

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi-Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

Thème :

*Effet toxique de la gentamicine sur la physiologie rénale
(Thème théorique)*

Présenté par :

Melle. Benzine Salma

Melle. Hafiane Wafa

Melle. Sedira Aridj

Devant le jury :

Dr.Guidri Kamilia	(M.C.A)	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Présidente
Dr.Ben amara Amal	(M.A.A)	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Promotrice
Dr.Rouachdia Rokaya	(M.A.A)	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 07/06/2022

Note :

Mention :

Année universitaire : 2021/2022

Remerciment

Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant pour toute la volonté et le courage qu'il lui a donné pour faire ce Mémoire, et nous adressons nos sincères remerciements à notre encadrante, **Mme Ben Amara**, pour ses conseils, ses encouragements et sa .patience à ce sujet. Nous la remercions de nous avoir soutenus tout ce temps

Nous remercions sincèrement les membres du jury qui jugeront nos recherches : **Mme Rouachdia** et **Mme guidri**, toutes deux professeurs à l'Université de Tébessa

Nous remercions les professeurs de l'Université de Tébessa qui ont eu l'honneur d'étudier ce travail. Merci beaucoup, accompagné de notre profond respect et de notre gratitude aux professeurs, maîtres de conférences et maître de conférences du Département de Biologie Appliquée pour leurs orientations ,et leurs conseils pendant cinq années.

Enfin, nous remercions sincèrement tous ceux qui ont contribué directement ou .indirectement à la préparation de cette lettre. Merci à tous.

Dédicace

Au nom de dieu le clément par essence et par excellence je dédie ce modeste travail à :

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

je dédie ce mémoire à :

*A Mon Cher Père **Ahmed Lakhdar Benzine** :*

Cher père

J'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement c'est grâce à tes efforts à tes conseils et à ta surveillance. Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon respect.

*A Ma Chère mère **Fadjria Zermat** :*

Ma très chère mère : j'aimerais toujours te remercier pour tous ce que tu as fait jusqu'à notre jour

Là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants.

J'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux

chemins de la

réussite, c'est grâce à toi que je dois toute ma réussite. J'espère que mon travail sera le témoignage

de ma gratitude et mon respect le plus

profond.

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde , à

*toi Mon Cher Frère **Hamza Benzine** et ses enfants **Basma ;Nazime***

*Une dédicace spéciale à **Mellouki Fatma***

Ma Chère sœur et mon amie, je vous souhaite à tous bonheur, joie et santé et bien-être continus.

Je t'aime tellement

*A mes trinômes, mes amis **Aridj** et **Wafa***

*A mes amis **Noor ;Hanane ;Kawther ,Chaïma ; Takwa***

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toutes

Les personnes qui auront contribué de près ou De loin à l'élaboration de ce mémoire. Merci à toutes et à tous

Benzine Salma

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné la volonté, la santé, le bien-être et le courage de faire ce travail.

Je dédie ce mémoire à ma famille d'abord :

Mes parents:

Baba.. Merci de me faire confiance.. pour ton soutien et tes encouragements tout au long de ce parcours..

Merci d'avoir toujours voulu me donner sans compter et sans limites.

Maman.. merci pour ta gentillesse et ton soutien moral et matériel..

Et pour tous les efforts que vous avez faits pour nous jusqu'à présent.

Merci de votre soutien et de votre confiance en moi et de me donner les moyens d'arriver à ce jour.

J'espère que tu es fier de moi...

À mes chères sœurs : takwa, Rihab et notre petite fille, Asinat.

A mes chers frères : Sami, Abdo, Bahaà.

A mon amie proche et ma sœur, qui n'a pas été mise au monde par ma mère : Faten.. Merci d'être près de moi et de toujours me soutenir en toutes circonstances.. Je t'aime beaucoup.

A mes amis qui m'ont toujours accompagné : Souhaïla, Siham, Hajer, Salma, Wafa, Assala, Loubna, Taqwa, Amina, Aziza, Hanan, Aya.

A tous ceux qui ont été mentionnés par mon cœur et non par ma langue, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je vous remercie infiniment.

Aridj

Dédicace

Au nom d'Allah le Clément la miséricorde Tout d'abord je remercie le dieu qui m'a donné Le courage pour arriver à ce stade de fin d'études Je dédie ce modeste travail :

A mon très cher père : Ahmed

Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, Et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma Profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère mère : Meriem

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

*A mes sœurs **Abir**, **Radja** et mes petits anges **Iyad**, **Islem** que j'aime tant
Pour leur petit mot et leur soutien*

*En particulier à mon trinôme **Salma** et **Aridj** des sœurs qui ont toujours veillé à me soutenir*

A tous la promo toxicologie 2022 que Jaime tant un par un.

WAFA

Résumé

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides, dont l'utilisation clinique est limitée par sa néphrotoxicité. Des preuves expérimentales suggèrent l'implication des espèces réactives de l'oxygène (EROs) et de l'inflammation dans la néphrotoxicité induite par les aminoglycosides.

L'objectif de cette étude est de contribuer à l'analyse de l'effet de gentamicine sur la physiologie rénale. d'après l'article analysé on peut révéler que la dose 20 mg/kgde gentamicine provoque des changements morphologiques significatifs et une apoptose tubulaire .

Tandis que La dose de 32 mg/kg a induit des dommages graves et une apoptose tubulaire abondante , une dilatation importante des tubules proximaux chez les souris WT, ainsi que des cellules épithéliales détachées et des moulages dans la lumière tubulaire.

Concernant les résultats de la génération des ROS au niveau des reins des souris Cat-Tg traitées avec de la gentamicine 20 mg/kg , il y a eu une légère augmentation de la génération de ROS par rapport au témoin, mais cette augmentation était statistiquement moindre par rapport aux sourisWT. En revanche, au niveau des reins des souris WT et Cat-Tg sacrifiées 10 jours après la dernière injection, la génération de ROS augmente de manière non significative par rapport aux témoins.

Enfin , d'après les études et les expérimentations des chercheurs on peut dire que la gentamicine à la dose de 20 mg/kg induit des effets néphrotoxique .

Les mots clé : Gentamicine , Aminosides , Néphrotoxicité , Apoptose , ROS .

