectrophotomètre d'absorption moléculaire à 412 nm contre le blanc (l'eau distillée).

La concentration du GSH exprimée en nano moles par milligramme de Protéines (nmol/mg prot) selon la formule suivante :

$$\text{GSH (nM/mg de prot)} = \frac{(\text{Do} \times 1 \times 1.525) \times d}{13133 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg de prot}}$$

GSH: concentration de glutathion.

DO: la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

1: volume de mélange de protéine.

1.525ml: volume total de mélange.

13133: constante d'absorption des groupes SH à 412 nm.

0.8ml: volume de solution homogène sans protéine existe dans 1ml.

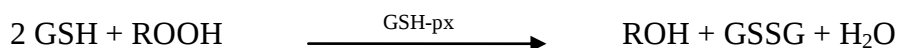
0.5ml: volume de solution surnagent.

d: facteur de dilution.

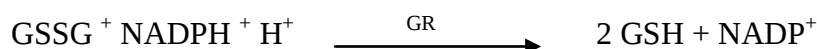
II.5.4.5. Méthode du dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)

✓ **Principe**

En présence de glutathion réduit (GSH), la glutathion peroxydase réduit un hydroperoxyde (ROOH), tandis que le GSH est oxydé en glutathion disulfure (GSSG).



La vitesse d'oxydation du GSH est mesuré en suivant la décroissance du NADPH consommé pour la réduction du GSSG par la glutathion réductase en excès (GR)



✓ **Mode opératoire**

Nous avons procédé aux étapes suivantes:

- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant);
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1mM);
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS;

- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min;
- Ajouter 0.2ml de H₂O₂ pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes;
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction;
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes;
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes;
- Prélever 0.48 ml du surnageant;
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS;
- Ajouter 0.32 ml de DTNB;
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc.

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante:

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg de prot}) = \frac{[(\text{Do échantillon} - \text{Do étalon}) \times 0.04] \times 5/\text{mg de prot}}{\text{Do étalon}}$$

DO échantillon: Densité optique de l'échantillon.

DO étalon: Densité optique de l'étalon.

0.04: Concentration de substrat (GSH).

II.5.4.6. Méthode du dosage de l'activité enzymatique du catalase

✓ Principe

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de décomposition du peroxyde d'hydrogène. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de H₂O₂ à 560 nm en fonction du temps (Méthode d'Aebi, 1974).

✓ Mode opératoire

Dans des tubes à essais on mélange 1ml de tampon phosphate (KH₂PO₄), 0.975 ml de H₂O₂ fraîchement préparé et de 0.025 ml de la source d'enzyme (homogénat). L'absorbance est lue à 560nm chaque minute pendant 2 minutes L'activité de la catalase est exprimée en UI/min/ g, selon la formule suivant:

$$\text{UI/g} = (2.3033/T) \times (\log A1/A2) / \text{g de protéine.}$$

A1 : Absorbance à la première minute.

A2 : Absorbance à la deuxième minute.

T : Intervalle de temps en minute.

II.5.5. Technique histologique

La technique utilisée est celle décrite par (Houlot ,1984) qui comporte les étapes suivantes:

✓ Fixation des échantillons

La fixation des échantillons (fragment de rein) dans le formole, puis mise de ces échantillons tissulaires dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides et sont coupés à l'aide de couteaux tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm² et une épaisseur de 1.5mm.

✓ Déshydratation

Les échantillons sont ensuite déshydratés à l'aide d'un appareil automatique pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 80%, 90% et 100%).

✓ Inclusion et réalisation des blocs

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, vient alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion ».

Les blocs de paraffine sont préalablement taillés avant de subir des coupes au microtome de 4 à 5 µm. Les rubans de paraffine obtenus sont étalés sur des lames porte-objet, puis dépliés et fixés par une eau gélatineuse chauffée à 40°C. Les lames sont ensuite séchées dans une étuve à 100 °C pendant 1 heure.

✓ Coloration

Pour la coloration, la technique utilisée est celle à l'Hématoxyline-Eosine ou (Hématéine-Eosine); qui nécessite la présence de l'alcool acide (100 ml d'alcool éthylique à 70% + 50 ml d'acide HCl), eau ammoniacale (100 ml d'eau distillée + 2 ml ammoniacale) et solution d'eosine (100ml Eosine solution aqueuse à 3%, 125 ml alcool éthylique à 95%, 375 ml d'eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique). La coloration suit les étapes suivantes: Déparaffinage et hydratation des lames à l'eau du robinet puis rinçage à l'eau distillée. Puis sont misent dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleu violacée

les structures basophiles (noyaux). Les lames sont plongées dans l'alcool acide (1 à 2 plongées); ensuite dans un bain d'eau du robinet avec vérification de la différenciation au microscope. Misent dans un bain d'eau ammoniacale, puis dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

✓ **Observation au microscope**

Les préparations ont ensuite été séchées puis observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo.

II.6. Etude statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le test T student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types pour 24 rats. $n=4$. Alors, on utilise des logiciels MINITAB (version 2013) et EXCEL (version 2010) qui nous aide pour faire ce travail.

TROISIEME PARTIE :

Résultats & discussions

I. Résultats

I.1. Extraction des polyphénols de *Cymbopogon schoenanthus*

I.1.1. Le rendement de l'extrait hydroéthanolique

Pour obtenir l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus*, une macération dans un mélange hydroéthanolique a été faite. Le rendement en extrait brut de cette plante et les caractéristiques organoleptiques sont représentées dans le tableau ci-dessous:

Tableau 03: Rendement et caractéristiques organoleptiques de l'extrait hydroéthanolique

	Rendement en extrait sec (%)	Couleur	Aspect
L'extrait hydroéthanolique <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	6.85± 0.54	Marron foncée	Pâteux

Cet extrait a donné un aspect pâteux de couleur marron foncée.

I.1.2. Tests phytochimiques

Les tests chimiques réalisés sur l'extrait brut montrent la présence de plusieurs familles de composés tels que polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes, mais particulièrement les polyterpènes, les stéroïdes et les sucres réducteurs. Par contre on note l'absence des stérols et saponosides. La détection de ces composés est basée sur des essais de solubilités des constituants, des réactions de précipitation et de turbidité, un changement de couleur spécifique. Les résultats de ces tests sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 04: Résultats des tests phytochimiques

Les composés	Les réactifs	Existence dans la plante
Alcaloïdes	Dragendorff	+
Polyphénols	FeCl ₃	+
Tanins	FeCl ₃	+
Flavonoïdes	HCl	+
Polyterpènes	Liebermann	++
Stérols	Liebermann	-
Saponosides	Test de mousse	-
Stéroïdes	H ₂ SO ₄	++
Sucres réducteurs	Liqueur de Fehling	++

(+) présence, (++) abondant, (-) absence

I.1.3. Teneurs en phénols totaux, flavonoïdes et tannins

Le dosage des polyphénols totaux, en équivalent d'acide gallique, de l'extrait obtenu a été estimé par la méthode de Folin-Ciocalteu. Pour cela, une courbe d'étalonnage a été tracée avec l'acide gallique à des différentes concentrations; la mesure de la densité optique pour l'extrait a été réalisée à 750 nm. La quantité de polyphénol correspondante a été rapportée en équivalent d'un microgramme de l'étalon utilisé et déterminées par l'équation $y=ax +b$.

Parallèlement les analyses quantitatives, des tannins galliques et des flavonoïdes sont déterminées à partir des équations de régression linéaire de la courbe d'étalonnage exprimées successivement en μg équivalent de catéchine et μg et μg équivalent de quercétine par mg de la matière sèche. Le tableau 05 résume les résultats obtenus des teneurs en phénols totaux, tannins et flavonoïdes de l'extrait brut hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*.

Tableau 05: Teneurs en phénols totaux, tannins et flavonoïdes de *Cymbopogon schoenanthus*

Extrait hydroéthanolique	Phénols totaux ($\mu\text{gEAG}/\text{mg MS}$) ^a	Flavonoïdes ($\mu\text{gEQ}/\text{MS}$) ^b	Tannins Condensés ($\mu\text{gEC}/\text{mg MS}$) ^c
<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	29,387 $\pm$ 2,209	8,84 $\pm$ 0,317	3,907 $\pm$ 0,140

^a μg équivalent d'acide gallique/ mg de la matière sèche. ^b μg équivalent de quercétine/mg de la matière sèche, ^c μg équivalent de catéchine/mg de la matière sèche.

I.2. Evaluation de l'activité biologique de *Cymbopogon schoenanthus* in vitro

I.2.1. Evaluation de l'activité antioxydante

La mise en évidence du pouvoir antioxydant de l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* a été réalisée par trois techniques chimiques (test de phosphomolybdate, le piégeage du radical libre DPPH', la réduction de fer).

I.2.1.1. La méthode de phosphomolybdate (PM)

L'analyse par la méthode de phosphomolybdate est un essai direct qu'on emploie principalement pour mesurer la possibilité et la puissance des antioxydants non enzymatique (Halmi, 2014).

Le résultat montre que la capacité antioxydante par le phosphomolybdate de notre extrait possède une capacité antioxydante importante de l'ordre de $342,95 \pm 0,96$ en microgramme (μg) équivalents d'acide ascorbique par milligramme (mg) de la matière sèche ($\mu\text{gEAA}/\text{mgMS}$).

I.2.1.2. Piégeage du radical libre DPPH[•]

L'inhibition du DPPH[•] radicalaire a été évaluée pour l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* en prenant l'acide ascorbique comme standard. Les résultats sont illustrés dans le tableau 06, une valeur faible d'IC₅₀ indique une activité antioxydante forte (Ladoh et al., 2014).

Tableau 06: Valeur d'inhibition radicale DPPH

	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	Acide ascorbique
IC ₅₀ (µg/ml)	113,383 ±3,17	11,19± 1,15

A partir des résultats, on remarque que l'activité antioxydante de l'extrait *Cymbopogon schoenanthus* a été plus faible que celle d'acide ascorbique, leurs IC₅₀ sont respectivement : 113,383 ±3,17 µg /ml; 11,19± 1,15µg /ml.

I.2.1.3. Réduction du fer

En présence d'extrait de la plante le fer ferrique Fe³⁺ a été réduit à la forme ferreux Fe²⁺. Par conséquent, Fe²⁺ peut être évalué en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu dans le milieu réactionnel à 593 nm.

Le résultat montre que l'activité réductrice du fer de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* est important (81,517± 1,359 microgramme (µg) équivalents d'acide ascorbique par milligramme (mg) de la matière sèche (µg EAA/ mg MS).

I.2.2. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les résultats obtenus du test de sensibilité microbienne de notre extrait contre les souches microbiennes: bactéries Gram positif :(*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus*) et bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) sont regroupées dans le tableau (07).

Les valeurs indiquées sont les mesures du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné d'extrait brut en mm.

Tableau 07: Diamètres des halos d'inhibition (en mm) lors des tests d'antibiogramme sur l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* et l'antibiotique standard (gentamicine)

		Bactéries Gram positif		Bactéries Gram négatif	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Diamètres des zones d'inhibition (en mm)	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	11	8	9	10
	Gentamicine	23	18	20	28

Les résultats révèlent que l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* exerce un effet antibactérien plus ou moins important sur les quatre souches bactériennes testées, mais il est faible par rapport à l'antibiotique standard (gentamicine). Avec une valeur hautement significativement supérieure ($p < 0,01$).

I.3. Effet du traitement par *Cymbopogon schoenanthus* sur les rates atteintes de néphrotoxicité par gentamicine

I.3.1. Étude du poids relatifs des reins

Les reins ont été prélevés et pesés après sacrifice des rates. Les résultats sont représentés dans le tableau (08).

Tableau08 : Poids relatif des reins chez le groupe témoin et les groupes traités pendant 08 jours

Groupes	T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vitc
Poids relatif (%)	0.605±	0.615±	0.760±	0.700±	0.691±	0.681±
des reins (g)	0.029	0.028 ^{NS}	0.017 [*]	0.009 ^a	0.004 ^a	0.008 ^a

Moy ± S.E.M. de 04 rates de chaque groupe.

^{NS} $p > 0.05$; ^{*} $p < 0.05$; ^{**} $p < 0.01$; ^{***} $p < 0.001$ comparaison avec le lot témoin(T).

^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$ comparaison avec le lot de gentamicine(GM).

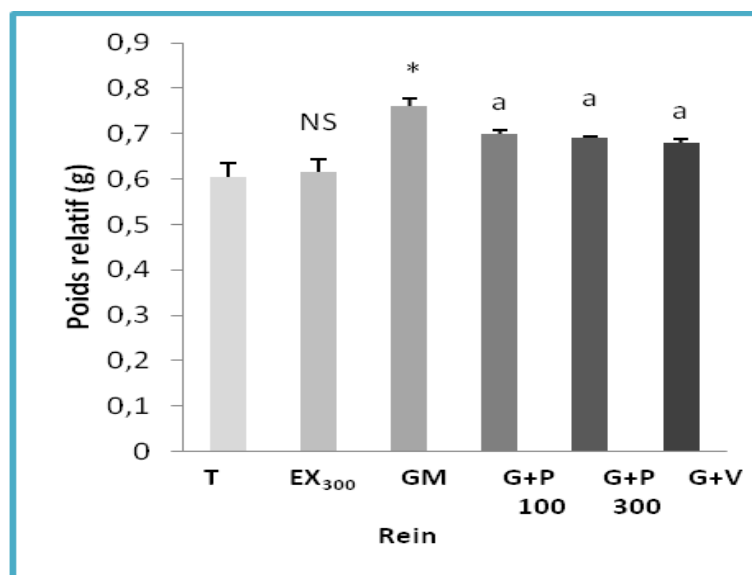


Figure 14: Variation du poids relatif des reins chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours

D'après nos résultats nous observons une augmentation significative ($p < 0.05$) du poids relatif des reins chez le groupe gentamicine (GM) par rapport au groupe témoin (T), et aucune différence significative a été observée chez le groupe (EX₃₀₀) par rapport au groupe (T). Aussi une diminution significative du poids relatif des reins chez les deux groupes traités par l'extrait *Cymbopogon schoenanthus* à la dose 100mg/kg et 300mg/kg et chez le groupe traité par vitamine C par rapport au groupe (GM).

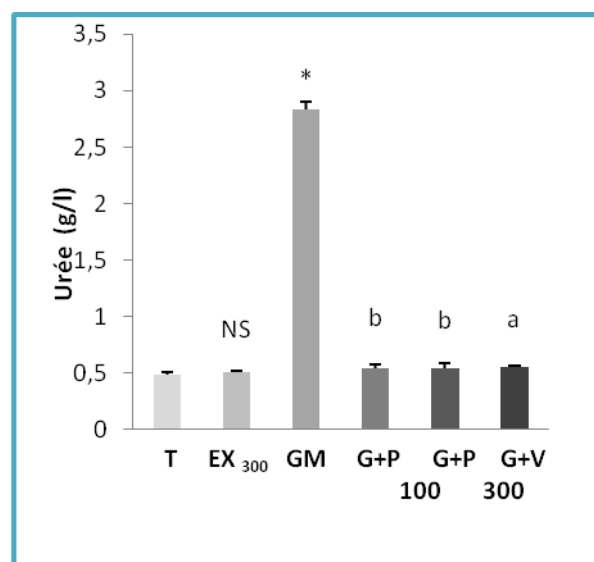
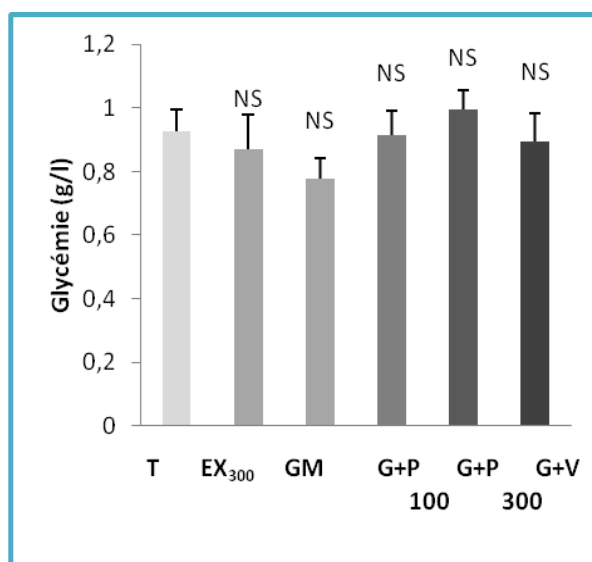
I.3.2. Étude des paramètres biochimiques

Le tableau (09) représente l'influence d'un traitement par l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* sur les taux sériques de glycémie, l'urée, la créatinine et l'acide urique chez des rates atteintes de la néphrotoxicité par la gentamicine administré pendant 08 jours.

Tableau09 : Teneurs sériques en glucose, urée, créatinine, acide urique chez les groupes témoins et les groupes expérimentaux pendant 08 jours

Groupes Paramètres	T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vite
Glycémie (g/l)	0.928± 0.067	0.870± 0.107 ^{NS}	0.778± 0.065 ^{NS}	0.913± 0.076 ^{NS}	0.993± 0.061 ^{NS}	0.852± 0.089 ^{NS}
Urée (g/l)	0.480± 0.020	0.505± 0.015 ^{NS}	2.835± 0.065*	0.535± 0.035 ^b	0.545± 0.035 ^b	0.550± 0.010 ^a
Créatinine (mg/l)	8.280± 0.490	9.397± 0.433 ^{NS}	60.720± 2.430*	10.620± 0.717 ^b	12.090± 1.230 ^b	10.810± 0.760 ^c
Acide urique(mg/l)	21.650± 0.570	20.520± 0.920 ^{NS}	9.275± 0.255*	15.355± 0.265 ^c	15.665± 0.175 ^b	15.465± 0.375 ^a

Moy ± S.E.M. de 04 rates de chaque groupe. *p < 0.05 ; **p < 0.01 ; *** p < 0.001 comparaison avec le lot témoin (T). ^a p < 0.05 ; ^b p < 0.01; ^c p < 0.001 comparaison avec le lot gentamicine (GM).^{NS} p > 0.05.