ملخص

الجنتاميسين هو مضاد حيوي لأمينو غليكوزيد ، ويقتصر استخدامه السريري على سميته الكلوية تشير الأدلة التجريبية إلى تورط أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) والالتهاب في السمية الكلوية التي يسببها أمينو غليكوزيد .

الهدف من هذه الدراسة هو المساهمة في تحليل تأثير الجنتاميسين على فسيولوجيا الكلى الفئران WT وفئران Cat - Tg وفئران C57BI6 من النوع البري يظهر التحليل أن جرعات الجنتاميسين البالغة 20 مجم / كجم تسبب تغيرات مورفولوجية كبيرة وموت الخلايا المبرمج الأنبوبي.

تسببت جرعة 32 مجم / كجم في حدوث أضرار جسيمة وموت الخلايا المبرمج الأنبوبي الغزير ، وتلف أنبوبي قريب واسع النطاق وتمدد في الحيوانات المعالجة بـ WT ، وخلايا ظهارية منفصلة والقوالب في التجويف الأنبوبي.

فيما يتعلق بنتائج توليد ROS في كليتي فئران TCat - g المعالجة بالجنتاميسين 20 مجم / كجم ، كانت هناك زيادة طفيفة في توليد ROS مقارنة بالسيطرة ، لكن هذه الزيادة كانت أقل إحصائيا الفئران المعالجة على النقيض من ذلك ، في كليتي القدران المعالجة بـ WT و Cat - Tg التي تم التضحية بها بعد 10 أيام من الحق الأخير ، لم تكن هناك زيادة ذات دلالة إحصائية في توليد ROS مقارنة بمجموعة التحكم .

أخيرا ، وفقا لدراسات وتجارب الباحثين ، يمكن القول أن الجنتاميسين بجرعة 20 ملجم / كجم بسبب تأثيرات سامة على الكلى.

الكلمات المفتاحية الجنتاميسين ، الأمينوسيدات ، السمية الكلوية ، موت الخلايا المبرمج ، ROS.

Abstract

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic, the clinical use of which is limited by its nephrotoxicity. Experimental evidence suggests the involvement of reactive oxygen species (ROS) and inflammation in aminoglycoside-induced nephrotoxicity.

The objective of this study is to contribute to the analysis of the effect of gentamicin on the renal physiology of WT mice, Cat-Tg and wild-type C57Bl/6 mice. Analysis shows that gentamicin doses of 20 mg/kg cause significant morphological changes and tubular apoptosis.

The 32 mg/kg dose induced severe damage and profuse tubular apoptosis, extensive proximal tubular damage and dilation in WT-treated animals, and detached epithelial cells and casts in the tubular lumen.

Regarding the results of the generation of ROS in the kidneys of Cat-Tg mice treated with gentamicin 20 mg/kg, there was a slight increase in the generation of ROS compared to the control, but this increase was statistically less. compared to WT-treated mice. In contrast, in the kidneys of WT and Cat-Tg-treated mice sacrificed 10 days after the last injection, there was no statistically significant increase in ROS generation compared to control.

Finally, according to the studies and experiments of the researchers, it can be said that gentamicin at a dose of 20 mg/kg induces nephrotoxic effects.

Key words: Gentamicin, Aminoglycosides, Nephrotoxicity, Apoptosis, ROS.

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Liste des figures

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE I : ANATOMIE RENALE ET NEPHROTOXICITE

I. LES REINS 4

I.1. Rappel de l'anatomie du rein 4

I.1.1. Vascularisation rénale..... 5

I.2. Le néphron 5

I.2.1. Le corpuscule rénal..... 6

I.2.1.1. Le glomérule..... 6

I.2.1.2. La capsule de Bowman..... 6

I.2.2. Le système tubulaire..... 7

I.2.2.1. Le tube contourné proximal (TCP) 7

I.2.2.2. L'anse du néphron..... 7

I.2.2.3. Le tubule distal..... 7

I.2.2.4. Le tubule collecteur 7

I.3. Physiologie rénale.....8

I.3.1. Processus de transport dans le néphron.....8

I.3.1.1. La filtration 8

a. Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal..... 8

I.3.1.2. Réabsorption 9

I.3.1.3. Sécrétion 9

I.3.1.4. Élimination9

I.4. Fonction principale 10

II. LA NEPHROTOXICITE..... 10

II.1. Néphropathies d'origine médicamenteuse..... 10

II.2. Atteintes rénales induites par les médicaments.....	11
II.2.1. Néphropathies tubulaires.....	11
II.2.2. Néphropathies tubulo-interstitielles.....	12
II.2.3. Néphropathies glomérulaires.....	12
II.2.4. Insuffisances rénales fonctionnelles	12
II.2.5. Les néphropathies vasculaires.....	13
II.2.6. Les néphropathies obstructives.....	13

CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES

I. LES MEDICAMENTS	15
I.1. Définition.....	15
I.2. Classifications des médicaments	15
I.2.1 Antibiotiques.....	15
I.2.2 Antifongiques	15
I.2.3 Antiparasitaires.....	16
I.2.4 Antalgiques	16
I.2.5. Anti-inflammatoires	16
I.2.6. Dermatologie	16
I.2.7. Autres	16
II. LES ANTIBIOTIQUES	17
II.1. Historique.....	17
II.2. Définition des antibiotiques	17
II.3. Propriétés des antibiotiques.....	18
II.4. Critères de classification des antibiotiques.....	18
II.5. Pharmacocinétique des antibiotiques :	19
II.5.1. Absorption	19
II.5.2. Distribution.....	19
II.5.3. Métabolisme	20
II.5.4. Excrétion	20
II.6. Pharmacodynamique des antibiotiques.....	20

II.7. Mode d'action des antibiotiques.....	21
II.7.1. La paroi bactérienne.....	21
II.7.2. La membrane cellulaire.....	21
II.7.3. L'ADN.....	21
II.7.4. Le ribosome bactérienne	22
II.8. Les effets indésirable des antibiotiques	23
II.8.1. Les réactions allergiques	23
II.8.2. Les troubles digestifs.....	23

CHAPITRE III : PRESENTATION DE GENTAMICINE ET ANALYSE D'ARTICLE

I. PRESENTATION DE LA GENTAMICINE : UN MODELE DE NEPHROTOXIC.....	25
I.1 Les aminoglycosides ou aminosides.....	25
I.1.1. Mode d'action des aminosides.....	25
I.1.2 Néphrotoxicité des aminosides.....	26
I.1.3 La classification des aminosides.....	27
I.2. La gentamicine	28
I.2.1. Définition	28
I.2.2. La structure chimique	28
I.2.3. Pharmacocinétique	29
I.2.3.1. Absorption	29
I.2.3.2. Distribution	29
I.2.3.3. Métabolisme	29
I.2.3.4. Excrétion.....	29
I.2.4. Pharmacodynamique	30
I.2.5. La toxicité	31
I.2.5.1. Mécanisme de la néphrotoxicité induite par la gentamicine	31
a. La gentamicine provoque un stress oxydatif.....	31

b. Induction de l'apoptose et la nécrose des cellules tubulaires proximales.....	32
c. Augmentation de la phospholipidose et les atteintes lysosomales	32
d. Les lésions et les atteintes mitochondriales	32
e. L'inhibition de la Na ⁺ /K ⁺ ATPase	33
f. Effet sur les Facteurs vasculaires	33
II . ANALYSE D'ARTICLE	34
II .1. La méthode d'expérimentation d' Anastasia Shamsuyarova (2015)	34
II.2. La gentamicine induit des lésions rénales dose-dépendantes chez les souris C57Bl/6 de type sauvage.....	35
II.3. La gentamicine induit une apoptose tubulaire	38
II.4. La gentamicine induit la génération de ROS dans les reins de WT souris mais la surexpression de Catalase chez les souris Cat-Tg atténue la formation de ROS induite par la gentamicine.....	40
II.5. Discussion finale.....	41
CONCLUSION.....	42
Références bibliographiques et web-graphiques	

Liste des tableaux

Tableau 01 : Groupes d'animaux expérimentaux

Liste des abréviations

TCP :	Tube contourné proximal
TC :	Tubule collecteur
TCD:	Tubule collecteur distal
DFG:	Débit de filtration glomérulaire
AINS:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IEC:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ARAI:	Anti- récepteurs de l'angiotensine II
NIA:	National Investigation Agency
SRAA:	Système rénine-angiotensine-aldostérone
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CMB:	Concentration minimale bactericide
ADN:	Acide Désoxyribonucléique
ARN:	Acide ribonucléique
ARNm:	Acide ribonucléique messenger
ARNt:	Acides ribonucléiques de transfert
EDP I:	Energy dependant phase I
EDP II:	Energy dependant phase II
PARS :	Poly(ADP-ribose) synthase
ROS:	Espèces réactives de l'oxygène
RNS:	Espèces réactives de l'azote
L-NAME:	NG-nitro-L-argininemethyl-ester
ATP:	Acide adénosine-triphosphorique
ATPase:	Abréviation d'adénosine triphosphatases
PAS:	PeriodicAcidShiff
DHE:	Dihydroethidium
ERO:	Espèces Réactives d'Oxygène
IP:	Intraperitoneal

Liste des abréviations

Cat:	Catalase
IRA:	Insuffisance rénale aigue
RE:	Réticulum endoplasmique
GM:	Gentamicine
NTx:	Néphrotoxicité médicamenteuse

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Les positions des reins droits et rein gauche	04
2	Structure du néphron	05
3	Coupe du corpuscule de malpighi	06
4	L'anatomie du rein	08
5	Dr. Ernest Duchesne	17
6	Modes d'action des antibiotiques et principales familles d'antibiotiques	22
7	Structure de base de la plupart des aminosides : 2-déoxystreptamine	25
8	Structure chimique de la gentamicine	28
9	Mécanisme d'action des aminosides	30
10	Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine	31
11	Coloration PAS de la section rénale (cotrex) des animaux témoins et traités à la gentamicine	36
12	Noyaux apoptotiques détectés par test TUNEL dans le cortex rénal des animaux témoins et des animaux traités à la gentamicine	37
13	Les sections de rein de souris témoins WT (A) et Cat-Tg (B); Souris WT (C) et Cat-Tg traitées avec de la gentamicine	39

INTRODUCTION

Le rein est un organe vital de l'organisme. Il a une fonction de régulation du volume extracellulaire, de maintien de l'homéostasie acido-basique et d'élimination des déchets de l'organisme. Chez le sujet au repos, les reins filtrent environ un quart du débit cardiaque par minute. Une défaillance de cet organe est donc responsable de conséquences souvent désastreuses (**Radhak . kiryluk. 2006**).

Les reins sont des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques du fait de ses fonctions de filtration, transport, réabsorption, et métabolisme de substances chimiques alors que les néphrotoxicités d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale seraient l'étiologie la plus fréquente d'atteinte rénale aigue dans la population générale. Elles sont généralement provoquées par l'usage des médicaments ou par une infection (**Gueguen et al ;2012**).

Les aminosides sont une famille d'antibiotique dont l'activité est concentration dépendante, c'est-à-dire dont l'efficacité est directement corrélée aux concentrations sériques (**Rougier et al ;2003**).La gentamicine qui appartient aux aminoglycosides, elle se fixe de façon irréversible sur le ribosome des bactéries et inhibe la traduction en provoquant des erreurs de lecture de l'ARN messenger (**Sedrati, 2014**).

La gentamicine provoque une néphrotoxicité directe par leur accumulation dans le cortex rénal (**Mathew, 1992**).Aussi , elle induit une apoptose tubulaire . Il pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les anions superoxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle des reins(**Walker et al ; 1999 ; Balakumar et al ; 2008**) .

En outre, les lésions rénales induites par les aminosides sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation (**Ali, 2003**).