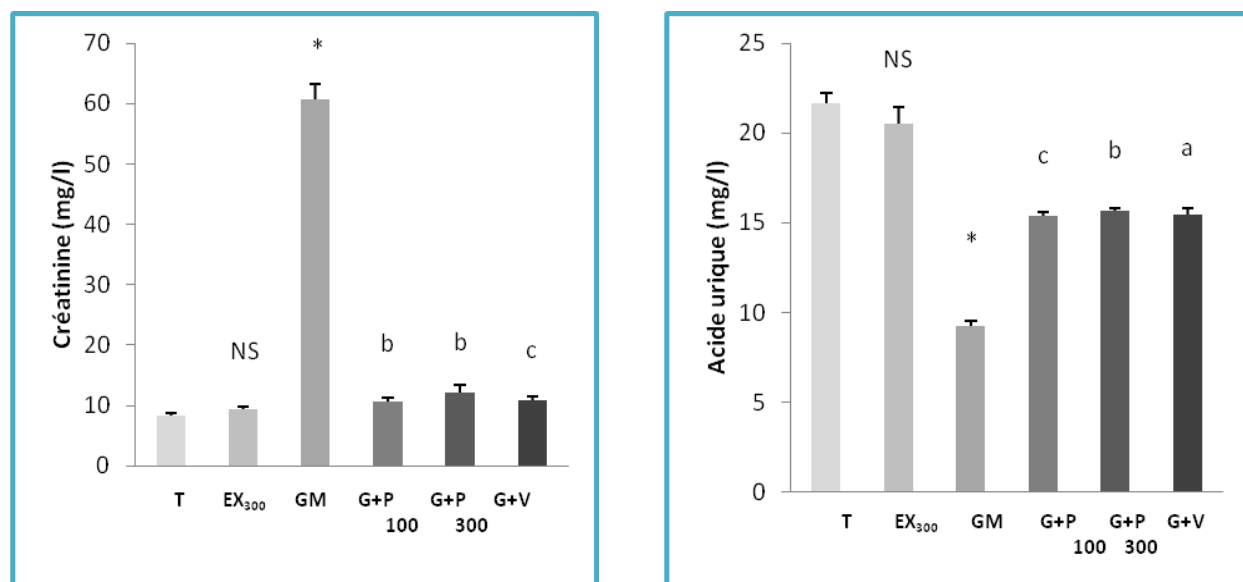


Figure 15: Teneur plasmatique de glycémie, l'urée, créatinine et acide urique,chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours.

Le taux plasmatique de la glycémie ne montre aucune différence significative ($p > 0.05$) chez les groupes (EX₃₀₀) et gentamicine par rapport au groupe témoin,et aussi aucune différence significative n'a été vue pour les autres groupes par rapport aux groupes (T) et (GM).

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'administration journalière de la gentamicine (80 mg / Kg) a provoqué une augmentation significative ($p < 0.05$) dans la concentration de l'urée sérique par rapport au témoin sain (T),et ne montre aucune différence significative d'urée chez le groupe (EX₃₀₀) par rapport au groupe (T), Cependant les deux groupes qui sont traités par l'extrait *Cymbopogon schoenanthus* avec deux doses (100mg/kg, 300mg/kg) ont montré une diminution hautement significative ($p < 0.01$) d'urée par rapport au groupe (GM) et diminution significative d'urée chez le groupe traité par vitamine C (GM+Vitc), et ces groupes ne montrent aucune différence significative par rapport au groupe (T).

D'autre part, La néphrotoxicité induite par la gentamicine se manifeste également par une augmentation significative($p < 0.05$) de la créatinémie du groupe (GM) par rapport au groupe normale (T), et ne montre aucune différence significative de créatinine chez le groupe (EX₃₀₀) par rapport au groupe (T), une diminution hautement significative ($p < 0.01$) de créatinine chez les deux groupes (GM+P₁₀₀, GM+P₃₀₀) par rapport au groupe (GM), et une diminution très hautement significative($p < 0.001$) de créatinine chez le groupe traité par

vitamine C par rapport au groupe gentamicine (GM), et ces groupes traités ne montrent aucune différence significative par rapport au groupe (T).

Par ailleurs le taux plasmatique d'acide urique révèle une diminution significative chez le groupe gentamicine par rapport au groupe normale, et aucune variation significative de la concentration d'acide urique du groupe (EX₃₀₀) comparé au groupe témoin, le traitement des rates par cette plante avec deux doses (100mg/kg, 300mg/kg), et le groupe traité par vitamine C aboutissant à un changement significatif d'acide urique par rapport au groupe gentamicine: une augmentation très hautement significative, une augmentation hautement significative, une augmentation significative respectivement. Par contre aucune variation significative de la concentration d'acide urique de ces groupes traités comparés au groupe témoin.

Le tableau (10) représente l'influence d'un traitement par l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* sur le taux sérique des: protéine totale et albumine chez des rates atteints de la néphrotoxicité par la gentamicine pendant 8 jours.

Tableau 10: Teneurs sériques en protéine totale et albumine chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours.

Groupes Paramètres	T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vite
Protéine totale (g/l)	79.590± 0.410	78.010± 0.830 ^{NS}	63.915± 0.975*	78.840± 1.920 ^a	76.800± 0.800 ^b	76.755± 0.765 ^b
Albumine (g/l)	44.830± 0.820	45.440± 1.320 ^{NS}	31.620± 0.620**	43.110± 1.170 ^a	43.135± 0.885 ^a	44.565± 0.555 ^b

Moy ± S.E.M. de 04 rates de chaque groupe. *p < 0.05 ; **p < 0.01 ; *** p < 0.001 comparaison avec le lot témoin (T). ^a p < 0.05 ; ^b p < 0.01; ^c p < 0.001 comparaison avec le lot gentamicine (GM).^{NS} p > 0.05.

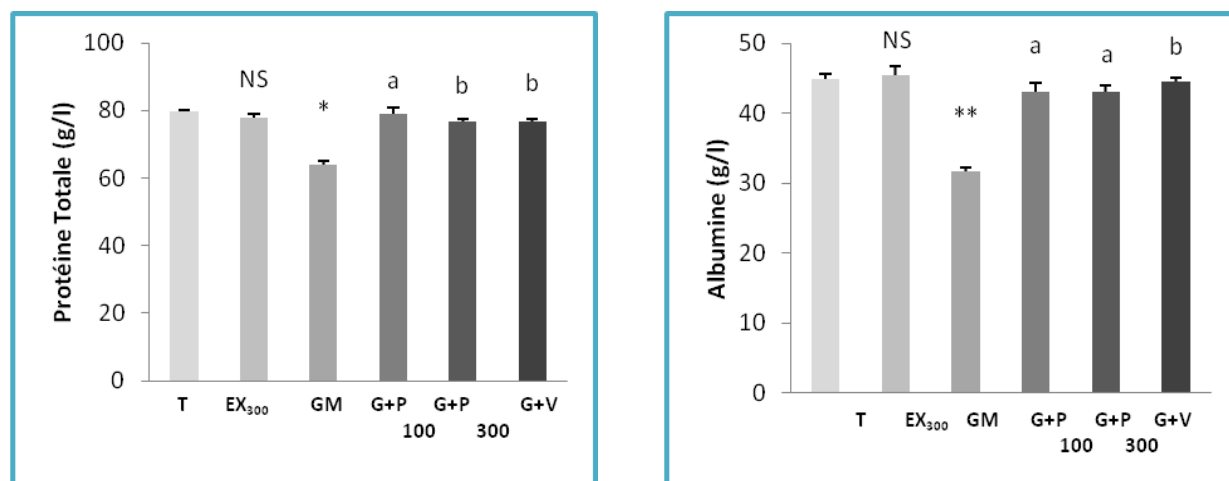


Figure 16: Variation de la concentration sérique de protéine totale et albumine chez les groupes témoin et les groupes traités pendant 08 jours.

Nos résultats montrent que le taux plasmatique des protéines totales est significativement modifié chez le groupe gentamicine par rapport au groupe normal, et ne montre aucune différence significative de protéine chez le lot (EX₃₀₀) administré l'extrait, mais les lots traités par la plante à la dose 100 mg et 300 mg ont une augmentation significative, et une augmentation hautement significative de protéine respectivement. Une augmentation hautement significative de protéine chez le groupe traité par vitamine C comparés au groupe (GM), par ailleurs ces groupes traités ne montrent aucune différence significative par rapport au groupe (T).

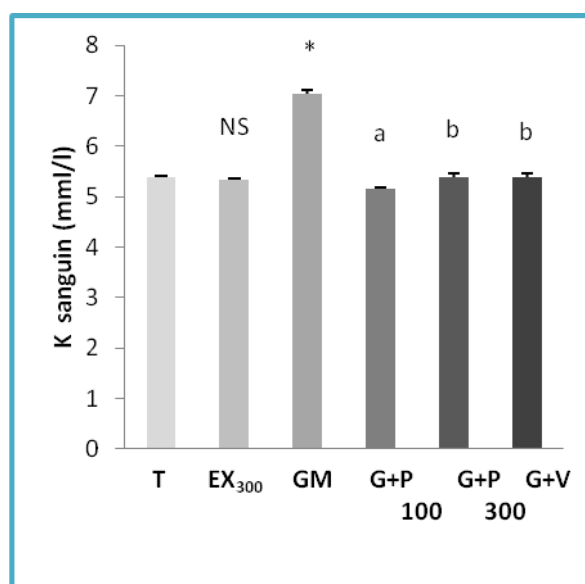
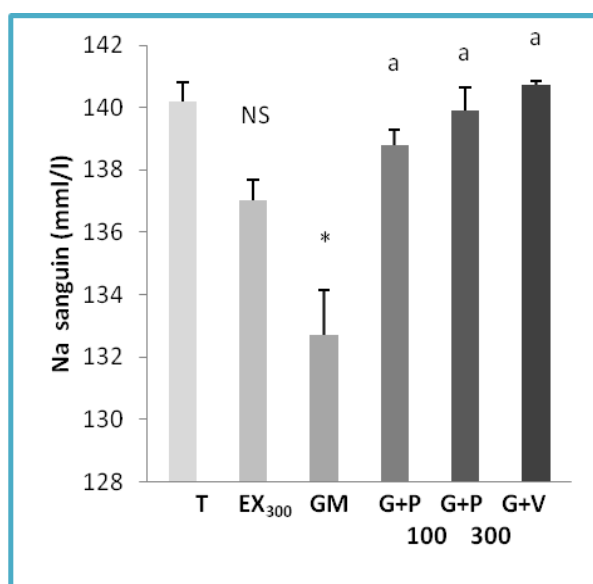
Une diminution hautement significative du taux d'albumine chez les rates du groupe (GM) par rapport aux rates normales, et nous n'avons pas observé aucune variation significative de la concentration de l'albumine chez le groupe (EX₃₀₀). Alors qu'il y'est une augmentation significative chez les rates traitées par l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus*, et une augmentation hautement significative chez les rates traitées par vitamine C pour le taux de l'albumine comparés au (GM). Aucune variation significative de la concentration de l'albumine chez les rates traitées par rapport au témoin.

Le tableau (11) représente l'influence d'un traitement par l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* sur l'ionogramme sanguin tel que Na⁺ sanguin, K⁺ sanguin, Cl⁻ sanguin et bicarbonate (CO₂) chez des rates atteintes de la néphrotoxicité causée par l'administration de gentamicine pendant 8 jours.

Tableau 11: Teneurs sériques en Na^+ , K^+ , Cl^- et bicarbonate(CO_2) chez les groupes témoins et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.

Groupes Paramètres	T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vitc
Na⁺ sanguin (mmol/l)	140.180± 0.625	137.025± 0.670 ^{NS}	132.700± 1.430*	138.800± 0.490 ^a	139.900± 0.727 ^a	140.733± 0.131 ^a
K⁺ sanguin (mmol/l)	5.380± 0.020	5.330± 0.030 ^{NS}	7.040± 0.070*	5.145± 0.035 ^a	5.385± 0.085 ^b	5.380± 0.080 ^b
Cl⁻ sanguin (mmol/l)	105.700± 0.208	103.110± 0.673 ^{NS}	102.900± 0.404*	106.333± 0.657 ^a	106.267± 0.867 ^a	107.700± 0.458 ^b
Bicarbonate (mmol/l)	19.250± 0.429	17.750± 0.977 ^{NS}	12.700± 0.476***	18.130± 1.040 ^a	18.050± 0.991 ^a	18.575± 0.747 ^b

Moy ± S.E.M. de 04 rates de chaque groupe. *p < 0.05 ; **p < 0.01 ; *** p < 0.001 comparaison avec le lot témoin (T). ^a p < 0.05 ; ^b p < 0.01; ^c p < 0.001 comparaison avec le lot gentamicine (GM).^{NS} p > 0.05.



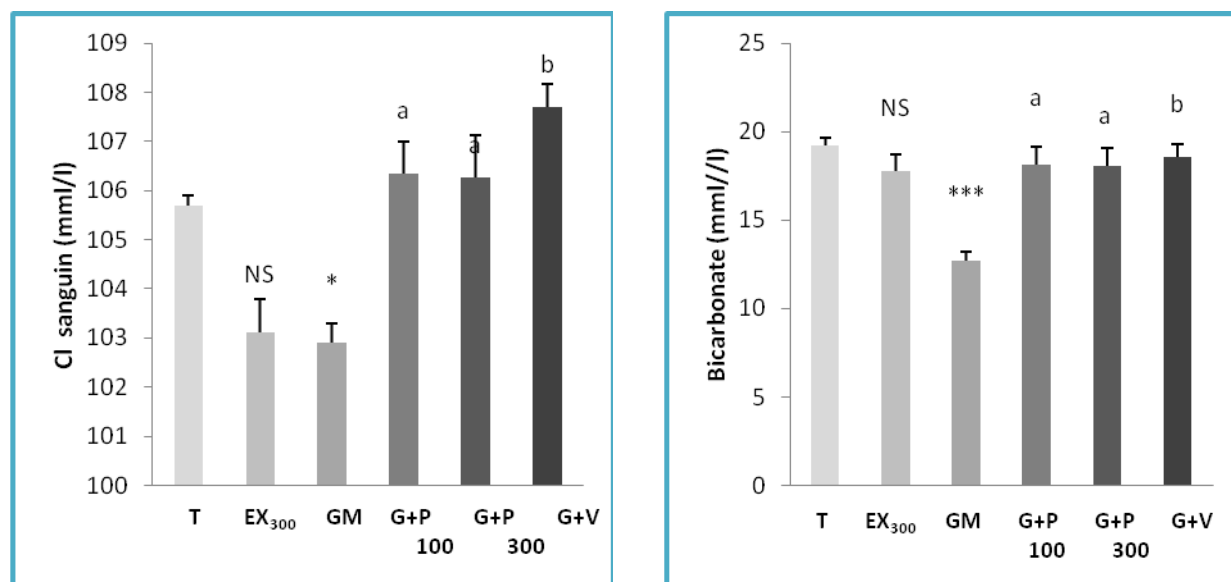


Figure 17: Variation de la concentration sérique de Na^+ , K^+ , Cl^- et Bicarbonate (CO_2) sanguin chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.

Les taux des Na^+ et Cl^- sanguins présentent une diminution significative ($p < 0.05$), mais le taux de K^+ sanguin présente une augmentation chez le lot (GM) par rapport au lot normale, et aucune variation significative chez le lot (EX₃₀₀) et les autres lots traités par rapport au lot normale, mais le traitement des rates par l'extrait avec les deux doses (100mg/kg, 300mg/kg) et celles traitées par vitamine C présentent à un changement significatif par rapport au groupe (GM).

Le taux de bicarbonate (CO_2) représente une diminution très hautement significative chez le groupe (GM) par rapport au groupe normale (T), et nous n'avons pas constaté un changement significatif chez le lot (EX₃₀₀) et les autres lots traités comparés au lot témoin, mais un changement significatif chez les lots traités par l'extrait par les différentes doses (100mg/kg, 300mg/kg) et lot traité par vitamine C par rapport au groupe (GM).

I.4. Étude de l'effet de *Cymbopogon schoenanthus* sur le stress oxydatif

I.4.1. Étude de la Malondialdéhyde (MDA) et Glutathion réduit (GSH)

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement de 08 jours par l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* sur le taux tissulaire des MDA et GSH sont rassemblés dans la figure(20, 21).

Tableau 12: Concentrations tissulaires de Malondialdéhyde (MDA) et glutathion réduit (GSH) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours.

Groupes Paramètres		T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vitc
MDA ($\mu\text{mol/mg}$ prot)	Foie	0.144 $\pm$ 0.027	0.132 $\pm$ 0.007 ^{NS}	0.247 $\pm$ 0.012 [*]	0.182 $\pm$ 0.013 ^a	0.155 $\pm$ 0.006 ^a	0.172 $\pm$ 0.007 ^b
	Reins	0.241 $\pm$ 0.009	0.239 $\pm$ 0.009 ^{NS}	0.377 $\pm$ 0.030 [*]	0.261 $\pm$ 0.008 ^a	0.254 $\pm$ 0.017 ^a	0.267 $\pm$ 0.022 ^a
GSH (nM/mg prot)	Foie	0.306 $\pm$ 0.009	0.297 $\pm$ 0.007 ^{NS}	0.156 $\pm$ 0.007 ^{**}	0.260 $\pm$ 0.015 ^a	0.295 $\pm$ 0.002 ^a	0.280 $\pm$ 0.005 ^b
	Reins	0.266 $\pm$ 0.008	0.256 $\pm$ 0.011 ^{NS}	0.088 $\pm$ 0.005 ^{**}	0.217 $\pm$ 0.014 ^a	0.257 $\pm$ 0.005 ^b	0.248 $\pm$ 0.003 ^b

Moy $\pm$ S.E.M. de 04 rates de chaque groupe.

^{NS} p > 0.05; ^{*}p < 0.05 ; ^{**}p < 0.01 ; ^{***}p < 0.001 comparaison avec le lot témoin (T).