Notre travail a pour objectif d'étudier l'effet toxique de la gentamicine sur la physiologie rénale et elle comprend trois chapitres , sont :

- ✓ Le premier parle sur l'anatomie rénale et la néphrotoxicité
- ✓ Le deuxième sur les antibiotiques
- ✓ Et dans le troisième chapitre on s'intéresse à la présentation de gentamicine et à l'analyse d'article

Chapitre

I

*Anatomie rénale
et néphrotoxicité*

I. Les reins :

I.1. Rappel de l'anatomie du rein :

Les reins sont les organes responsables de l'élimination urinaire des toxines urémiques et de la régulation de plusieurs systèmes de l'organisme comme la volémie intra et extracellulaire l'état acido-basique, le métabolisme phosphocalcique ou l'érythropoïèse , ils adaptent quantitativement et qualitativement à la composition de l'urine afin de garder ces systèmes en équilibre (**Gueutin et al ;2011**).

- Le rein droit est situé :

- au-devant de la 12^e côte, légèrement plus bas que le rein gauche, en raison de la présence du volumineux lobe droit du foie;
- en dessous de la glande surrénale droite et en arrière du foie, de la partie descendante du duodénum et de l'angle droit du côlon.

- Le rein gauche est situé:

- au-devant des côtes 11 et 12;
- en dessous de la glande surrénale gauche et en arrière de la rate, de la queue du pancréas et de l'angle gauche du côlon (**Hervé Guénard,2009**).

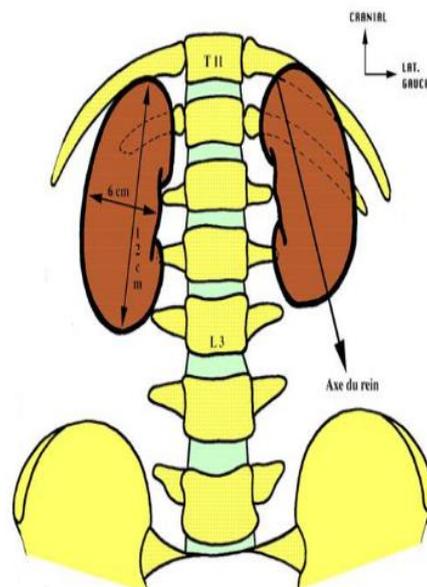


Figure 01 : les positions des rein droit et rein gauche (www.anat-jg.com)

I.1.1. Vascularisation rénale :

Vascularisation du rein les deux artères rénales amènent aux reins une quantité de sang représentant près de 20 % du débit de la grande circulation au repos, soit environ 1 100 ml / min chez l'adulte.

Chaque artère rénale donne 5 branches segmentaires avant d'entrer dans le hile. Les artères segmentaires se divisent en artères interlobaires qui montent dans les colonnes rénales. Les artères émettent un bouquet d'artères arquées courant à la limite entre cortex et base des pyramides. Les artères interlobulaires . qui en proviennent donnent à leur tour de nombreuses artéioles afférentes qui pénètrent chacune dans un corpuscule rénal (**Pierre Sprumont , 2006**).

I.2. Le néphron :

Chacun des deux reins possède une moyenne de 600.000 à 1.400.000 de structure tubulaire nommée néphron qui contient une série de segments histologiquement distincts qui modifient la concentration et le contenu de l'urine (**Kelly et Landman, 2012**). Chaque néphron est constitué d'un corpuscule rénal et d'un tubule rénal. Tous les corpuscules rénaux se trouvent dans le cortex rénal tandis que les tubules rénaux prennent naissance dans le cortex rénal et traversent la moelle rénale avant de retourner dans le cortex rénal (**Mariab ,2005**).

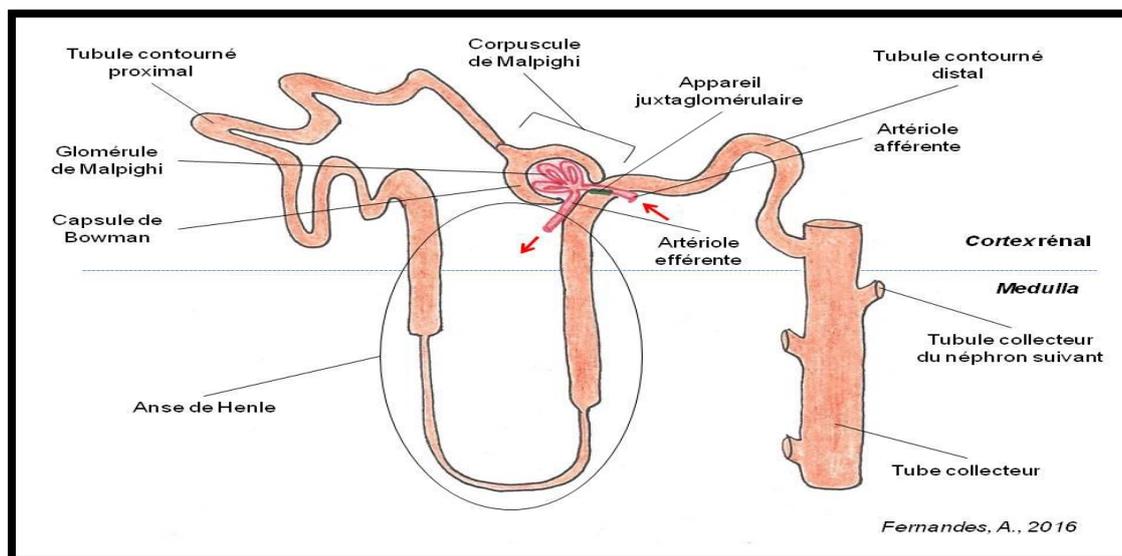


Figure 02 : Structure du néphron (Anabela Fernandes,2016)

I.2.1. Le corpuscule rénal :

Le corpuscule rénal est une vésicule creuse constituée de la capsule glomérulaire, ou capsule de Bowman, et d'un bouquet de capillaires artériels appelé glomérule (glomus: peloton) (Mariab , 2005).