^a p < 0.05 ; ^b p < 0.01; ^c p < 0.001 comparaison avec le lot gentamicine (GM).

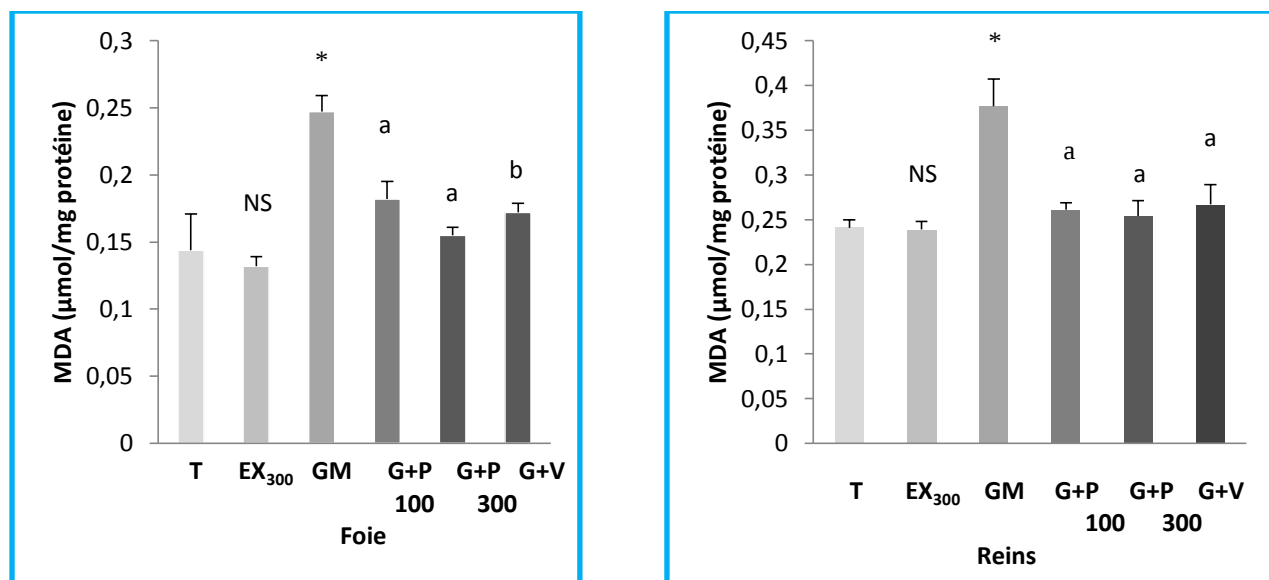


Figure 18: Concentrations tissulaires de malondialdéhyde chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours.

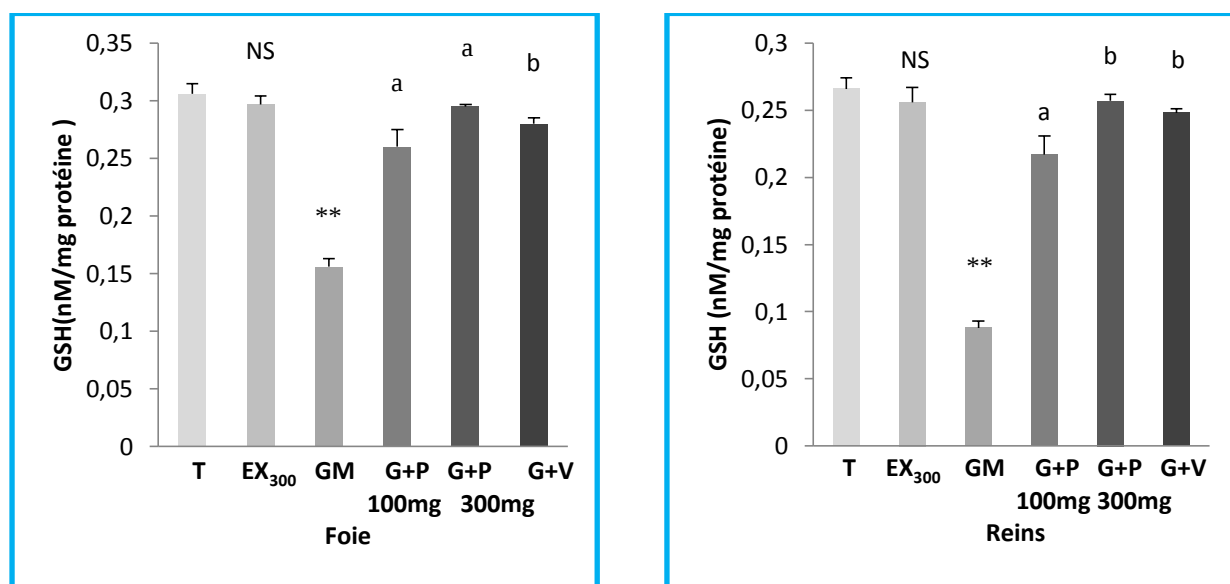


Figure 19: Variation de la Concentration de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours.

Nos résultats montrent que la malondialdéhyde (MDA) rénale et hépatique chez les rats (GM) a été augmenté de façon significative ($p < 0.05$) par rapport au groupe témoin (T), et aucune variation significative chez le lot (EX₃₀₀) par rapport au lot normale. Par contre un traitement de 08 jours par l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* avec deux dose (100 et 300mg/kg) et par vitamine C à dose 200mg/kg, a baissé le taux du MDA rénale et hépatique en comparaison avec les rats injectées du gentamicine et non traitées. D'autre part, nos résultats obtenus révèlent que la concentration de GSH hépatique, et rénale diminue

($p < 0.01$), chez le groupe gentamicine par rapport au témoin, et aucune variation significative chez le lot (EX₃₀₀) par rapport au lot normale. Par contre, la déplétion du glutathion réduit (GSH) rénal et hépatique causée par la gentamicine a été restaurée par l'administration de l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* pendant 08 jours à la dose quotidienne de 100 mg/kg où nous avons constaté une augmentation significative ($P < 0.05$). Cependant un traitement d'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* avec dose 300 mg/kg chez les rates injectées du gentamicine induit une augmentation significative ($p < 0.05$) et hautement significative ($p < 0.01$) du taux de GSH hépatique et rénal respectivement comparaison avec les rates de groupe (GM). Aussi les résultats des rates traitées par vitamine C et injecté du gentamicine représentent une amélioration ($p < 0.01$) au niveau GSH hépatique et rénal comparés aux rates injectés la gentamicine et non traitées.

I.4.2. Étude de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) et (GPx)

Tableau 13: Résultats de l'influence d'un traitement de 08 jours par l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* sur l'activité de la CAT et GPx dans les reins et le foie des rates.

Groupes Paramètres		T	EX ₃₀₀	GM	GM+P ₁₀₀	GM+P ₃₀₀	GM+Vite
GPx(μmol /mg prot)	Foie	2.920± 0.255	2.805± 0.212 ^{NS}	1.076± 0.139 [*]	2.769± 0.235 ^a	2.890± 0.285 ^a	2.624± 0.092 ^a
	Reins	2.370± 0.110	2.347± 0.157 ^{NS}	1.024± 0.059 ^{**}	2.240± 0.142 ^b	2.274± 0.112 ^a	2.202± 0.195 ^a
Catalase (UI/mg prot)	Foie	107.84± 5.56	108.2± 3.50 ^{NS}	31.2± 7.00 [*]	95.70± 3.13 ^a	101.66± 2.63 ^a	110.4± 10.80 ^a
	Reins	108.1± 10.30	110.70± 4.5 ^{NS}	31.5± 5.70 [*]	67.5± 3.50 ^a	101.91± 3.40 ^a	109.22± 9.21 ^a

Moy ± S.E.M. de 04 rates de chaque groupe.

^{NS} $p > 0.05$; ^{*} $p < 0.05$; ^{**} $p < 0.01$; ^{***} $p < 0.001$ comparaison avec le lot témoin (T).

^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$ comparaison avec le lot gentamicine (GM).

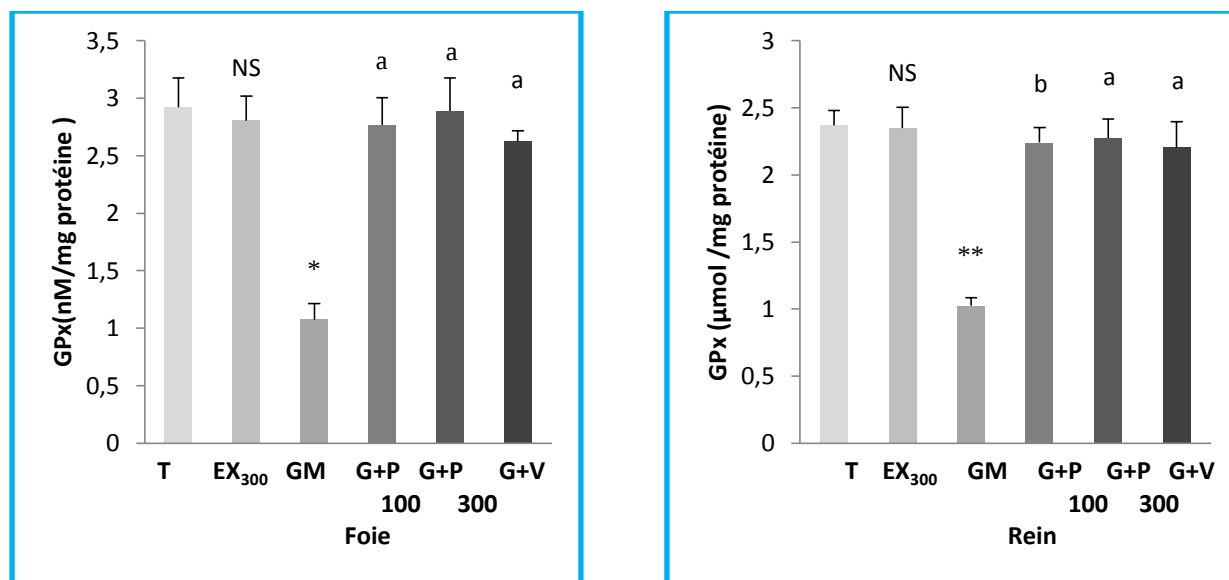


Figure 20: Concentrations tissulaires de Glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 08 jours

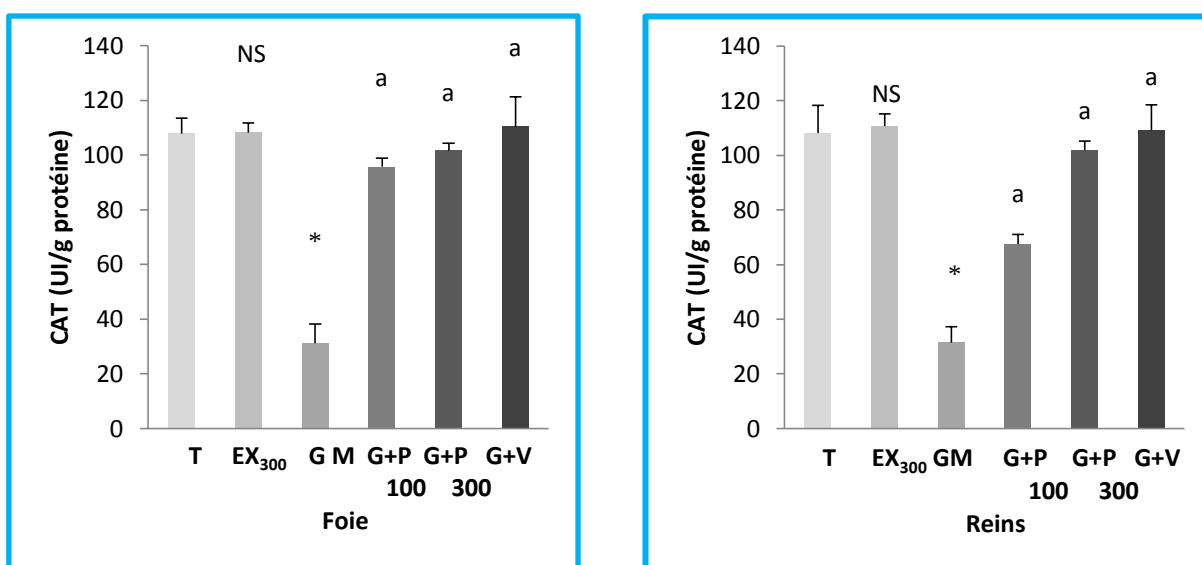


Figure 21: Variation de l'activité de catalase le groupe témoin et les groupes expérimentaux pendant 08 jours

Nos résultats montrent une diminution au niveau de l'activité de GPx rénale et hépatique chez les rates injectées la gentamicine par rapport au témoin, et aucune variation chez le lot (EX₃₀₀) par rapport au lot normale.

Le traitement des rates par cette plante avec dose 100mg/kg aboutissant à une augmentation hautement significative et significative du taux du GPx dans les reins et le foie par rapport au groupe (GM) ($p < 0.01$) et ($p < 0.05$) respectivement. Aussi une augmentation significatif ($p < 0.05$) du taux du GPx dans les reins et le foie chez les groupes traités par l'extrait du *Cymbopogon schoenanthus* avec dose 300mg/kg et par de vitamine C (200mg/kg) par rapport au groupe gentamicine (GM). a été remarque d'autre part, nous avons noté également une réduction significative ($P < 0.05$) de l'activité de la CAT au niveau des reins et de foie chez les rates injectées par gentamicine par rapport à celles saines témoins. Par ailleurs, l'administration de l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* avec deux doses (100, 300mg/kg) et l'administration de vitamine C (200mg/kg) ont a permis une augmentation significative de l'activité de la catalase cytosolique réduite par l'injection de la gentamicine.

I.5. Étude histologique

L'observation microscopique des coupes histologiques des reins des rates injectées du gentamicine révèle une modification cellulaire bien visible, qui traduit une néphropathie glomérulaire. Alors que les coupes histologiques des reins des rates traitées par l'extrait de la plante à la doses 100mg et 300mg et par vitamine C présentent une amélioration au niveau cellulaire.

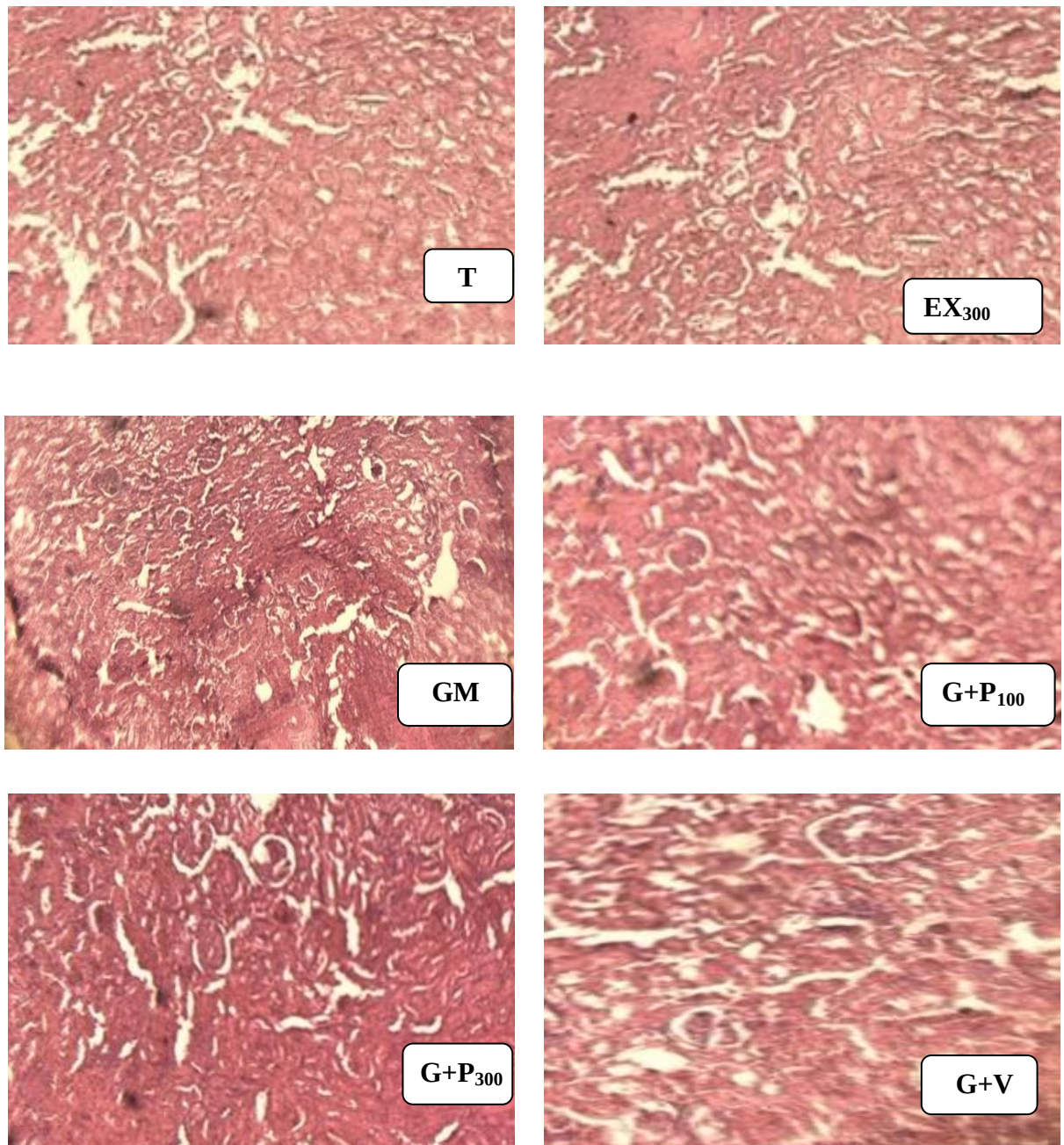


Figure 22 : Coupes histologiques de rein de différents groupes (x400)

II. Discussion

Les néphropathies médicamenteuses sont généralement des atteintes rénales aiguës qui ne persistent que le temps du traitement. Cependant, certaines évoluent vers l'atteinte rénale chronique et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale. Au vu de la forte prédominance des mécanismes aigus dans l'apparition d'une néphrotoxicité nous parlons essentiellement de la néphrotoxicité aiguë d'un médicament (gentamicine, par exemple) qui peut se présenter cliniquement de multiples façons (Karie et *al.*, 2010). Les gentamicines interagissent avec plusieurs composants cellulaires pour initier la cascade d'événements responsables de leur toxicité. C'est pourquoi, les approches visant à réduire leur toxicité consistent à prévenir ou à moduler ces interactions. Les antioxydants ont été proposés pour prévenir la néphrotoxicité liée aux aminosides (Moreira, 2004).

Cymbopogon schoenanthus est une plante vivace. Elle est observée au Sahara sous forme de touffes épaisses, serrées avec de nombreux rejets (Kemassi et *al.*, 2013). Elle est constituée la source majeure de médicaments grâce à la présence de ce qu'on appelle le métabolisme secondaire. Celui-ci produit des molécules variées, à structure chimique souvent complexe, permettant aux plantes de contrôler leur environnement animal et végétal.

Notre étude a porté dans un premier temps à l'identification des groupes phytochimiques, qui caractérisent l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*. Dans un deuxième temps, la recherche d'activité biologique que peuvent avoir cet extrait *in vitro* à savoir les capacités antioxydantes et antimicrobienne et *in vivo* à savoir les effets néphroprotecteurs.

Le rendement de l'extrait de notre plante a été 6.84 ± 0.54 %. Il est difficile de comparer ce résultat avec ceux de la bibliographie, car le rendement n'est que relatif et semble être lié aux propriétés génétiques ainsi qu'à l'origine géographique, aux conditions et à la durée de stockage de la récolte et aussi aux méthodes d'extraction appliquées (Halmi, 2014).

Les résultats de l'analyse phytochimique effectuée sur l'extrait des parties aériennes de *Cymbopogon schoenanthus* ont montré la présence de certains composés bioactifs tels que flavonoïdes, polyphénols, terpenoïdes, sucres réducteurs...etc, par contre l'absence de saponosides et les stérols ce qui est en accord avec les travaux de Mohammad Ali (2012). Les polyphénols, en particulier les tannins, et plus précisément les tannins catéchiques, grâce à leurs propriétés astringentes et veinotrope, renforcent la résistance des vaisseaux et empêchent

ainsi la fuite du sang. Cette propriété hémostatique pourrait être bénéfique dans le cas de la prise en charge des anémies (Caesar, 2007). Les terpenoïdes ont été largement connues par leurs effets contre des cellules tumorales qui présentent la capacité d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses (Hidayat et Fatmawati, 2016). Les alcaloïdes peuvent être utilisés comme antipaludéens, antalgiques, antispasmodiques, bactéricides et stimulants, ces molécules entraînent très souvent une toxicité aiguë lorsque elles sont existents en forte concentration (Rujjanawate et *al.*, 2003). Les glycosides et les flavonoïdes peuvent inhiber la croissance tumorale et la protection contre les infections gastro-intestinales. Les flavonoïdes dans le présent travail représentent $8,84 \pm 0,317$ µg équivalent de quercétine/mg de la matière sèche, les polyphénols montrent une concentration de $29,387 \pm 2,208$ µg équivalent d'acide gallique/mg de la matière sèche et les tannins condensés $3,907 \pm 0,140$ µg équivalent de catéchine/mg de la matière sèche. La teneur en composés phénoliques d'une plante dépend d'un certain nombre de facteurs intrinsèques (génétique) et extrinsèques (les pratiques culturelles, la maturité à la récolte et les conditions de stockage) (Podsdek, 2007). En plus la méthode de quantification peuvent également influencer l'estimation de la teneur des phénols totaux (Lee et *al.*, 2003).

Dans le but d'évaluer l'activité antioxydante de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*, nous avons utilisé trois méthodes basées sur trois mécanismes antioxydants différents : l'effet piègeur des radicaux libres évalué par le test de DPPH, la capacité antioxydante totale estimée par le test de phosphomolybdate et le pouvoir réducteur du fer en utilisant le test FRAP. Selon les résultats trouvés, l'extrait hydroéthanolique est doté d'un pouvoir piègeur avec une IC_{50} de $113,383 \pm 3,17$ µg /ml mais plus faible en comparaison avec du standard (acide ascorbique) IC_{50} $11,19 \pm 1,15$ µg /ml. Alors que cet extrait possède une capacité antioxydante importante de l'ordre de $342,95 \pm 0,96$ et $81,517 \pm 1,35$ µg équivalent AA/mg de la matière sèche pour le test de PM et FRAP respectivement.

D'après la littérature, il existe une relation entre la teneur totale en polyphénol et l'activité antioxydante d'extrait (Talbi et *al.*, 2015). Egalement N'guessan et *al* (2007) ont montré l'existence d'une corrélation entre les teneurs en phénols totaux et l'activité antiradicalaire

Cette activité attribuée aux polyphénols s'expliquent en partie par leur capacité à capturer des radicaux libres et de complexer des métaux (Ladoh et *al.*, 2014). Les groupements fonctionnels présents dans les composés phénoliques en général peuvent céder facilement

un électron ou un proton pour neutraliser les radicaux libres (Bidie et *al.*, 2011). En effet, l'augmentation de l'absorbance dans le milieu réactionnel indique l'augmentation de la réduction du fer (Belyagoubi, 2011).

Pour l'activité antibactérienne, l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* a inhibé la croissance de toutes les souches microbiennes testées celles Gram positif : (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus*) et les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Les diamètres des zones d'inhibition étaient compris entre 8 et 11mm. Nos résultats sont équivalents et comparables à ceux trouvés par EL-Kamali et EL-amir (2010), qui ont étudié l'activité de l'extrait des parties aériennes de *Cymbopogon schoenanthus* contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'activité antibactérienne de cette plante pourrait s'expliquer par la présence de substances polyphénoliques (tannins, flavonoïde) (Bruneton, 1993; Ybert et *al.*, 2001). Le mécanisme des effets antimicrobiens des polyphénols est sans doute très complexe. Parmi les hypothèses avancées, nous pouvons citer l'inhibition des enzymes extracellulaires microbiens, le blocage de substrat nécessaire à la croissance microbienne ou la chélation de métaux tels que le fer et l'inhibition de métabolisme microbien (Bentabet-Lasgga, 2014).

Pour l'évaluation de l'activité néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*, nous avons essayé d'évaluer l'effet protecteur de cette plante en l'administrant à deux doses différentes (100 et 300) mg/kg par voie orale pendant 08 jours chez des rates atteintes une néphrotoxicité provoquée par la gentamicine.

Nous avons choisis la voie orale pour l'administration car de multiples raisons. D'une part, c'est la voie d'utilisation des plantes dans la médecine traditionnelle. D'autre part, c'est une voie d'administration physiologique, elle offre certain nombre de critères, d'efficacité et de commodité, et pour éviter les risques éventuels d'intoxication (Bourine et Jolliete, 1999).

Dans notre étude, Nous avons constaté que l'administration quotidienne de la gentamicine à une dose de 80 mg/kg pendant une période de 08 jours a provoqué un changement significatif des marqueurs biochimiques; urée, créatinine, acide urique, protéine totale, albumine et globuline, Na^+ , K^+ , Cl^- et le bicarbonate (CO_2), chez le groupe des rates administrées du gentamicine seul, comparativement au groupe témoin.

La gentamicine induit une néphrotoxicité caractérisé par l'élévation des marqueurs biochimiques, cependant, elle est structurellement associée à une atrophie glomérulaire, nécrose tubulaire et la fibrose et œdème périvasculaire, l'inflammation et la congestion glomérulaire (Enrique et *al.*, 1979 ; Soliman et *al.*, 2007). Ces caractéristiques sont associées à une atteinte rénale.

La créatinine est un métabolite de la créatine, excrété dans l'urine par filtration glomérulaire. Une élévation de sa concentration dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal (Frank, 1992; Siby, 2008). La concentration de la créatinémie dans cette étude chez le groupe GM a été augmentée significativement ($p < 0.01$): 60.720 ± 2.430 mg/l par rapport au groupe normal: 8.280 ± 0.490 mg/l.

L'azote sanguin, dérivé du métabolisme normal des protéines, est excrété dans l'urine. Un taux élevé indique généralement une atteinte rénale (Frank, 1992). Le taux de l'urée sérique dans ce travail chez le groupe gentamicine: (2.835 ± 0.065 g/l) a été augmenté significativement ($p < 0.05$) par rapport au groupe normal: (480 ± 0.020 g/l).

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Veljković et *al* (2009) qui ont constaté que, chez des rates mâles de souche Wistar albinos, l'injection de la gentamicine à une dose de 100 mg / kg provoquait une augmentation du taux de la créatinine et de l'urée plasmatique .

L'administration orale de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* à deux doses journalières (100 et 300mg/kg) et de vitamine C à la dose 200mg/ kg, a permis de protéger les rates contre la néphrotoxicité induite par gentamicine, encore mieux, elle a même permis de diminuer d'une manière significative ($p < 0.01$) des taux sériques de l'urée (0.535 ± 0.035 , 0.545 ± 0.035 et 0.550 ± 0.010 g/l) et de la créatinine (10.620 ± 0.717 , 12.090 ± 1.230 et 10.810 ± 0.760 mg/l) respectivement par rapport au témoin injecté la gentamicine. Ces résultats ont été constaté dans l'étude de Al Haznawi et *al* (2007) qui ont montré qu'il y'est une différence significative au niveau de créatinine et urée sanguins chez un groupe atteint d'une néphrotoxicité et administré de l'extrait éthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* du Saharien d'Arabie Saoudite par rapport au contrôle. La majorité des expériences antérieures sur la protection contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine étaient concentrées sur l'utilisation de différentes substances antioxydantes, y compris les extraits des plantes médicinales avec propriétés antioxydantes (Priyamvada et *al.*, 2008).

Pour la protéine totale, l'albumine et la globuline, les résultats obtenus sont significativement modifiés chez des rates atteintes de la néphrotoxicité par la gentamicine par rapport aux rates témoins. Nos résultats concordent avec les résultats publiés par Jedage et Manjunath (2015) qui ont observé une diminution de la concentration d'albumine et protéine totale chez les rates wistar administré par voie intrapéritonéale de gentamicine 100 mg / kg / jour pendant dix jours.

La diminution des taux de protéines sanguines peut être indiquée par l'augmentation du catabolisme des protéines et/ou d'un dysfonctionnement rénal. Ceci confirme la présence d'une néphropathie caractérisée par une réduction de la filtration glomérulaire (El-Nekeety et al., 2009). L'albumine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie. Elle est responsable de 70 à 80 % de la pression oncotique plasmatique. En raison de son caractère anionique et de son poids moléculaire (65 kDa), sa filtration glomérulaire est très réduite. De plus, la majeure partie (99 %) de la quantité filtrée est réabsorbée au niveau des tubes proximaux. Son utilité clinique est comme marqueur des lésions tubulaires proximales lors d'études réalisées chez des rates toxiques (Chalamet, 2015). C'est en fait, bien souvent devant l'élévation de l'urée et/ou de la créatinine sanguine que l'on découvre l'atteinte rénale. Celle-ci apparaît entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour du traitement. A cette date on peut dépister une faible protéinurie souvent de type tubulaire, accompagnée parfois d'une leucocyturie (Ezaitouni et al., 1999). Une diminution d'albumine/globuline peuvent être dus à la perturbation dans la synthèse de protéine dans le foie (Rabab et al., 2014). une dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypo albuminémie, une altération de la circulation capillaire, l'existence d'interactions médicamenteuses ou d'inductions enzymatiques, sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques dont la conséquence la plus fréquente de risque de sous – dosage (Soulat, 2013).

Les résultats de notre étude montre que l'activité néphroprotective de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* à deux dose journalière (100 et 300mg/kg) et /ou de vitamine C à la dose 200mg/ kg est efficace pour l'augmentation significative aux niveaux d'albumine et de protéines totale. Nos résultats sont similaires à ceux de Sule et Arhoghro (2016).

Dans notre étude, nous avons enregistré une diminution significative du taux des Na⁺, Cl⁻ et CO₂ sanguins et une augmentation significative (P<0.05) pour le taux de potassium sanguin (K⁺) chez le groupe des rates injectées du gentamicine comparativement au groupe

des rates saines témoins. Nos résultats concordent avec plusieurs d'autres études comme celle publiée par Uma et al (2012) et Poormoosavi et al (2010) qui ont montré que la composition en électrolytes (Na^+) était diminuée, et augmentée pour (K^+) chez les rates injectées de gentamicine par rapport aux rats témoins.

La présence de néphropathie indique que l'administration de gentamicine altèrent les cellules tubulaires proximales, membranes lysosomiales et le métabolisme mitochondrial (Ezaitouni et al 1999). Ces altérations rénales sont dues, pour la plupart, à une inhibition de l'activité des pompes Na^+/K^+ -ATPase et des co-transporteurs Na^+ , K^+ , Cl^- des tubes collecteurs (Kévin, 2014). Ceci a pour conséquence d'augmenter la concentration en sodium dans la lumière tubulaire au niveau de la branche ascendante large de l'anse de henlé (Moreira, 2004). Cette inhibition perturbant la capacité de la cellule pour maintenir de réabsorption ou le transport normal de sodium, potassium, chlore et de bicarbonate (Rafieian-Kopaei et al., 2012).

Les valeurs de sodium, potassium, chlore et de bicarbonate sériques chez les groupes traitées par *Cymbopogon schoenanthus* et/ou vitamine C ont été significativement réduites par rapport au groupe injecté la gentamicine. Ceux-ci peuvent être expliquées que cette plante a amélioré l'action des tubes proximax (réabsorption de ces électrolytes) (Matsuda et al., 1988). Le mécanisme pour sa protection contre les dommages cellulaires peut être dû à la présence des composés phénoliques: des flavonoïdes (rutine), des tannins etc. ayant une bonne activité antioxydante (Jedage et Manjunath., 2015).

Semblable à nos résultats, la vitamine C fourni des propriétés antioxydantes plus efficaces pour l'amélioration des fonction rénales dans la néphrotoxicité induite par gentamicine (Stojiljković et al., 2014).

Concernant le poids relatif des reins, nous constatons une augmentation de la taille des reins et une décoloration globale (reins plus pâles) chez les rates injectées du gentamicine. Ceux-ci sont développés suite à une néphrotoxicité causée par l'accumulation de gentamicine dans les reins (Gimie, 2010). Les modifications métaboliques engendrées par la gentamicine peuvent entraîner une perte de la structure en brosse des cellules et l'induction d'apoptose cellulaire ou encore de nécrose (Devarajan, 2006).

En revanche, le traitement par *Cymbopogon schoenanthus* et/ou vitamine C chez les groupes administrés la gentamicine a entraîné une amélioration du poids relatif des reins.

Cette amélioration est due probablement à l'effet inhibiteur de la plante et la vitamine C contre l'accumulation de gentamicine dans cet organe, ce qui diminue son effet néfaste. Aussi, l'effet protecteur de cette plante pourrait être dû à la présence des composés anti-inflammatoires telle que les flavonoïdes, les acides phénoliques (Keerthi et *al.*, 2014) et les terpénoïdes (Miguel, 2010).

Le stress oxydatif est l'un des facteurs conduisant à l'initiation de processus pathologiques rénales telles que l'insuffisance rénale aiguë ou progressive, néphrite tubulo-interstitielle, la glomérulonéphrite, la néphropathie obstructive et l'hypertrophie tubulaire (Galle, 2001). Le stress oxydatif accru pourrait être dû à l'action exogène de produits chimiques toxiques et les effets secondaires des médicaments (Dezward et *al.*, 1999). La gentamicine peut former des complexes métalliques avec le fer mitochondrial catalysant ainsi la formation de radicaux libres (Moreira, 2004).

Nos résultats montrent une augmentation du marqueur de la peroxydation lipidique MDA dans les reins chez les rates injectées la gentamicine. Nos résultats concordent avec plusieurs d'autres études comme celle publiée par Veljković et *al* (2009) qui ont suggérés que le taux de MDA a été élevé d'une manière hautement significative ($p < 0.001$) après un traitement du gentamicine a une dose de 100 mg / kg. Cette augmentation peut probablement être le résultat de l'augmentation des ROS qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique (Battacharya et *al.*, 1997). L'augmentation de la peroxydation lipidique affaiblit le fonctionnement des membranes par la baisse de la fluidité membranaire et par la diminution de l'activité des enzymes et des récepteurs liés aux membranes (Kakkar et *al.*, 1998).

Dans ce contexte nos résultats montrent une diminution des GSH, GP_x et CAT chez le groupe des rates injectées la gentamicine comparativement au groupe des rates saines témoins. Loven et *al* (1986), suggèrent que la diminution de la concentration du GSH dans les cellules peut être due d'une part à un accroissement de son utilisation par les cellules, et d'autre part à une diminution de la synthèse du GSH ou une augmentation de sa dégradation au cours du stress oxydant.

GP_x est une enzyme responsable de la défense contre le peroxyde d'hydrogène, est strictement liée à la concentration de GSH car elle catalyse la réaction entre le glutathion et le peroxyde d'hydrogène, une diminution significative des activités des Superoxyde dismutase SOD, GSH et GP_x au niveau des reins confirmant l'augmentation de production de radicaux

libres provoquée par l'administration de gentamicine chez les rats (Rabab et *al.*, 2014). En soutenant les résultats actuels, la gentamicine provoque une altération des enzymes antioxydantes telles que GSH, GP_x et SOD (Akhgari et *al.*, 2003).

La catalase CAT est une enzyme présente dans les péroxysomes. Elle pouvant réagir avec une molécule de peroxyde d'hydrogène. Cette enzyme est l'une des plus efficaces d'enzymes antioxydantes, elle n'est pas saturable par aucune concentration d'H₂O₂ (Chaaya, 2010; Ml Poirrier, 2010), qui peut, en excès, causer des dommages graves à des lipides, l'ARN et l'ADN (Patel et *al.*, 2013). Une diminution de catalase peut être dû à la destruction de l'activité des antioxydants ou/ et abaissement de l'expression du gène CAT (Maritim et *al.*, 2002).