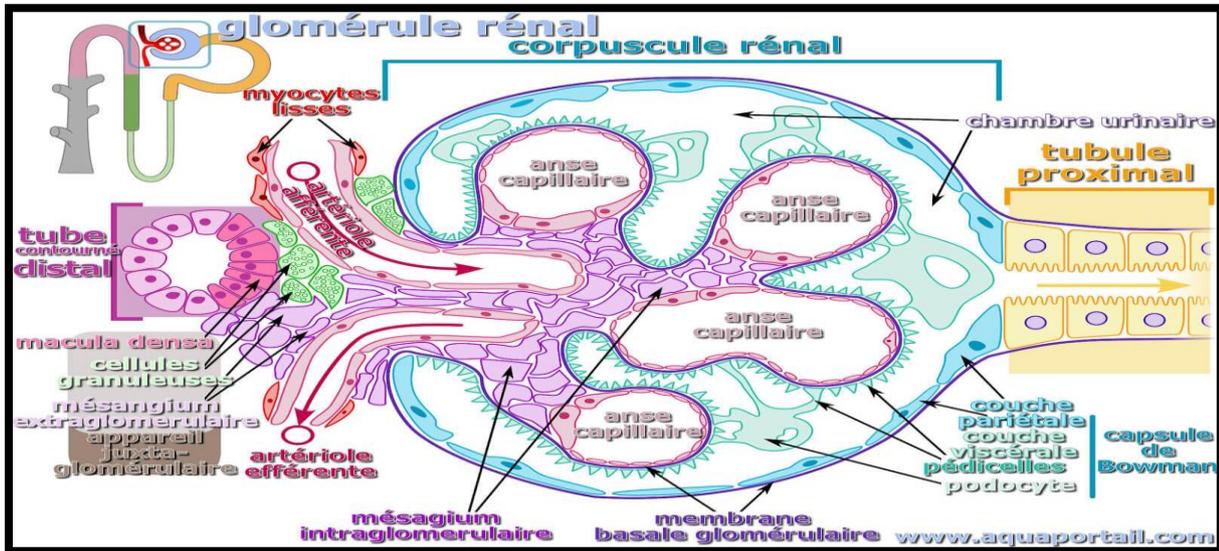


Figure 03 : Coupe du corpuscule de malpighi (www.aquaportail.com)

I.2.1.1. Le glomérule :

Il est le siège de filtration initiale du sang arrivant des artérioles afférentes. L'artériole afférente pénètre au pôle vasculaire du glomérule et se divise généralement en cinq branches principales qui elles mêmes, se divisent en réseaux capillaires autonomes en s'appuyant sur leur propre tissu mésangial. Les réseaux glomérulaires sont ensuite drainés par l'artériole efférente commune (Touchard, 1996).

I.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.2.2. Le système tubulaire :

Bordé par une couche unique de cellules épithéliales, le tubule rénal consiste en une succession de tubules qui conduisent l'ultra filtrat du glomérule au tube collecteur.

Les tubules rénaux sont le siège de la formation graduelle de l'urine finale et permettent la réabsorption d'ions, de molécules variées et d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule. La division du système tubulaire en plusieurs parties majeures tient compte des différences histologiques et fonctionnelles des segments concernés (Young et al ,2001. Lacour, 2013).

I.2.2.1. Le tube contourné proximal (TCP) :

C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et mesure 12 à 14 mm Avec 50 à 60 μm de diamètre, il est aussi le plus large. Il est bordé par un épithélium cubique uni stratifié, dont la bordure apicale est en brosse (Touchard, 1996).

I.2.2.2. L'anse du néphron :

Encore souvent appelée « anse de Henle », elle se trouve dans les pyramides de la médulla et comporte un segment descendant relativement perméable à l'eau suivi d'un segment ascendant imperméable. Elle est formée des cellules épithéliales aplaties (Pierre Sprumont , 2007).

I.2.2.3. Le tubule distal :

Il comporte une partie droite suivie d'une partie contournée localisée contre les artérioles du corpuscule .Elle participe à ce niveau à la formation du complexe juxta-glomérulaire.

Les cellules épithéliales du tubule contourné distal, comme celles du TCP, sont cuboïdes et confinées au cortex, mais elles sont plus minces et presque entièrement dépourvues de microvillosités (Mariab, Katja , 2005) .

I.2.2.4. Le tubule collecteur :

Le tube collecteur (TC) est la partie la plus distale du néphron. Il permet l'ajustement final de la concentration en Na^+ et en K^+ notamment, et du pH de l'urine définitive.

Les cellules rencontrées dans cette partie du néphron sont les mêmes que dans le TCD . Cependant, contrairement aux autres parties du néphron, les mécanismes de réabsorption et de sécrétion sont ici principalement sous contrôle hormonal. Ces différents types cellulaires expriment donc les récepteurs aux différentes hormones impliquées dans les régulations hydrique et électrolytique (Lacour B, Belon JP ,2015).