L'administration de l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus* à deux dose journalière (100 et 300mg/kg) et la vitamine C à la dose 200mg/ kg en concomitance avec la gentamicine a fait diminuer le niveau de la toxicité, en modulant des biomarqueurs de stress oxydant, et en régulant l'activité des enzymes antioxydantes (diminution de la concentration du MDA, élévation du taux du GSH, GP_x, et l'activité de la CAT dans les reins. Nos résultats concordent également avec ceux trouvés par Othman et *al* (2013).

Les antioxydants phénoliques sont capables de réduire les espèces réactives d'oxygène (ERO), englobant les radicaux libres, par un mécanisme de protection des biomolécules de l'oxydation. (Achat, 2014). Les polyphénols possèdent des propriétés antioxydantes. Effectivement, il a été démontré qu'ils inhiberaient ou préviendraient la peroxydation lipidique (Osakabe et *al.*, 2001 ; Schroeter et *al.*, 2002 ; Wu et *al.*, 2009). De nombreux travaux expérimentaux rendent compte d'un effet néphroprotecteur des antioxydants au cours d'un traitement par gentamicine (Pallet et *al.*, 2009).

Le stress oxydatif semble être atténué par des antioxydants nutritionnels non enzymatiques tels que la vitamine C (Ahmed et *al.*, 2000). Présente sous sa forme ascorbate, elle piège les radicaux peroxydes en phase aqueuse avant qu'ils initient la réaction de peroxydation lipidique protégeant ainsi les membranes et les lipoprotéines. La vitamine C peut avoir un effet pro-oxydant et ainsi se lier avec des ions métalliques (Gulcin, 2012) dont Fe³⁺ pour le réduire en Fe²⁺ qui pourra ensuite catalyser différentes réactions: H₂O₂ + Fe²⁺ → OH[•] + Fe³⁺ + OH⁻ générant ainsi de nouvelles espèces réactives d'oxygène (ERO) (Poisson, 2013; Valko et *al.*, 2006).

D'autre part, nous avons réalisé le dosage des paramètres du stress oxydatif du foie. Les résultats obtenus sont similaires aux résultats trouvés au niveau des reins, Nous avons remarqué que la gentamicine peut aussi induire des lésions des cellules hépatiques. Le traitement par *Cymbopogon schoenanthus* et/ou vitamine C a entraîné aussi une amélioration au niveau cellulaire de cet organe.

Mentionnons encore d'autres effets secondaires rarement signalés et pouvant être reliés à la gentamicine tels que nausées, salivation accrue, perte d'appétit, fibrose pulmonaire, splénomégalie, hépatomégalie passagère, démangeaisons, engourdissements, fourmillements de la peau, œdème laryngé et spasme, douleurs articulaires, fièvre médicamenteuse, convulsions, hypotension, hypertension, diminution du calcium sérique, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, paresthésie de la cinquième paire de nerfs crâniens et hémorragie gastro-intestinale. Un seul cas de blocage neuromusculaire est signalé dans la documentation médicale (Baxter, 2012; Meyer, 1986).

En vue d'apporter une contribution à l'utilisation rationnelle des plantes médicinales, nous avons évalué la toxicité rénale de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* à dose 300mg/kg chez les rates pendant 08 jours.

Au cours de cette étude, nous avons suivi les variations sériques des paramètres spécifiques de toxicité aigue telles que les marqueurs biochimiques sanguins: l'urée, créatinine, acide urique, protéine totale, albumine, Na^+ , K^+ , Cl^- et bicarbonate (CO_2), et le marqueurs de stress oxydatif; MDA, GSH, GPx et la catalase. Les résultats montrent que l'administration de l'extrait du *Cymbopogon schoenanthus* chez les rates à la dose 300mg/kg n'a aucune variation significative des paramètres sériques comparés avec ceux du groupe témoin, et n'a provoquée aucun effet mortel ou signe de morbidité et effet néfaste sur l'organisme.

L'étude histologique montre que le groupe injecté du gentamicine est des vaisseaux sanguins dilatés et encombrés dans l'interstice, également peu d'inflammatoires mononucléaires légères dispersés, l'infiltration est vue dans l'interstice, changements dégénératifs (gonflement des cellules glomérulaires). Ces observations sont similaires dans des recherches antérieures rapportées par Veljković et al (2015). Une accumulation sélective de gentamicine dans le cortex rénal induit une lésion morphologique des tubules proximaux (Aparna rama laxmi devi et al, 2016). Le GM cause également la mort cellulaire par la génération des radicaux libres, et du phospholipidose (Rafieian-Kopaei et al., 2013).

Dans les groupes injectées la gentamicine et administré la vitamine c ou l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus*, il y avait d'inflammation mononucléaire discrete, qui se traduit par une réduction de dilatation tubulaire et d'atrophie glomérulaire. Cela pourrait signifier que la plante a diminué la dégénérescence rénale et a causé la disparition des lésions corticales dans des tissus de rein, donc un effet protecteur de la structure et la fonction de néphron. La présence des alcaloïdes et des composés phénoliques tels que des flavonoïdes, des tannins dans les plantes médicinales peut être responsable de l'activité protectrice de rein (Chandavarkar, 2017). Les flavanoïdes est probablement peut présenter un bon potentiel d'usage en cas dommages antioxydant rénaux (Lakshmi et *al.*, 2012). La vitamine C a signalé également un effet efficace comme dans divers systèmes biologiques qui a rapporté précédemment par d'autres investigateurs (Rabab et *al.*, 2014).

Les résultats de l'étude histologique confirment les observations biochimiques et les résultats du stress oxydatif constatés au niveau des reins.

CONCLUSION GENERALE

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques car ils sont doués de nombreuses activités dont l'activité antioxydante, ce qui les rend utiles dans la prévention des maladies, le développement de nouveaux médicaments à base d'antioxydants d'origine naturelle doit être à l'ordre du jour.

Notre travail a été pour l'objective d'évaluer les activités antioxydantes et antimicrobiennes de l'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* *in vitro* et *in vivo* pour l'évaluation de l'activité néphroprotectrice de l'extrait de cette plante, suite à une néphrotoxicité induite par la gentamicine chez des rates de type *Wistar Albinos*. À la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que:

Le rendement de l'extrait de la partie aérienne de *Cymbopogon schoenanthus* est de l'ordre 6.84 ± 0.5 %. L'analyse qualitative et quantitative montre que l'extrait hydroéthanolique de cette plante contient des polyphénols ($29,387 \pm 2,208$ µg équivalent d'acide gallique/ mg de la matière sèche), flavonoïdes ($8,84 \pm 0,317$ µg équivalent de quercétine/mg de la matière sèche), tannins condensés ($3,907 \pm 0,140$ µg équivalent de catéchine/mg de la matière sèche). De même, cet extrait a une activité antioxydante confirmée par différentes tests à savoir le PM, FRAP, et DPPH, ce qui pourrait représenter une nouvelle source potentielle des molécules bioactives ont un important effet thérapeutique contre plusieurs pathologies. Notre plante est aussi actif contre quelques bactéries tels que: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, et *Micrococcus luteus*.

L'administration d'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* en concomitance avec la gentamicine a fait diminuer le niveau de la toxicité, en modulant les niveaux des biomarqueurs du stress oxydant, et en régulant l'activité des enzymes antioxydantes (diminution de la concentration du MDA, élévation du taux du glutathion réduit (GSH), du glutathion peroxydase (GPx) et de l'activité de la catalase (CAT) dans les reins). Cette combinaison a aussi révélé une restauration du taux de certains paramètres biochimique (créatinine, urée sérique, protéine totale, albumine et l'ionogramme sanguin), ainsi que l'analyse tissulaire réalisée au niveau des reins a permis de montrer que notre plante provoque une régénération remarquable du tissu rénale, ce qui permis de mettre en évidence l'action protectrice du *Cymbopogon schoenanthus* et sa capacité à améliorer l'activité du système biologiques les rates intoxiquées par la gentamicine.

Ces résultats ne constituent bien évidemment qu'une première étape de recherche des molécules biologiquement actives. Nos perspectives de recherche pour le futur sont les suivantes :

- Isoler les molécules actives contenues dans l'extrait de *Cymbopogon scheonanthus*, ensuite déterminer l'effet pharmacologique et les mécanismes et leur mode d'action de cette plante sur les différents systèmes biologiques au cours de la toxicité rénale.
- Il serait souhaitable de développer cette étude en mesurant d'autres paramètres du statut antioxydant (Superoxyde dismutase, Vitamine E, glutathion-S-transférase,...etc).

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abaouz Rakia, M. (2015).** Les tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures. Thèse de doctorat en Médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.
2. **Achat S. (2013).** Polyphénols de d'alimentation: extraction, pouvoir antioxydant et interaction avec des ions métalliques. Thèse de Doctorat en Sciences, Université A. Mira, A. Mira-Bejaia.
3. **Agence Nationale de Développement de l'Investissement (ANDI) .(2013).** Invest in Algeria wilaya de Tamanrasset.23p.
4. **Agnero, S.M., Yéo, D., Ouattara, K., Yapi, H. F., N'guessan, J.D., & Djaman, A. J. (2016).** Phytochemical screening, acute toxicity and anti-inflammatory effect of *chrysophyllum welwitschii* (engl.) leaf extract in rat. European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research, 3(5), 01-07.
5. **Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaezadeh, A., Hosseini, R., & Sabzevari, O. (2003).** Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathionin blood and liver of rats. Hum. Exp. Toxicol., 22: 205-211. DOI: 10.1191/0960327103ht346oa.
6. **Akroum, S. (2010).** Etude analytique et biologique des flavonoïdes naturels. Thèse de doctorat en Sciences, Université Mentouri, Mentouri-Constantine .
7. **Al Haznawi, A.M., Attar, A.S., Abdulshakoor ,A.A ., & Ramadan, M.A.(2007).** Inhibition of calcium oxalate nephrotoxicity with *Cymbopogon schoenanthus* (Al-Ethkher). MSc thesis. Faculty of Applied Medical Sciences, Saudi Arabia.
8. **Alilou, H. (2012).** Etude phytochimique et antifongique de deux plantes du Sud du Maroc : *Asteriscus graveolens* subsp. *odorus* (Schousb.) Greuter et *Asteriscus imbricatus* (Cav.) DC. Thèse de Doctorat en Sciences, Université de Ibn Zohr.
9. **Al-Snafi, A.E. (2016).** The chemical constituents and pharmacological activities of *Cymbopogon schoenanthus*: A review. Chemistry Research Journal , 1(5), 53-61.
10. **Amadou, M.B.S. (2009).** Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *combretum glutinosum* Perr. ex dc (combretaceae). Thèse de doctorat en Pharmacie , Université de Bamako, Bamako- Mali.
11. **Amina, R.M., Aliero, B.L. & Gumi, A.M.(2013).** Phytochemical screening and oil yield of a potential herb, camel grass (*Cymbopogon schoenanthus* Spreng.). Central European Journal of Experimental Biology, 2 (3):15-19. En ligne www.scholarsresearchlibrary.com.
12. **Anire, F .(2011).** Monographie de la Wilaya de TAMANRASSET .1-5 .

13. **Aouacheri, W., Saka, S., & dDjafer, R. (2009).** L'effet toxique d'un insecticide (alphaméthrine) sur l'activité du système enzymatique de détoxification du glutathion. Société Française de Toxicologie Analytique, 21(3),125-129.doi: 10.1051/ata/2009045.
14. **Aparna rama laxmi devi,M., Yaso Deepika,M., Nagaraju.B.,& Prasad.K.(2016).** Evaluation of Nephroprotective Activity of Ethanolic Extract of *Annona reticulata* Gentamicin and Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. J. Pharm. Sci. & Res, 8(9), 995-1007.
15. **Avril, M.F . (2002).** Soleil et peaux: bénéfices, risques et prévention. Paris : Masson.
16. **Azzi, R. (2012).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien.enquête ethnopharmacologique. Thèse de Doctorat en Biologie .Université Abou Bekr Belkaid. Abou Bekr Belkaid -Tlemcen.
17. **Badiaga, M. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activites biologiques de *Nauclea Latifolia smith* une plante médicinale africaine recoltee au mali. Thèse de Doctorat en Chimie, Université Bamako, Bamako -Mali .
18. **Bagre, I., Bahi, C., Gnahoue, G., Djaman, A.J., & Guede, G.F. J. (2007).** Composition phytochimique et evaluation in vitro de l'activite antifongique des extraits des feuilles de morinda morindoides (baker) milne-redhead (rubiaceae) sur aspergillus fumigatus et candida albicans. sci. pharm. biol.,8, n°1, pp.15-23.En ligne : http://www.ufrspb.ci/cf/doc2_31.pdf.
19. **Bahorun,T. (1997).** Substances naturelles actives: La flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food. Agric. Res. Council, Réduit, Ma.
20. **Balas, D. (2008).** Histologie de l'appareil urinaire. 1-50.
21. **Bassole, I. H.N.,Ouattara, A.S.,Nebie, R ., Ouattara, C. A.T ., Kabore, Z.,& Traore, S.A. (2001).** Composition chimique et actlvites antibacteriennes des huiles essentielles des feuilles etdes fleursde cymbopogon proximus(stapf.) et d'ocimumcanum(sims). Pharm. Méd.Trad. AF , 11, 37-51.
22. **Battacharya, S.K., Satyan, K.S ., & Ghosal ,S (1997).** Antioxidant activity of glycowithanolides from *Withania somnifera*. Indian Journal of Experimental Biology, 35 : 236 - 239.
23. **Baxter, C. (2012). (Ed).** Gentamicin(E). Mississauga (Ontario) L5N 0C2.
24. **Beddou, F. (2015).** Etude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales sahariennes *Rumex vesicarius* L. et *Anvilllea radiata* Coss. & .Dur. Thèse de Doctorat en Biologie Cellulaire et Biochimie, Université Abou Bekr Belkaid, Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.

25. **Belyagoubi, M. (2011).** Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Aboubakr Belkaïd, Aboubakr Belkaïd -Tlemcen .
26. **Benaraba, R. (2007).** Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique :Etude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). Thèse de doctorat en Environnement et Santé, Université Joseph Fourier, Joseph Fourier- Grenoble 1.
27. **Benayad, N. (2013).** Évaluation de l'activité insecticide et antibactérienne des plantes aromatiques et médicinales Marocaines. Extraction de métabolites secondaires des champignons endophytiques isolés de plantes Marocaines et activité anticancéreuse. Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Mohammed V– agdal .
28. **Ben Hmida, M. (Ed). (2007).** Néphropathie induite par les médicaments. Espace dem@tice.sfax.
29. **Bentabet-lasgaa, N. (2014).** Etude phytochimique et evaluation des activités biologiques de deux plantes *Fredolia aretioides* et *Echium vulgare* de l'ouest Algérien. Thèse de Doctorat en Biologie Cellulaire et Biochimie, Université Aboubakr Belkaïd, Aboubakr Belkaïd -Tlemcen.
30. **Bidie, A. P., N'guessan, B. B., Yapo, A. F., N'guessan, J. D., & Djaman, A. J. (2011).** Article original Activités antioxydantes de dix plantes medicinales de la pharmacopée ivoirienne. Sciences & Nature Vol. 8 N°1: 1 – 11.
31. **Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S. et Kalayci, O. (2013).** Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organization, 5(1), 9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
32. **Blandine, G. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de La GliSODin. Thèse de doctorat en Biologie Cellulaire, Université Joseph Fourier, Joseph Fourier- Grenoble .
33. **Bolatito E.B &, Ibiyemi O.D.(2011).** Regulation of glucose and protein syntheses by *Micrococcus luteus* during the fermentation of a Nigerian rice, *Oryza sativa* variety "Igbimo".Advances in Bioscience and Biotechnology ,2, 244-247. Doi:10.4236/abb.2011.24035.
34. **Bonnaillie, C ., Salacs, M., Vassiliova, E., & Saykova, I. (2012).** Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). Revue de génie industriel , 7, 35-45. En ligne : <http://www.revue-genie-industriel.info>.

35. **Bouallala, M., Bradai, L .,& Abid, M. (2013).** Diversité et utilisation des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien dans la pharmacopée saharienne.cas de la région du Souf. ElWahat pour les Recherches et les Etudes, 7 n°2, 18-26.
36. **Boubekri, C. (2014).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de Doctorat en sciences. Université Mohamed Khider, Mohamed Khider – Biskra.
37. **Bouchikhi Tani, Z., Bendahou, M.,& Khelil, M.A. (2010).** lutte contre la bruche *acanthoscelides obtectus* et la mite *tineola bisselliella* par les huiles essentielles extraites de deux plantes aromatiques d'algérie. *Lebanese Science Journal*, 11, No. 1,55-68.
38. **Boudzoumou, N.P. (1989).** médicaments a effet renal administres chez la mere pendant la gestation: nephrotoxicite eventuelle chez le nouveau- ne. Thèse de Doctorat en Pharmacologie, Universite de Nancy1.
39. **Bouguerne, B. (2012).** Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose). Thèse de doctorat en chimie-biologie-santé, Université de Paul Sabatier. Paul Sabatier-Toulouse III.
40. **Boukhatem,M.N ., Hamaidi, M. S., Saidi, F., Hakim, Y. (2010)**-Extraction, composition et propriétés physico-chimiques de l'huile essentielle du Géranium Rosat (*Pelargonium graveolens*L.)Cultivé dans la plaine de Mitidja (Algérie). *Nature & Technologie*.vol. (3):37-45.
41. **Bourine , M ., & Jolliete, P.(1999).** pharmacologie général et pratique. Ed ellipse. Paris,142 p.
42. **Bouزيد, W., Yahia, M., Abdeddaim, M., Aberkane, M.C ., & Ayachi, A. (2011).** Evaluation de l'activite antioxydante et antimicrobienne des extraits de l'aubepine monogyne. *Lebanese Science Journal*, 12,59-69.
43. **Bouzouita, K. (2016).** Phytovigilance :Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Mohammed V-Rabat.
44. **Bradford, M.M. (1976).** A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilising the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*, 72, 248- 254.
45. **Bruneton, J. (1993).** Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. Paris, éd Technique et Documentation Lavoisier, 915 p.
46. **Bruneton, J. (2005).** Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. (3^{ème} éd): Tec & Doc, Lavoisier.

47. **Bunel , V.(2014).** Recherche de nouvelles substances naturelles d'intérêt dans la prévention de la fibrose rénale d'origine médicamenteuse. Thèse de Doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Université Libre Bruxelles.
48. **Bursal, E., & Köksal, E (2011).** Evaluation of reducing power and radical scavenging activities of water and ethanol extracts from sumac (*Rhus coriaria* L.). *Food Research International*, 44 : 2217-2221.
49. **Buyse ,S. (2005).** Maladies et Grands syndromes (DCEM - Epreuves Classantes Nationales). Édition ESTEM. P 700.
50. **Caesar, M.LN. (2007).** étude de la phytochimie et des activités biologiques de deux plantes utilisées en médecine traditionnelle gabonaise : *terminalia catappa* l. (combretaceae) et *kalanchoe crenata* (andr.) haw. (crassulaceae). Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de de Bamako, Bamako -Mali.
51. **Callard, P. (2016).** Physiologie et physiopathologie rénales. *CUEN*, 137, 1-7.
52. **Capet, C., Bentot, C., Druessne, L., Chassagne, PH., & Doucet, J. (2001).** Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *La Revue de Gériatrie*, 26, 379-384.
53. **Chaaya, R.Y. (2010).** Rôle du stress oxydant induit par les monoamine oxydases dans la fibrose rénale :étude in vivo dans un modèle d'ischémie reperfusion chez le rat. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Paul-Sabatier ,Paul-Sabatier –Toulouse.
54. **Chabrier, J.Y. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincare - Nancy 1.
55. **Chalamet, M. J. (2015).** Toxiques rénaux et biomarqueurs : essai de cartographie des différents modes d'action des substances néphrotoxiques en médecine vétérinaire. Thèse de Doctorat en Vétérinaire
56. **Chandavarkar, S., Desai, S.M., & Gautam, G.(2017).** Nephroprotective activity of different extracts of *Biophytum sensitivum* (Linn.) DC. *International Journal of Herbal Medicine* 2017, 5(1), 31-34.
57. **Chanforan, C. (2010).** Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de doctorat en Science, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse.

58. **Chaouche, T.M. (2014).** Contribution à l'étude des activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits de quelques plantes médicinales. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Abou Baker Belkaid, Abou Baker Belkaid- Tlemcen.
59. **Chekroun, E. (2015).** Contribution à l'étude phytochimique et recherche d'activités antioxydante et antidiabétique de deux cucurbitacées : Bryonia dioica Jacq et Citrullus colocynthis (L.) Schrad. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Aboubekr Belkaïd ,Aboubekr Belkaïd –Tlemcen.
60. **Cheyron, D., Terzi, N., & Charbonneau, P. (2008).** Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë new biomarkers for diagnosis and prognosis Of acute kidney injury. Réanimation,17,775-782 .doi:10.1016/j.reaurg.2008.09.011.
61. **Chibani, S.(2012).** Etude phytochimique et biologique de six plantes médicinales de l'est Algérien. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Constantine 1.
62. **Christelle, H. (2010).** Le Curcuma, De l'épice au médicament. Thèse de Doctoraten Pharmacie , Université Henri Poincaré, Nancy 1.
63. **Collard, J. (2004).** Les marqueurs biologiques du stress oxydant. Synlab Belgique, 1-2. En ligne www.labocollard.be
64. **Danel, V. (2001) .** Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique. Infotox , n°12, 1-14.
65. **De Kesel, M., Hautier, P., Tinant, B., & Vander Borgh, C. (2006).** VIS TA MINE ! Didactique spéciale en sciences naturelles SC2321. Thèse de doctorat en Science, Université Catholique de Louvain.
66. **Deplin, R.J.R. (2013).** Production et analyse d'huile essentielles de plantes aromatiques et médicinales de Madagascar. Caractérisation par RMN ¹³C , CPG (lr) et CPG-SM. Thèse de Doctorat en Chimie, Université de Corse-Pascal Paoli, Antananarivo.
67. **Deray, G., Mercadal, L., & Bagnis, C. (2002).** Néphrotoxicité de l'amphotéricine B. Néphrologie , 23, 119-122.
68. **Devarajan, P. (2006).** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury.J Am Soc Nephrol 17(6): 1503-20.
69. **Dezwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M., & Vermeulin N.P.E. (1999).** Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free Radic. Biol. Med, 26 : 202-226.
70. **Diallo, M.S. (1995).** Biologie et écologie de cymbopogon schoenanthus (l.) spreng dans la zone soudanienne du burkina faso.Mémoire de Licence en Sciences Biologiques Appliquées, Université de Ouagadougou.

71. **Dione, P.J.D. (2013).** Les insuffisances rénales aiguës dans les grands syndromes chirurgicaux abdominaux. Thèse de Doctorat en Médecine, Université Mohammed V, Mohammed V- Souissi.
72. **Djeffal, A. (2013).** Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. Thèse de doctorat en Biochimie, Université Baji Mokhtar, Baji Mokhtar –Annaba.
73. **Djibo, A.K. (2000).** Analyse des huiles essentielles de quelques plantes de la flore du Burkina Faso appartenant aux familles des lamiaceae (*hyptis spicigera* lam., *hyptis suaveolens* poit., *ocimum americanum* L.) et des poaceae (*Cymbopogon Schoenanthus* (L) Spreng, *Cymbopogon giganteus* chiov et *Cymbopogon citratus* (DS) stapf. Thèse de Doctorat en Chimie Organique Appliquée, Université de Ouapdougou.
74. **Dubois, B. (2012).** Réalité et imaginaire, le Japon vu par le XVIIIe——— siècle français. Thèse de doctorat en Lettres, Université de Bourgogne.
75. **Dufour, C., Page, D., Gobert, M.,Rémond, D., Loonis, M., Buffière, C., & Santé-Lhoutellier, V. (2014).** Bioaccessibilité et propriétés antioxydantes des polyphénols et caroténoïdes des fruits et légumes dans le tractus digestif. *Innovations Agronomiques*, 36, 69-82.
76. **Duranton, J.F., Foucart, A., & GAY, P.E. Ed. (2012).** Florule des biotopes du Criquet pèlerin en Afrique de l'Ouest. FAO-CLCPRO/Cirad, Alger/Montpellier (France), 487 p.
77. **El-Askary, H.I., Meselhy, M.R., & Galal, A.M. (2003).** Sesquiterpenes from *Cymbopogon proximus*. *Molecules*, 8, 670-677.
78. **El-Nekeety, A.A., El-Kady, A.A., Soliman, M.S., Hassan, N.S., & Abdel-Wahhab, M.A. (2009).** Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9). doi: 10.1016/j.fct.2009.06.019.
79. **EL-Kamali, H.H., & EL-amir, M.Y. (2010).** Antibacterial activity and phytochemical screening of ethanolic extracts obtained from selected Sudanese medicinal plants. *Current Research Journal of Biological Sciences* ; 2(2): 143-146.
80. **Eltahir, A.S.,& Abuereish, B.I. (2010).** Leaf and stem anatomy of *Cymbopogon citratus* and *Cymbopogon schoenanthus* in Sudan . *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(4), 766-771. En ligne www.jocpr.com.

81. **Enrique, P.M., Bowman, R.L., & Kaloyanides, G.J. (1979).** Renal tubular transport of gentamicin in the rat. *the International Society of Nephrology*, 6 , 440-450.
82. **Epote-Ewan, G.S. (2014).** Analyse pharmaceutique de la prescription des antibiotiques a la pharmacie hospitaliere du chupoint. G. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Bamako, Bamako-Mali.
83. **Evans ,W.C.(2009).**Trease and Evans' Pharmacognosy. 16e. Ed. Saunders Elsevier. London,616 p.
84. **Eyang Esseng, M.M. (2007).** Etude de la phytochimie et des activités antibactériennes et antifongiques de cinq plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des dermatoses au Mali. Thèse de doctorat en Pharmacie , Université de Bamako, Bamako-Mali.
85. **Ezaitouni, F., Rhou, H., Benamar, L., Ouzeddoun, N., Bayahya, & R., Balafrej, L. (1999).** Rein et aminosides. *Médecine du Maghreb*, 11-15.
86. **Farnsworth, R. N .,Akerele, O.,Bingel, A.S., Soejarto, D.D., & Guo, Z.(1986).** Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Organisation Mondiale de la Santé* , 64(2), 159-175.
87. **Faure, K., Kipnis, E.,& Guery, B. (2008).** Prise en charge des pneumonies liées apseudomonas aeruginosa . *Rev Tun Infectiol*,2(1), 1-8.
88. **Favier, A. (2003).** Le stress oxydant: intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*,108-115. En ligne: <http://www.andrecontrelasla.be/IMG/pdf/Favier.pdf>.
89. **Finaud, J., Lac, G.,& Filaire, E. (2006).** Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. *Sports Medicine*, 36(4), 327-358. doi: 0112-1642/06/0004-0327/\$39.95/0.
90. **Franck, C. (1992).** Toxicologie données générales, procédures d'évaluation, organescibles, évaluation du risque.(ed.).MassonPp:177,179,181,183,184,193,195,197,222. uritius: 83-94.
91. **Galle, J. (2001).** Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, 16 :2135-2137.
92. **Ganjewala, D.(2009).** Cymbopogon essential oils: Chemical compositions and Bioactivities. *International Journal of Essential Oil Therapeutics*, 3, 56-65.En ligne www.ijeot.com.
93. **Ganong, W. (2003).** Physiologie médicale.2ème édition. Edition De boek. P 427.

94. **Gazal , H. M., B. Almasaudi, S., Azhar, E., AlJaouni, K. S., & Harakeh, S. (2016).** Biological activity of *Cymbopogon schoenanthus* essential oil. Saudi Journal of Biological Sciences, 1-7. doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.001.
95. **Geneslay, A.(2012).** Intérêt des compléments alimentaires à base de plantes, dans les régimes amaigrissants. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université d'Angers .
96. **Gimie, F. (2010).** Evaluation des ARNm circulants sanguins comme nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité chez le rat. Thèse de Doctorat en d'exercice Médecine Veterinaire, Université de Toulouse.
97. **Godin-ribuot, D. (2011).** (Ed) . Le néphron et la circulation rénale. UE3-2 -Physiologie rénale, Université Joseph Fourier de Grenoble -Tous droits réservés.
98. **Grucker, S. (2004).** Toxicité rénale des ains, de l'éthylene glycol et des vegetaux chez les carnivores domestiques. Thèse de Doctorat en Vétérinaire, Université Claude-Bernard, Claude-Bernard - Lyon I.
99. **Gueguen, Y., & Rouas, C.(2012).** Données nouvelles sur la néphrotoxicité de l'uranium. Radio Protection, 47,n°3, 345-359. doi: 10.1051/radiopro/2012015.
100. **Guigma, Y., Zerbo, P., & Millogo-Rasolodimby, J. (2012).** Utilisation des espèces spontanées dans trois villages contigus du Sud du Burkina Faso. Tropicultura, 30, 4, 230-235.
101. **Guillaume, K.K., Glitho, I.A., Nuto, Y.,& Koumaglo, H.K.(1998).** Effets des huiles essentielles sur les œufs et les larves de callosobruchus maculatus F. (coleoptera : bruchidae) . Cames, N 00 , 16-20.
102. **Gulcin, I. (2012).** "Antioxidant activity of food constituents: an overview." Arch Toxicol 86(3): 345-391.
103. **Hakkim, FL., Al-Buloshi, M., & Achankunju, J. (2016).** Growth Inhibitory Effect of Cymbopogon Schoenanthus on Triple Negative Breast Cancer (MDA-MB-231) and Cervical Cancer (HEp-2) Cells: Piperitone and Elemol as an Active Principle. Austin J Med Oncol.; 3(1), 1-5.
104. **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., cHarlier, C.,& cHaPelle, J.P.(2007).** Le stress oxidant. Rev Med Liege, 62 (10), 628-638.
105. **Halmi, S. (2009).** Etude botanique et phytochimique : approche biologique et pharmacologique d'opuntia ficus indica. Thèse de Doctorat en Sciences, Université des Frères Mentouri de Constantine.
106. **Hannedouche, T., & Krummel, T. (2008).** Néphrotoxicité des produits de contraste iodés.Mise au point pour le cardiologue. Néphrologie, 3, 273-80.

107. **Harborne , J.B. (1973).** Phytochemical methods, London. Chapman and Hall, Ltd. 49-188.
108. **Hellali, N., Mahammed, M.H., Ramdane, F., &Talli, A. (2015).** Antimicrobial and antioxidant activities of *Cymbopogon schoenanthus* (L.) spreng. essential oil, growing in Illizi – Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(14), 188-194. Doi: 10.5897/JMPR2015.5985 .
109. **Hennen, G. (1996).** Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne. Édition De boek. Bruxelles. P 550.
110. **Hidayat, R., & Fatmawati. (2016).** Anti-cancer activity of *Aquilaria malacensis* leaves on human cervical cancer cells. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*, 3(1), 46-49. En ligne: http://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1451540607.pdf.
111. **Houlot, R.(1984).**Techniques d’histopathologie et de cytopathologie. Ed. Maloine, 19-21:225-227.
112. **Hugol, M. (2014).** Predictivite des parametres urinaires dans les etudes precliniques
113. **Hussain, I., Khattak, M.U.R., ullah, R., Muhammad, Z ., Khan, N., Khan, F.A., Ullah, Z., & Haider, S. (2011).** Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of khyberpakhtunkhwa Pakistan. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 746-750.
114. **Jedage, H. D., & Manjunath, K. P.(2015).** Phytochemical, pharmacological evaluation of *sapindus emarginatus* vahl. bark extract for nephroprotective activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 7(4),1564-1571. doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7 (4).1564-71.
115. **Jorite, S. (2015).** La Phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l’herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Bordeaux 2.
116. **Jungbluth, G. (2008).** Les especes reactives de l’oxygene et leurs principales implications dans la physiopathologie canine. Thèse de doctorat en vétérinaire, Université Claude- Bernard, Claude- Bernard- Lyon I.
117. **Kakkar, R., Mantha , SV., Radhi ,J., Prasad , K.,& Kalra, J. (1998).** Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *J Clin Sci*, 94 :623 - 32.

118. **Kalla, A. (2012).** Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien :Pituranthos scoparius,Rantherium adpressumet Traganum nudatum. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Mentouri, Mentouri – Constantine.
119. **Kaper, J.B., Nataro, J.P., & Mobley, H.L.T. (2004).** Pathogenic escherichia coli.Microbiologie, 2. 123-140.
120. **Kaplan, A. & Urea. (1984).** Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton. 1257-1260 and 437 and 418. Cite par fiche technique SPINREACT. Ref: 1001331.
121. **Karie, S., Launay-Vacher, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2010).** Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie &Thérapeutique, 6, 58-74. doi:10.1016/j.nephro.2009.02.006.
122. **Katiki, L.M., Chagasb, A.C.S., Takahirac, R.K., Juliani, H.R., Ferreira, D.J.F.S.,& Amarantef, A.F.T.(2012).** Evaluation of Cymbopogon schoenanthus essential oil in lambs experimentally infected with Haemonchus contortus. Veterinary Parasitology ,186 , 312– 318 .
123. **Kebieche, M. (2009).** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante Ranunculus repens L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat en sciences, Université Mentouri Constantine.
124. **Keerthi, M., Prasanna, J., & Aruna, M., Rao, N. (2014).** Review on polyphenols as nature's gift world. Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, 3 (4): 445-455. En ligne: <http://www.wjpps.com/download/article/1397787686.pdf>.
125. **Kemassi, A., Hellali, N., Boual, Z., Bouziane, N., Ould el Hadj-khelil, A., Hadj-Mahammed, M.,& Ould Elhadj, M. D.(2013).** Toxicité comparée des huiles essentielles brutes foliaires de trois plantes spontanées récoltées au sahara algérien sur les larves et les imagos de schistocerca gregaria (forskål, 1775) (orthoptère cyrtacanthacridinae). Algerian Journal of Arid Environment, 3, n° 2, 34-42.
126. **Kévin, D. (2013).** Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale .Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Angers.
127. **Khadri, A., Ascensãob, L.M.P., Alves, S.R.M., Nogueira, J.M.F., Araújo, M.E.M., Neffati, M.,& Smiti, S. (2010).** Anatomie et Histochimie de Cymbopogon schoenanthus (Poacée) Morphoanatomy and histochemistry of Cymbopogon schoenanthus (Poaceae). Revue des régions arides, 24 (2), 112-121.