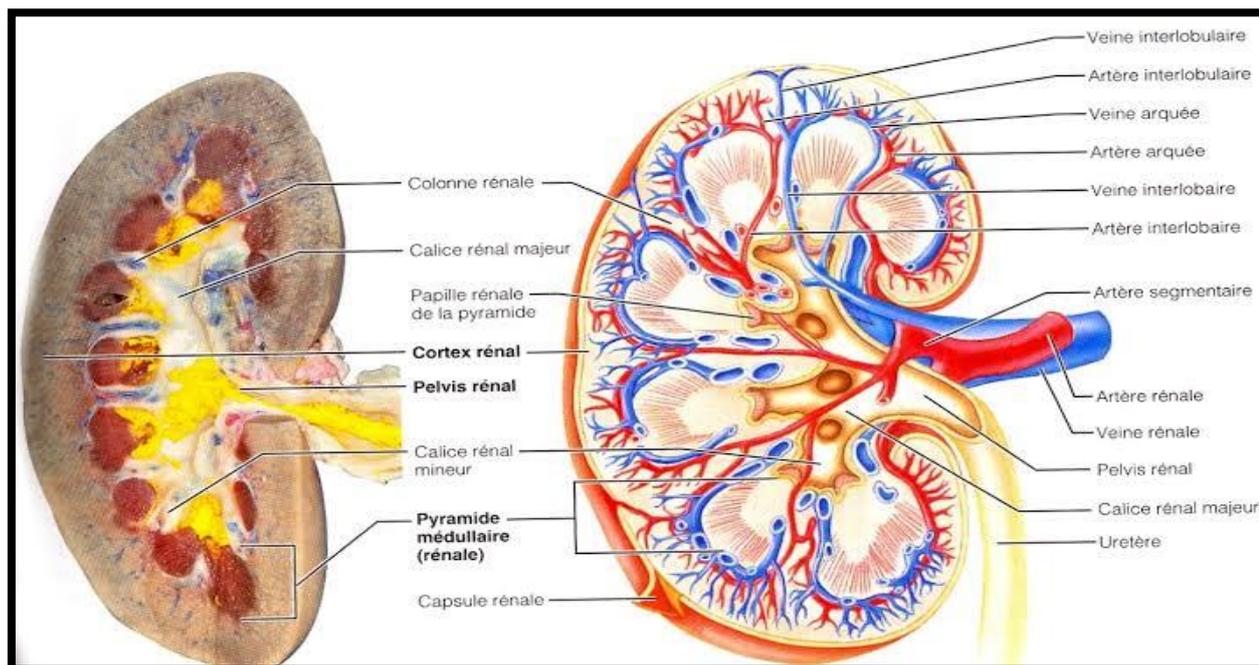


Figure 04 :L'Anatomie du rein (www.coursstms.com)

I.3. Physiologie rénale:

I.3.1. Processus de transport dans le néphron :

I.3.1.1. La filtration :

La filtration est un processus passif et sélectif. Elle se déroule au niveau de parois des capillaires et des pores de la capsule glomérulaire rénale (Marieb, 2000), la filtration s'effectue à travers les parois semi-perméables des capillaires glomérulaires qui sont quasiment imperméables aux protéines et aux grosses molécules. Le filtrat est ainsi pratiquement exempt de protéines et dépourvu d'éléments cellulaires, le filtrat glomérulaire est formé en pressant le liquide à travers le lit capillaire glomérulaire. La pression hydrostatique motrice (hauteur de pression) est contrôlée par les artérioles afférentes et efférentes, et fournie par la pression artérielle (Dr P.Stewart,2000).

➤ Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal:

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente la capacité des reins à épurer le sang des déchets issus du métabolisme ou de l'alimentation. Il dépend de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire (cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire et diaphragme de fente

podocytaire) et de la différence entre les pressions hydrostatiques et oncotiques dans la capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire (**Groggel GC et al , 1988**).

Le (DFG) réalise un transfert par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique dépourvue de protéine de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire. L'ultra filtrat obtenu constitue l'urine primitive (**Dr laouamri okba , 2022**).

I.3.1.2. Réabsorption :

La réabsorption tubulaire est le processus consistant à fait passer certaines substances du filtrat vers le sang, de manière sélective, cette réabsorption a lieu dans les tubules rénaux et dans les tubules rénaux collecteurs (**Marieb,2005**), elle est un phénomène actif de molécules organiques comme le glucose, acides aminés vitamines ou électrolytes (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) et le passage se fait par des transporteurs de véhicules autonomes (**Bousquet Melou, 2009**). Tout ce qui n'est pas réabsorbé forme l'urine (**Marieb,2005**).

I.3.1.3. Sécrétion :

Le processus de sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif, qui utilise des transporteurs spécifiques, des capillaires péri tubulaires vers la lumière du tubule rénal (**Anabela Fernandes ,2016**).

La sécrétion tubulaire laisse passer certaines substances du sang, de manière sélective, dans le filtrat, à l'instar de la réabsorption tubulaire, elle se déroule sur toute la longueur des tubules rénaux et des tubules rénaux collecteurs (**Marieb,2005**).

Le volume de sang traité par les reins chaque jour est énorme, sur les quelque 1 200 mL de sang qui traversent les glomérules chaque minute, on compte environ 650 mL de plasma, dont le cinquième (de 120 à 125 mL) passe à travers le filtre glomérulaire. Cela équivaut à filtrer le volume plasmatique entier d'un individu plus de 60 fois par jour(**Marieb,2005**).

I.3.1.4. Élimination :

L'excrétion est ce qui se passe dans l'urine, le résultat final des trois processus ci-dessus. Bien que la concentration d'origine d'une substance dans le liquide tubulaire puisse initialement être proche de celle du plasma, la réabsorption et/ou la sécrétion ultérieures peuvent modifier considérablement la concentration finale dans l'urine (**www.berkeley.edu**).

Les médicaments et leurs métabolites s'éliminent essentiellement dans l'urine et la bile (www.pharmacorama.com).

I.4. Fonction principale :

- ✓ Maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie).
- ✓ Excrétion des déchets du métabolisme (urée , créatinine, acide urique oxalate).
- ✓ Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leurs métabolites.
- ✓ Régulation endocrine des volumes extra cellulaires et de la pression artérielle(système rénine-angiotensine ; prostaglandines rénales ; système kinine-kallikréine).
- ✓ Contrôle endocrine de la masse des globules rouges (érythropoïétine).
- ✓ Contrôle endocrine du métabolisme minéral (calcitriol) .
- ✓ Interconversion métabolique (néoglucogénise, métabolisme lipidique)

(Dr. A. Manunta,2015)

II. 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).

II.1. Néphropathies d'origine médicamenteuse :

Le terme de "néphrotoxicité" fait référence à certains médicaments pouvant endommager les reins (www.deuxiemeavis.fr) .

Ces médicaments néphropathiques divisés en deux catégories, selon l'atteinte rénale qu'ils provoquent , il y a des médicaments responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle, qui régresse généralement dès l'arrêt du médicament en cause . Des médicaments responsables d'une insuffisance rénale organique aiguë ou chronique, impliquant des lésions des tissus rénaux parfois irréversibles, par exemple certains antibiotiques (aminosides), les cytotoxiques, des immunosuppresseurs, le lithium ou les produits de contraste iodés (www.fondation-du-rein.org).

De nombreuses classes médicamenteuses sont néphrotiques, les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxyethylamidons, les diurétiques de l'anse, la dopamine les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion (IEC) et les antirécepteurs de l'angiotensine II (ARAII), le sévoflurane, la ciclosporine les chimiothérapies et l'amphotéricine B (Cittanova-Pansard et Jacob, 2007).

II.2. Atteintes rénales induites par les médicaments :

Le rein est une des principales voies de métabolisme des médicaments mais aussi une cible privilégiée de leurs effets toxiques. En effet, de très nombreux médicaments ainsi que leurs métabolites sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire ou par sécrétion tubulaire ou par une combinaison des deux mécanismes (Suc JM et Durand .D ,2001).

Différents mécanismes d'action du médicament peuvent être cause d'atteinte rénale :

- ✓ Le médicament peut interférer sur la synthèse ou le catabolisme rénal de nombreux médiateurs hormonaux (rénine, angiotensine, prostaglandine, etc.) et entraîner une perfusion sanguine rénale insuffisante.
- ✓ Le médicament peut exercer une action toxique directe sur le parenchyme rénal (atteinte glomérulaire ou tubulaire). La toxicité est le plus souvent dose-dépendante et prévisible.
- ✓ Le médicament peut obstruer la lumière tubulaire par précipitation de cristaux dans les tubules rénaux.
- ✓ Le médicament peut interférer au niveau de la balance hydro électrolytique en provoquant des hypokaliémies, hyponatrémies, hypovolémies.
- ✓ Plus rarement, le médicament peut provoquer une réaction d'hypersensibilité qui n'est pas dose-dépendante et le plus souvent imprévisible (CALOP J et al , 2002), (SUC JM et DURAND.D , 2001).

Il existe six types d'atteintes rénales induites par les médicaments : les néphropathies tubulaires et les néphropathies interstitielles et les néphropathies glomérulaires et les néphropathies vasculaires et les néphropathies obstructives et les insuffisances rénales (Sarah Zimmer et al , 2013).

II.2.1. Néphropathies tubulaires :

Elles sont dues , en général, à une atteinte toxique directe se manifestant le plus souvent par des troubles hydro électrolytiques et une insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire aiguë. La toxicité tubulaire peut ne s'exprimer que sous la forme d'une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi) (Svetlana Karie et al,2009).

II.2.2. Néphropathies tubulo-interstitielles :

La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale. La forme aiguë est le plus souvent due à des réactions allergiques aux médicaments ou à des infections. La forme chronique est associée à un ensemble de causes diverses, dont les maladies génétiques ou métaboliques, les uropathies obstructives et l'exposition chronique à des toxines environnementales ou à certains médicaments et plantes (**Frank O'Brien ,2022**).

Elles sont généralement secondaires à un mécanisme immuno-allergique, avec des manifestations extra-rénales (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, ictère thrombopénie, hémolyse auto immune hyper-éosinophilie, hyper-éosinophilurie) associées à une insuffisance rénale aiguë (**Baker RJ, Pusey CD , 2004**).

La famille médicamenteuse classiquement responsable de NIA sont les pénicillines (**Appel et al 1981**).

II.2.3. Néphropathies glomérulaires :

Elles ne sont pas les plus courantes et sont très souvent secondaires à des processus immunologiques . A la différence des néphropathies interstitielles aiguës, il s'agit de néphropathies chroniques, sans signes extrarénaux de la lignée allergique, se traduisant par une protéinurie isolée ou un syndrome néphrotique chez l'adulte, et/ou des œdèmes. Histologiquement, dans la grande majorité des cas il s'agit d'une glomérulonéphrite extra membraneuse (**Svetlana Karie et al, 2009**).

II.2.4. Insuffisances rénales fonctionnelles :

Les insuffisances fonctionnelles sont liées à une baisse de la perfusion des reins. La diminution du volume de sang qui traverse le rein, nommée la perfusion rénale entraîne une baisse de la filtration des reins. La diurèse c'est à dire le volume d'urine est habituellement inférieure à 500 ml sur 24 heures (**sante.lefigaro.fr**).

Elles peuvent être secondaires à la déplétion sodée induite par les diurétiques ou à la diminution du flux sanguin rénal par les interférences avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et les prostaglandines. L'atteinte rénale fonctionnelle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement et après réhydratation s'il s'agit d'accident lié aux diurétiques. La dialyse n'est qu'exceptionnellement nécessaire (**Svetlana Karie et al , 2009**).

II.2.5. Les néphropathies vasculaires :

Sous le vocable néphropathies vasculaires sont regroupées toutes les atteintes des vaisseaux rénaux dont les causes et conséquences sont très variables (**Dr Nans Florens et al,2020**). Les néphropathies vasculaires suite à la toxicité endothéliale des médicaments peuvent s'exprimer par la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique sous la forme d'une micro angiopathie thrombotique (**Svetlana Karie et al, 2009**).

La néphroangiosclérose est une néphropathie vasculaire qui touche la microcirculation artérielle secondaire à une hypertension artérielle ancienne souvent mal équilibrée (**Dr Nans Florens et al ,2020**).

II.2.6. Les néphropathies obstructives :

La néphropathie obstructive traduit l'altération fonctionnelle et organique rénale survenant à la suite d'une obstruction chronique des voies urinaires. Elle résulte d'une inflammation chronique du parenchyme rénal qui va aboutir progressivement à une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire (**Klahr S , 2000**).

Les néphropathies obstructives secondaires aux médicaments peuvent avoir deux présentations cliniques différentes : soit le médicament précipite sous forme cristalline dans l'uretère ou dans les tubules intra rénaux (acyclovir , méthotrexate), soit le médicament s'organise en lithiase médicamenteuse , l'association des deux cas étant possible. L'administration de fortes doses, la déshydratation et la faible solubilité du médicament sont les principaux facteurs favorisants (**Svetlana Karie et al , 2009**).

Chapitre

II

Les antibiotiques

I. Les médicaments :

I.1. Définition :

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit ainsi le médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (Dr. Edwige Batisse , 2019) .

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées (Mme Cécile Prouchandy, 2018) . Il existe un nombre incalculable de médicaments et pour s'y retrouver, une classification des médicaments existe. Ils peuvent être classés selon divers critères et donc diverses classifications ont été mises au point. Les médicaments sont des substances ou des préparations qui visent à soigner des maladies ou des lésions (www.topsante.com).

I.2. Classifications des médicaments :

La classification des médicaments est en fonction du type chimique de l'ingrédient actif ou de la manière dont il est utilisé pour traiter une condition particulière. Chaque médicament peut être classé dans une ou plusieurs classes de médicaments (Mahr. Nathalie , 2009) .