128. **Kierszenbaum, A.L. (2006).** Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Edition De Boeck Université rue des Minimes. 39, B-1000 Bruxelles.Kusuoka.
129. **Kirch, A. (2007).** Contribution à la mise au point d'une technique d'hémodialyse adaptée à l'espèce feline. Thèse de Doctorat en Vétérinaire, Université Claude-Bernard, Claude-Bernard - Lyon I.
130. **Klein, J. (2009).** Le récepteur b1 des kinines dans la fibrose rénale : des mécanismes au potentiel thérapeutique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Paul Sabatier,Paul Sabatier -Toulouse III.
131. **Koba, K., Sanda, K., Raynaud, C., Nenonene, Y. A., Millet, J.,& Chaumont, J.P. (2004).** Activités antimicrobiennes d'huiles essentielles de trois *Cymbopogon* sp. africains vis-à-vis de germes pathogènes d'animaux de compagnie. Ann. Méd. Vét, 148, 202-206.
132. **Kocur, M., Zdena, P., & T. Martinec. (1972).** Taxonomic Status of *Micrococcus luteus*(Schroeter 1872) Cohn 1872, and Designation of the Neotype Strain. international journal of systematic bacteriology, 22(4), 218-223.
133. **Koffi ,N., Kadja, B.N., Zirihi, G., Traoré, D., & Aké-assi, L. (2009).** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). Sciences & Nature, 6 , 1 – 15.
134. **Kongshavn, P. (2005).** Coup d'œil sur la recherche Le glutathion, la santé et la maladie. faculté de médecine, Immunotec Ltée, Montréal,1-3.
135. **Kpatinvoh, B ., Euloge, S .A., Edwige, D.A., Christian, K. T. R., Brice, A. C., &Dominique, S. (2016).** Problématique de la conservation du niébé (*Vigna Un guiculata* (L), Walp) en Afrique de l'Ouest : étude d'impact et approche de solution. Journal of Animal &Plant Sciences, 31, 4831-4842. En ligne <http://www.m.elewa.org/JAPS>.
136. **Kpoviessi, S., Bero, J., Agbani, P., Gbaguidi, F., Kpadonou-Kpoviessi, B., Sinsin, B., Accrombessi, G., Frédérick, M., Moudachirou, M.,& Quetin-Leclercq, J.(2013).** Chemical composition, cytotoxicity and in vitro antitrypanosomal And antiplasmodial activity of the essential oils of four *Cymbopogon* Species from Benin. Journal of Ethnopharmacology,151 , 652–659. doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.027.
137. **Krief, S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation de chimpanzés (*pan troglodytes schweinfurthii*) en ouganda activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Thèse de Doctorat en du Muséum National d'Histoire Naturelle.

138. **Krim, M. (2013).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. Thèse de doctorat en Biochimie, Baji Mokhtar –Annaba.
139. **Kutchaw, L.(2009).** (Ed). La structure et la fonction du rein. SBI4U.
140. **Laba, B., Nenonéné, A.Y., Adjrah, Y., Koba, K., Poutouli, W., &Sanda, K. (2012).** Efficacy of Cymbopogon Schoenanthus L. Spreng (Poaceae) extracts on diamondback moth damaging cabbage . J Biofertil Biopestici, 3:119, 1-4, doi.org/10.4172/2155-6202.1000119.
141. **Labed, A. (2016).** Investigation phytochimique et biologique de l'espèce Astragalus armatusssp. numidicus(Coss. Et Dur.) Maire. Et Synthèse catalytique de nouveaux dérivés julolidines. Thèse de Doctorat en Chimie Pharmaceutique, Université Freres Mentouri, Freres Mentouri-Constantine.
142. **Ladoh, Y.C.F., Dibong, S.D., Nyegue, M.A., Djembissi Talla, R.P., Lenta Ndjakou, B., Mpondo Mpondo, E., Yinyang, J.,& Wansi, J.D.(2014).** Activité antioxydante des extraits méthanoliques de Phragmanthera capitata (Loranthaceae) récoltée sur Citrus sinensis. Journal of Applied Biosciences, 84,7636– 7643.
143. **Lahsissene, H., Kahouadji, A., Tijane, M., & Hseini, S. (2009).** Catalogue des plantes medicinales utilisees dans la region de zaër (maroc occidental). Botanique, 1-26.
144. **Lakshmi. M. S., Usha Kiran, R.T, & Sandhya R. K. (2012).** a review on medicinal plants for nephroprotective activity. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 5, 8-14.
145. **Larousse, B.(Ed). (2001).** Larousse en cyclopédie des plantes médicinales. l'édition originale en langue française.
146. **Layachi, N.(2012).** L'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e (α -tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar. Thèse de doctorat en Biochimie, Université Baji Mokhtar, Baji Mokhtar –Annaba.
147. **Léa, H. (2007).** Associations entre le pollen de graminées et d'herbacées et les visites à l'urgence pour asthme chez les enfants à montréal, entre 1994 et 2004. Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en géographie Université du Québec à Montréal. Thèse de Doctorat en écologie et chimie des substances naturelles
148. **Lee, K.W., KIM, Y.J., Lee, H.J., & Lee, C.Y.(2003).** Cocoa Has More Phenolic Phytochemicals and a Higher Antioxydant Capacity than Theas and Red Wine. Journal of Agriculture and Food Chemistry. Vol. (3): 7292-7295.

149. **Lehmann, H. (2013).** Le médicament à base de plants en europe. Statut, enregistrement , contrôles. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Strasbourg.
150. **Léger, J. (2015).** GENTAMICINE INJECTION USP (Gentamicine base (sous forme de sulfate) USP). Boucherville, QC, Canada.vol(185177):1-18.
151. **Li ,H.B., Wong, C.C., Cheng, K.W., & Feng, C. (2008).** Antioxidant properties in vitro and total Phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. Lebensmittel- Wissenschaft and Technology, 41 (3) : 385-390.
152. **Loven, D., Schedl , H., Wilson , H., & Diekus .M .(1986).** Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin induced diabetes. Diabetes, 35: 503 - 514.
153. **Lyszyk, S. (2014).** Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lorraine.
154. **Magali, T. (2004).** Analyse du transcriptome rénal murin dans des conditions d'exposition aiguë et chronique à l'uranium . Thèse de Doctorat en Biologie Santé, Université de Montpellier I.
155. **Maiza, K., brac de la perrière, R.A., & Hammiche, v. (1993).** Pharmacopée traditionnelle saharienne :Sahara septentrional. Médicament et aliments : l'approche ethnopharmacologique, 169-171.
156. **Makhloufi, A. (2010).** Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar(Matricaria pubescens (Desf.) et Rosmarinus officinalis L) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Aboubaker Belkaid, Aboubaker Belkaid- Tlemcen.
157. **Maritim, A., Sanders, R., & Watkins, J. (2002).** Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. J Biochem Molecular Toxicology,17 (1),24-38.doi: 10.1002/jbt.10058.
158. **Massé, C. (2010).** (Ed). Physiologie du rein. Laboratoire de physiologie,PCM2-MI4, Faculté de Médecine, Montpellier.
159. **Massot, C. (2010).** Analyse des variations de la teneur en vitamine Cdans le fruit de tomate et rôle de l'environnement lumineux. Thèse de doctorat en Sciences, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse .

160. **Massour Djaalab, H. (2013).** Evaluation chimique et activité antidermatophyte de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de Doctorat en Sciences, Université de Constantine 1.
161. **Mathon, L.O.L. (2016).** contribution à la communication vétérinaire-proprétaire :réalisation de fiches de recommandations nutritionnelles à destination de propriétaires de chiens et de chats atteints de maladies chroniques. Thèse de Doctorat en Vétérinaire.
162. **Matsuda, O., Beck, F.X., Dörge, A ., & Thurau .K.(1988).** Electrolyte composition of renal tubular cells in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int* 33:1107-1112.
163. **Meddour, A., Yahia, M., Benkiki, N., & Ayachi, A. (2011).** étude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du capparispinosa l. *Lebanese Science Journal*, 14, No. 1,49-60.
164. **Mehani, M. (2015).** Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'Eucalyptus camendulensis dans la région de Ouargla. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Kasdi Merbah, Kasdi Merbah-Ouargla.
165. **Messer, C. (2012).** Compléments alimentaires a base de plantes et médicaments a base de plantes : différences et similitudes. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lorraine.
166. **Meyer, R.D. (1986).** Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. ;80(Suppl.6B):119-25.
167. **Ménard, C., & Lourd, A. (2002).** La néphrotoxicité médicamenteuse. *Le Médecin du Québec*, 37, n°6, 55-59.
168. **Miguel, M.G. (2010).** Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. *Molecules*, 15: 9252-9287. doi:10.3390/molecules15129252.
169. **MI Poirrier, A.L. (2010).** Mécanismes et Thérapies des Surdités Neurosensorielles .Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques , Université de liège.
170. **Mohammad Ali, R.M.(2012).** Antibacterial and phytochemical screening *Lepidium sativum* and *Cymbopogon schoenanthus*. BSc thesis, Faculty of Science, Khartoum University .
171. **Mohammedi, Z.(2012).** Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Abou Bekr Belkaid, Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.
172. **Molino, P (Ed). (2005).** A guide to medicinal plants in North Africa. Spain: Malaga.

173. **Moreira, S. (2004).** Néphropathies d'origine medicamenteuse chez les carnivores domestiques. Thèse de Doctorat en Vétérinaire, Université claud-bernard – lyon I.
174. **Morin-Savy, S. (2007).** Biosynthèse de caroténoïdes aromatiques hydroxylés par des bactéries non photosynthétiques :Des carotènes aux xanthophylles. Thèse de doctorat en Microbiologie, Université de Bretagne Occidentale.
175. **Muanda, F.N. (2010).** identification de polyphenols, evaluation de leur activite antioxydante et etude de leurs proprietes biologiques. Thèse de Doctorat en Chimie organique, Université Paul Verlaine-Metz.
176. **Murray, R. (1984).** Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. Clin chem the C.V. Mosby Co. St louis. toronto. Princeto:1112-116. Cité par fiche technique SPINREACT. Ref: 1001160.
177. **Nadal, B. (2009).** Synthèse et évaluation de nouveaux agents de protection contre les rayonnements ionisants. Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Paris sud XI.
178. **Nadio, N.A., Koba, K., Poutouli, W., Akantetou, P., Laba, B., Bokobana, M.E., Raynaud, C., & Sanda, S. (2013).** Activités insecticides de l'huile essentielle de *Cymbopogon schoenanthus* (L.) Spreng. sur les larves de stade II de *Dysdercus voelkeri* Schmidt (Heteroptera: Pyrrhocoridae). Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie, 8-14.
179. **Nauciel, C., & Vildé, J.L. (2005).** (Ed). Bactériologie médicale 2^{ème} édition. Paris : Masson.
180. **Norbert, G.K.B.J., Nyamador, W.S., Kasseney, B.D., Nebie Charles, H.R., Ketoh, K.G., Anani, K.K.E., & Glitho, A.I. (2014).** The use of two new formulations of ocimum canum sims and cymbopogon schoenanthus l. in the control of amitermes evuncifer silvestri (termitidae: termitinae), in togo . International Journal of Natural Sciences Research, 2(10), 195-205.
181. **Newman , D.J. (2012).** The influence of natural products upon drug discovery. Natural Product Report .vol(17): 215-234.
182. **Nyamador, S.W., Ketoh, G.K., Koumaglo, H.K.,& Glitho, I.K.(2010).** Activités Ovicide et Larvicide des Huiles Essentielles de *Cymbopogon giganteus* Chiov. et de *Cymbopogon nardus* L. Rendle sur les stades immatures de *Callosobruchus maculatus* F. et de *Callosobruchus subinnotatus* Pic. (Coleoptera : Bruchidae). J. Soc. Ouest-Afr. Chim, 029 , 67 -79.
183. **OCO. (2008).** Conceile patien/ Concile officinale.Paris.

184. **Olmer, M. (2003).** (Ed). Vivre avec une maladie des reins. FNAIR, La Fondation du Rein, La Ville de Marseille.
185. **Osakabe, N., Baba, S., Yasuda, A., Iwamoto, T., Kamiyama, M., Takizawa, T., Itakura, H., & Kondo, K. (2001).** "Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers." *Free Radic Res* 34(1): 93-99.
186. **Othman, M.B., Han ,J. El Omri,A., Ksouri, R., Neffati, M ., & Isoda, H.(2013).** Antistress effects of the ethanolic extract from *Cymbopogon schoenanthus* growing wild in Tunisia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* . En ligne: [http://dx. doi.org/10.1155/2013/737401](http://dx.doi.org/10.1155/2013/737401).
187. **Ouzzanea, A., Rouprêth, M., Leonc, P., Yatesd, D.R., & Colin, P. (2014).** Épidémiologie et facteurs de risque des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure :revue de la littérature pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Progrès en urologie*, 24, 966-976. [doi.org/10.1016/j.purol.2014.06.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.06.012).
188. **Pallet, N.,& Anglicheau, D. (2008).** Physiopathologie de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine . *Le Courrier de la Transplantation*, 8, 9- 13.
189. **Paris, M& Dillemann, P. (1960).** (Ed).Les plantes médicinales des régions arides. *Recherches Sur LA Zone Aride -XI,n 1960* par l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture, place de Fontenoy, Paris-7e Imprimeries Oberthur.
190. **Patel, H., Chen, J., Kumuda, C ., & Mahendra, K. (2013).** Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovascular Diabetology*, 12 (142),1-14. En ligne: <http://www.cardiab.com/content/12/1/142>
191. **Pélagie, Y., Alexis.T., Koudorom Y., Agbangnan.P., Ndahischimiye.V., Sébastien,D.T., Wotto.D., Azandégbé,E.S., & Sohounhloue,D. (2015).** Comparative study of phenolic compounds and radical-scavenging activityof the extracts of seeds of *Garcinia kola* (Guttiféreae) and *Cucumeropsis edulis* (cucurbitacéae) of Benin. *International Journal of Innovation and Scientific Research*, 15, 217-227.
192. **Pidou, P.E. (2010).** La vitamine E chez le cheval : Synthèse Bibliographique. Thèse de doctorat en Veterinaire, Université Paul Sabatier, Paul-Sabatier -Toulouse.
193. **Plante, P. (2001).** Étude de la néphrotoxicité induite par l'association médicamenteuse gentamicine amphotéricine b: effet de l'heure d'administration. Mémoire pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) Microbiologie et immunologie, Université Laval, Laval- Canada.

194. **Podsedek , A. (2007).** Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: A review. LWT. Vol. (40):1-11.
195. **Poisson, C. (2013).** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la
Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après
exposition chronique . Thèse de Doctorat en Toxicologie, Université Paris-Sud 11.
196. **Poormoosavi, S. M., Behmanesh, M. A., & Najafzadeh, H. (2010).** Effect of
cimetidine on gentamicin-losartan induced -nephrotoxicity in rats. African Journal of
Pharmacy and Pharmacology, 4(6). 341-345. En ligne
<http://www.academicjournals.org/ajpp>.
197. **Prieto, P., Pineda, M., & Aguilar, M. (1999).** Spectrophotometric quantitation of
antioxidant capacity through the formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific
application to the determination of vitamin E. Analytical Biochemistry, 337-341.
doi:10.1006/abio.1999.4019.
198. **Priyadarsini, G., Kumar, A., Anbu, Ashwini., A ., & Ayyasamy, S.(2012).**
Nephroprotective activity of decoction of indigofera tinctoria (avuri kudineer) against
cisplatin-induced nephropathy in rats. International Journal Of Life Science & Pharma
Research, 2, 56-62.
199. **Priyamvada ,S.M., Arivarasu,N.A., Neelam, F., Sheeba, K., Khan,S.A., Wasim
Khan,M.D ., & Yusufi, A.N.K. (2008).** Studies on the protective effect of dietary fish oil
ongentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damagein rat kidney. Prostaglandins,
Leukotrienes and Essential Fatty Acids ;78:369-81.
200. **Prusty, K.B., Harish,B., & Mamatha, C.H.(2012).** Journal of PharmaSciTech, 2(1),
16-19.
201. **Rabab, R.E, Hamuoda, A.F., Abdel-Fatah, A., & Farouk, M. (2014).** Protective
role of vitamin c and green tea extract on malathion-induced hepatotoxicity and
nephrotoxicity in rats. American Journal of Pharmacology and Toxicology, 9 (3), 177-
188. doi:10.3844/ajptsp.2014.177-188.
202. **Rafieian-Kopaei, M., Baradaran1, A., Merrikhi,A., Nematbakhsh,M., Madihi,Y.,
& Nasri, H.(2013).** Efficacy of Co-administration of Garlic Extract and Metformin for
Prevention of Gentamicin–Renal Toxicity in Wistar Rats Biochemical Study. International
Journal of Preventive Medicine, 4, No 3, 258-264.
203. **Ramé ,A.,& Théron ,S. (2009).** Livre anatomie et physiologie. Édition Elsevier
Mason SAS. Italie. P 244, 245, 247, 248.

204. **Rémond ,C. (2007).** Surveillance infirmière en pré et postopératoire. 3ème édition. Édition LAMARE. Paris. P 37.
205. **Rouas, C. (2010).** Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxification in vivo et in vitro. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Paris XI.
206. **Rouvier, M. (2002).** l'ochratoxine a :nature, origine et toxicite. Thèse de Doctorat en Veterinaire, Université Paul-Sabatier ,Paul-Sabatier –Toulouse.
207. **Royer, M., & Houde, R. (2010).** Potentiel de développement lié aux extractibles : état des connaissances et revue des marchés. volet 2: technologies de conversion, Département des sciences du bois et de la forêt, CRB, Université Laval.
208. **Samate, A.D. (2002).** Compositions chimiques d'huiles essentielles extraites de plantes aromatiques de la zone soudanienne du burkina faso: valorisation. Thèse de Doctorat en Sciences Physiques, Université de Ouagadougou.
209. **Schawenberg ,P., & Paris, F (1977).** Guide des plantesmédicinales. Delachaux et Niestlé.
210. **Schortgen, F. (2005).** Néphrotoxicité et médicaments Drugs and renal toxicity. Réanimation,14, 436–441. doi:10.1016/j.reaurg.2005.03.004.
211. **Schroeter, H., Boyd, C., Spencer, J. P., Williams, R. J., Cadenas, E., & Rice-Evans, C. (2002).** Mapk signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide. Neurobiol Aging 23(5): 861-880.
212. **Schultz, A. (1984).** Uric acid. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. 1261-1266 and 418. Cite par fiche technique SPINREACT. Réf. 1002120 et 1002210.
213. **Sebai, M.(2012).** La phytothérapie entre la confiance et mefiance, Memoire professionnel infirmier de la sante publique.56p.
214. **Sekli-Belaidi, F. (2011).** Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly(3,4- éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse de Doctorat en Génie des Procédés et de l'Environnement, Université de Paul Sabatier, Paul Sabatier -Toulouse III.
215. **Shamsuyarova, P. (2015).** Overexpression of Catalase prevents gentamicin – induced apoptosis of renal proximal tubular cells in transgenic mice. Master's Thesis of Medicine, Université de Montréal.

216. **Sherwood, (2006).** Physiologie humaine. 2eme édition. Edition de boeck. Bruxelles.
P 406.
217. **Siby, S. (2008).** étude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de bamako .Thèse de Doctorat En Médecine, Université de Bamako, Bamako – Mali.
218. **Soares, A.F. (2005).** Effets du stress oxydant sur le fonctionnement des adipocytes : adiponectine et prostaglandines. Thèse de doctorat en Biochimie, Université de Lyon.
219. **Soliman, K.M., Abdul-Hamid, M., & Othman, A.I. (2007).** Effect of carnosine on gentamicin-induced nephrotoxicity. Med. Sci. Monit., 13(3): BR73-83.
220. **Soulat, M. (2013).** risque renal des aminosides dans le choc septique. Thèse de Doctorat en Médecine, Université Bordeaux 2.
221. **Sounta Yéo , O., Guessennd, K.N., Meité, S., Ouattara, K., Bahi, G.A., N'Guessan, J. D., & Coulibaly, A. (2014).** In vitro antioxidant activity of extracts of the root *Cochlospermum planchonii* Hook. f. ex. Planch (*Cochlospermaceae*). Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry , 3(4), 164-170.
222. **Sounta Yéo, O., Nathalie, G.K., Karamoko, O., Fernique, K.K., Joseph, D.A., Mireille, D., & Adama, C. (2014).** Triphytochemistry and in vitro antibacterial activity of root extracts *Cochlospermum planchonii* Hook f. ex. Planch (*Cochlospermaceae*) on multireristant strains. Scholars Academic Journal of Biosciences, 2(10), 663-670.
223. **Sousa, E.M.B.D., Câmara, A.P.C., Costa, W.A., Costa, A.C.J., Oliveira, H.N.M., Galvão, E.L.,& Marques, M.M.O.(2005).** Evaluation of the Extraction Process of the Essential Oil from *Cymbopogon schoenanthus* with Pressurized Carbon Dioxide. Brazilian Archives of Biology and Technology, 48, 231-236.
224. **Spinreact, S.A.U. (2015)** .Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) Espagne .
225. **Stengel, B., & Simon, P. (1696).** Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale. Insuffisance rénale chronique, 141-176.
226. **Stojiljković, N., Ilić, S., Veljković, M., & Todorović, J. (2014).** Effects of supplementation with vitamin e on gentamycin-induced acute renal failure in rats. Medicine and Biology, 16(2), 61-66.
227. **Sule, O.J., & Arhoghro, M.E. (2016).** Protective Potentials of *Bryophyllum pinnatum* In Wistar Albino Rats Against Gentamicin-Induced Biochemical Injury. Journal of Medical and Biological Science Research, 2 (10), 163-167.

228. **Sulmont, G., & Thibaudon, M. (2017).** Graminées ornementales » tableau résumé de quelques espèces fréquemment cultivées, RNSA, 1-38.
229. **Sultan, J.I., Inam, U.R., Haq, N., Muhammad, Y., & Javed, I.(2008).** Mineral composition, palatability and digestibility of free rangeland grasses of northern grasslands of Pakistan. Pak. J. Bot, 40(5), 2059-2070.
230. **Talbi, H., Boumaza, A., El-mostafa, K., Talbi, J., & Hilali, A. (2015).** Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella sativa* L. (Evaluation of antioxidant activity and physico-chemical composition of methanolic and aqueous extracts of *Nigella sativa* L.). Mater. Environ. Sci, 6 (4), 1111-1117.
231. **Temraz, A., & El-naggar, D.(2012).** Development of TLC- Densitometric Method Used for Quantitative Estimation of Some Natural Pharmaceutical Preparations in Egyptian Market. Journal of American Science ,8(6), 367-371.
232. **Thermo .(2012).** Réactif de dosage des protéines totalesMéthode du biuret; VA 22645-1905 États-Unis .
233. **Thibault, L. (2001).** La nutrition à l'heure des rythmes biologiques. le clinicien , 101-. **.Tozlovanu, M. (2008).** Evaluation du risque de contamination alimentaire en mycotoxines néphrotoxiques et cancérigènes (notamment l'ochratoxine A) : Validation de biomarqueurs d'exposition et d'effet. Thèse de Doctorat en Toxicologie et Sécurité des Aliments, Université L'institut National Polytechnique de Toulouse.
234. **Tietz , N.W., & Amerson, A.B.(1995).**Clinical guide to laboratory tests .E d. Saunders, Michigan. 931p. Cité par fiche technique SPINREACT, Ref: 1001290.
235. **Trinder, P. (1969).** Ann. Clin. Biochem. 6, p : 27-29. Cite par fiche technique Biolabo. Réf : 80019.
236. **Uma,C., Poornima,K., Surya,S., Ravikumar,G ., & Gopalakrishnan,V.K. (2012).** Nephro protective Effect of Ethanolic Extract of *Tabernaemontana Coronaria* in Mercuric Chloride Induced Renal Damage in Wistar Albino Rats. International Journal of Chemical Engineering and Applications, 3, No. 4, 269-273.
237. **Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006).** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 160(1): 1-40.
238. **Vanherweghem, J.L. (2002).** Urémie chronique et cancer des voies urinaires secondaires à la prise d'extraits végétaux utilisés en phytothérapie chinoise . médecine sciences, 18(11), 1095-1101. Doi: 10.7202/000465ar.

239. **Vanisha, S. N., & Hema, M. (2012).** Potential Functions of Lemon Grass (*Cymbopogon citratus*) in Health and Disease. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 3(5), 1035-1043. En ligne www.ijpba.info.
240. **Veljković, M., Ilić, S., Stojilković, N., Velicković, L., Pavlović, D., Radenković, M., Branković, S., Kitić, D., & Ignjatović, M.G. (2015).** Beneficial Effects of Green Tea Extract in Gentamicin-Induced Acute Renal Failure in Rats. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš*, 32(1), 51-58. doi: 10.1515/afmnai-2015-0005.
241. **Velomalala, N.M., Raherimandimby, M., & Ramamonjisoa, D. (2013).** Extraction des molécules actives contenues dans les feuilles de *Senecio faujasioïdes* (Asteraceae). *Journal International de Santé au Travail*, 1, 41-50.
242. **Virginie, G., Mèdoatinsa, S.E., Nonviho, G., Bogninou-Agbidinoukoun, G.S.R., Agbangnan, D.C. P., & Sohounhloué, C. K. D. (2015).** Etude chimique et évaluation de l'influence de la granulométrie sur la cinétique d'extraction des polyphénols naturels de *Pterocarpus erinaceus* acclimaté au Bénin. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 12, No.2, 325-333.
243. **Vuorela, S. (2005).** Analysis, isolation, and bioactivities of rapeseed phenolics. Finland: Helsinki.
244. **Wren, M. (2007). (Ed).** Les Plantes Médicinales. CTA Centre technique de coopération agricole et rurale Postbus 380, 6700 A J Wageningen, Pays-Bas.
245. **Wu, C. H., Lin, J. A., Hsieh, W. C., & Yen, G. C. (2009).** "Low-density-lipoprotein (LDL)-bound flavonoids increase the resistance of LDL to oxidation and glycation under pathophysiological concentrations of glucose in vitro." *J Agric Food Chem* 57(11): 5058-5064.
246. **Wylock, M. (1970).** Les aromates dans les tablettes gé de mycènes. 106-146.
247. **Yagi, K. (1976).** Simple Fluorometric Assay for lipoperoxyde in blood plasma. *Biochemical. Medecine*, 15, 212-216.
248. **Ybert, E. (2001).** de laage de meux A. : Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Larousse / VUEF., Paris, ; 335 p.
249. **Zekkour, M. (2008).** Les risques de la phytothérapie, Monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Mohammed V, Mohammed V- Souissi.
250. **Zimmer-Rapuch, S., Janus, N., Amet, S., Deray, G., & Launay-Vacher, V. (2010).** Néphrotoxicité des médicaments anti-cancéreux en hématologie: description, mécanismes et prise en charge , *Risques organiques Partie I*, 5, 200-211.

ANNEXES



Photo : Evaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R- 200) (photo originale).



Figure: Étuve de type MEMMERT (photo originale).



Figure: Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type UV- VIS -1240
(photo originale).



Figure: Bain-marie de type MEMMERT (photo originale).



Figure24: Centrifugeuse horizontale de type SIGMA (photo originale).

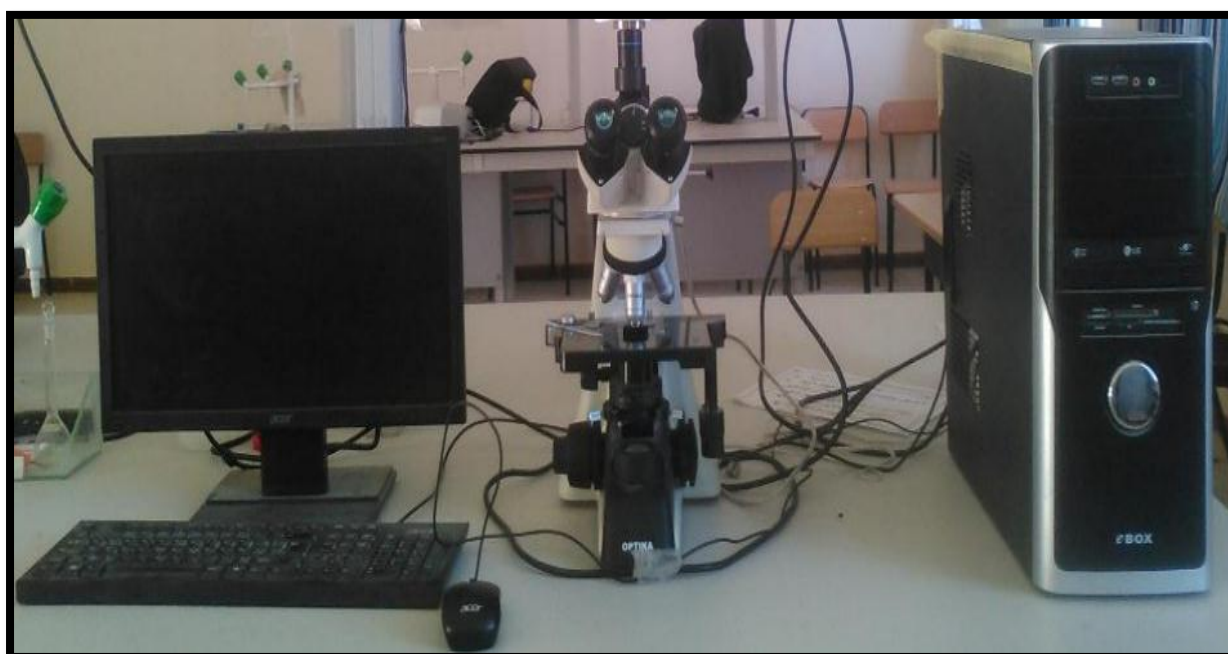


Figure: Microscope optique de type OPTIKA lié à un appareil photo (photo originale).

Tableau: Résultat des tests phytochimiques d'extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*.

ALCALOÏDES	POLYPHENOLS	TANINS
		
FLAVONOÏDES	POLYTERPENES	STEROLS
		
SAPONOSIDES	STEROÏDES	SUCRE REDUCTEUR
		



Photo : Administration de l'extrait de *Cymbopogon schoenanthus*. par gavage gastrique (Originale, 2017)



Photo : Injection intrapéritonéale de gentamicine 80 mg / kg/ jour.

Produits chimiques utilisés

Acétate de sodium, acide acétique, acide ascorbique, acide dithio-bis2-nitrobenzoïque (DTNB), acide gallique, acide phosphorique (H_3PO_4), acide salicylique, acide sulfurique (H_2SO_4), acide thiobarbiturique (TBA), acide trichloroacétique (TCA), bleu de comassie, butylhydroxytoluène (BHT), carbonate de sodium (Na_2CO_3), catéchine, chloroforme, chlorure d'hydrogène (HCl), chlorure de sodium (NaCl), diméthyle sulfoxyde (DMSO), 2,2'-diphényl-1-picryl hydrazyl (DPPH), eau oxygénée (H_2O_2), Folin-Ciocalteu, gélatine, glutathion réduit (GSH), liqueur de Fehling, magnésium (Mg), méthanol, molybdate d'ammonium, monopotassium phosphate (KH_2PO_4), quercétine, réactifs de Dragendorff, réactif de Liebermann, sérum albumine bovin (SBA), trichlorure d'aluminium (AlCl_3), trichlorure de fer (FeCl_3), TPTZ (tripyridyltriazine ferrique), tris, vanilline.

Résumé: Le but de ce travail d'une part, est d'étudier la phytochimie, capacité antioxydante et antimicrobienne d'extraire hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus* issue de Tamanrasset, d'autre part pour évaluer l'effet protecteur des principes actifs dérivés de cette plante sur des rates atteintes d'une néphrotoxicité par administration de la gentamicine 80mg/kg pendant 08 jour. Il s'agit d'une étude expérimentale menée au laboratoire sur 24 rates femelles *Wistar Albinos* réparties en six lots de quatre rates chacun.

A travers cette étude, nous avons estimé les taux des polyphénols ($29,387 \pm 2,208$ µg équivalent d'acide gallique/ mg de la matière sèche), des flavonoïdes ($8,84 \pm 0,317$ µg équivalent de quercétine/mg de la matière sèche), des tannins condensés ($3,907 \pm 0,140$ µg équivalent de catéchine/mg de la matière sèche). L'activité antioxydante par la méthode de DPPH a montré un pouvoir piégeur avec une IC_{50} de $113,383 \pm 3,17$ µg /ml. Un potentiel réducteur important par le test de PM et FRAP a été également montré par cet extrait. Il a montré une certaine activité contre quelques bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

A partir de l'analyse biochimique de nos résultats, nous remarquons une diminution significative de la concentration sérique de l'urée, la créatinine et l'acide urique chez les groupes intoxiqués par gentamicine et administrés les deux doses de l'extrait. Alors que, la concentration de protéine totale, albumine ont été augmentées. Cependant, les ionogrammes sanguins ont présenté un changement significatif, chez les rates traitées par *Cymbopogon schoenanthus* par rapport aux rates injectées de la gentamicine. En outre, cette plante a diminuée le stress oxydatif qui est traduit par une diminution de la teneur tissulaire de malondialdéhyde (MDA), une augmentation du taux du glutathion réduit (GSH), de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) et activité de la catalase (CAT) dans les reins et par conséquent, une amélioration et régénération du tissu rénal. La présente étude confirme que *Cymbopogon schoenanthus* peut avoir un effet protecteur vis-à-vis la toxicité induite par la gentamicine et les pathologies associées au stress oxydatif.

Mots clés: *Cymbopogon schoenanthus*, activité antioxydante, activité antimicrobienne, néphrotoxicité, stress oxydatif.

المخلص: الغرض من هذا البحث من جهة هو دراسة التقدير الكيميائي، النشاطات المضادة للأكسدة والمضادة للميكروبات للمستخلص الكحولي للماد من منطقة تمنراست، ومن جهة أخرى لتقييم الآثار الوقائية للمكونات الفعالة المشتقة من هذه النبتة على جردان مصابة بالتسمم الكلوي بواسطة حقن الجنتاميسين 80ملغ/كغ لمدة 08 أيام. الدراسة التجريبية أجريت في المختبر على 24 جرد من سلالة وستار مقسمة إلى ستة مجموعات، أربعة فئران في كل منها حيث المجموعة الأولى شاهدة، الثانية عوملت فقط بالمستخلص الكحولي لـ: اللاد بجرعة 300ملغ/كغ، الثالثة تلقت جرعة 80 ملغ/كغ من الجنتاميسين، الرابعة والخامسة هما مجموعتين حقتا بالجنتاميسين 80ملغ/كغ وعولجتا بجرعتين مختلفتين (100 و 300ملغ/كغ) من اللاد، السادسة هي مجموعة من جردان حقتا بالجنتاميسين وعولجتا بفيتامين ج بجرعة 200ملغ/كغ. من خلال هذه الدراسة، أثبتنا وجود البوليفينول بكمية مقدرة بـ (2.208 ± 29.387 ميكروغرام مكافئة لحمض الغاليك /ملغ من الكتلة الجافة)، الفلافونويد (0.317 ± 8.84 ميكروغرام مكافئة للكرستين /ملغ من الكتلة الجافة)، التانينات المكثفة (0.140 ± 3.907 ميكروغرام مكافئة للكاتشين /ملغ من الكتلة الجافة)، قدرت قيمة النشاط المضاد للأكسدة من خلال طريقة DPPH بـ IC_{50} مساوية : 113.383 ± 3.17 ميكروغرام /مل. أظهر اختبار قوة الإرجاع عن طريق PM وFRAP نتيجة هامة لقدرة المستخلص المضادة للأكسدة. كذلك، فإن هذا المستخلص هو فعال ضد بعض أنواع البكتيريا كالمكورات العنقودية الذهبية، القولونية البرازية.

من خلال تحليل النتائج البيوكيميائية، نلاحظ انخفاض كبير في تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك عند المجموعات مسممه بواسطة جنتاميسين و المعالجة بمستخلص اللاد بتركيزين مختلفين، وكذلك الزيادة في تركيز البروتين الكلي و الألبومين، بينما تركيز الشوارد أظهر تغيرا ملحوظ لدى الجردان التي عولجت باللامد مقارنة بالتي حقتا بالجنتاميسين وبالإضافة إلى ذلك فإن هذه النبتة أظهرت تحسن كبير في النظام المضاد للتأكسد وذلك بتنقص تركيز (MDA)، زيادة معدل GSH، ارتفاع نشاط انزيم GPx و CAT في الكلى، مما أدى إلى حماية النسيج الكلوي. في الختام، هذه الدراسة تظهر بأن اللاد لها تأثير وقائي ضد الأمراض و الجهد التأكسدي الناجم عن التسمم الكلوي بالجنتاميسين.

الكلمات المفتاحية: اللاد، النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للبكتيريا، التسمم الكلوي، الإجهاد التأكسدي.