I.2.1 Antibiotiques :

les antibiotiques sont des substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire. Ils sont produites par des micro-organismes ou par semi-synthèse ou synthèse chimique (Dr.V.Caveriere , 2017) .

I.2.2 Antifongiques :

Les antifongiques ou fongicides sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causés par des champignons microscopiques et levures (www.sante.lefigaro.fr).

I.2.3 Antiparasitaires :

Les antiparasitaires sont des médicaments d'origine naturelle (Avermectines et Milbémycines) ou de synthèse (la plupart des composés) utilisés chez les animaux pour le traitement curatif ou préventif des infestations parasitaires (**Ben youssef S, 2015**).

I.2.4 Antalgiques :

Aussi appelés analgésiques . Ils sont des substances qui visent à lutter contre la douleur et sont classés en 3 paliers :

- Palier I : antalgiques périphériques (douleurs légères à moyennes)
- Palier II : antalgiques centraux faibles (douleurs moyennes à intenses)
- Palier III : antalgiques centraux forts (douleurs très intenses à rebelles) (**www.entraide-esi-ide.com**).

I.2.5. Anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur.

Il existe deux catégories, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les anti-inflammatoires stéroïdiens : les corticoïdes (**Aleth Perdriger, 2015**).

I.2.6. Dermatologie :

La dermatologie selon la définition européenne de 1995, comprend « le diagnostic, le traitement (à la fois médical et chirurgical) et la prévention des maladies de la peau, du tissu cellulaire sous-cutané, des muqueuses et des annexes de la peau (poils, cheveux, ongles) de même que des manifestations cutanées des maladies systémiques. Elle comporte aussi la promotion de la bonne santé de la peau » (**www.sante.lefigaro.fr**).

I.2.7. Autres :

Il y a des autres classifications des médicaments comme : Ophtalmologie ,Antimigraineux Gastrologie , Pneumologie , Cardiologie , Hématologie , Rhumatologie , Métabolisme Trouble Génito-urinaire , Gynécologie , Psychiatrie Neurologie (**Mahr. Nathalie,2009**).

➤ **Notre thème de recherche intéresse sur la classe des antibiotiques .**

II. Les antibiotiques :

II.1. Historique :

L'histoire des antibiotiques est vieille de seulement soixante-dix ans au regard du premier succès mondial de la pénicilline.

Les différents travaux commencent tout d'abord par le thèse du Dr Duchesne (médecin militaire) en 1887 qui met en évidence une concurrence biologique entre des moisissures et des bactéries. Puis en 1928 le Dr Fleming (bactériologiste) redécouvre par hasard la pénicilline au retour de ses vacances en observant sur des boîtes de pétri à l'abandon une moisissure qui détruit des staphylocoques (bactéries responsables de multiples infections des plus banales aux plus graves) ; il identifie cette moisissure comme étant un penicillium (Stuart B. Levy ,1999) .



Figure 05 : Dr. Ernest Duchesne
(www.drmirkin.com)

En 1939, le Dr Chain (chimiste) et le Dr Florey (clinicien) s'associent pour former le groupe d'Oxford afin de reprendre les travaux du Dr Fleming. Ils arrivent à fabriquer la pénicilline à échelle industrielle à partir de septembre 1943. Cette avancée est alors considérée comme un miracle dans un monde en guerre (Papp Desiderio ,1954) .

II.2. Définition des antibiotiques :

Le terme d'antibiotique dérive de celui d'antibiose (du grec anti «Contre» et bios «la vie»), il désigne une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries (Ben youssef S et al ,2016).

Les antibiotiques sont des agents dont la toxicité sélective résulte d'un mode d'action spécifique ils agissent à faible dose pour inhiber la croissance des micro-organismes ou pour les détruire. Ils peuvent être produits de manière naturelle par des champignons et des bactéries ou obtenus par synthèse et hémisynthèse (Démoré B et al , 2012).

D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables (Mc. Dermott W, Rogers DE ,1982).

II.3. Propriétés des antibiotiques :

On considère que l'agent antimicrobien doit présenter les propriétés suivantes :

- ✓ il doit avoir une activité antimicrobienne et si possible une bactéricidie .
- ✓ une toxicité vis à vis de l'homme aussi faible que possible c'est à dire une toxicité sélective sur les cellules bactériennes .
- ✓ il doit être actif en milieu organique .
- ✓ il ne doit pas prêter à l'acquisition de résistances.
- ✓ il doit pouvoir être absorbé et diffusé dans l'organisme (**Catherine Isabelle Soirat , 1993**).

Les antibiotiques sont caractérisés par leur mode d'action : ils agissent au sein de certaines structures ou réactions du métabolisme des micro - organismes à un niveau précis : c'est le site d'action (différent des antiseptiques qui agissent probablement sur les différents structures cellulaires par un effet physiologique brutal) (**Catherine Isabelle Soirat , 1993**).

II.4. Critères de classification des antibiotiques :

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ❖ **L'origine:** élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- ❖ **Le mode d'action:** paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- ❖ **Le spectre d'activité:** liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- ❖ **La nature chimique:** très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle bêta-lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse.

La classification selon la nature chimique permet de classer les antibiotiques en familles (beta-lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) (**Taha Ahmed Benabbou , 2012**).

II.5. Pharmacocinétique des antibiotiques :

II.5.1. Absorption :

L'absorption digestive est possible pour certains antibiotiques comme les fluoroquinolones dont la biodisponibilité approche les 100 % même si la voie parentérale reste la voie de prédilection dans les unités de soins intensifs. L'absorption orale est soumise à des variations dues à l'état de vacuité gastrique, l'état hémodynamique et les interférences médicamenteuses (antiacides, anti-H2...), l'existence de vomissements et/ou de diarrhées. Ces facteurs ont pour conséquences de diminuer la biodisponibilité et/ou de retarder l'absorption du principe actif entraînant un risque de sous-dosage avec des concentrations infra-thérapeutiques favorisant l'apparition de résistances bactériennes. De même, dans certains cas, le recours à des posologies élevées n'est pas compatible avec une administration orale pour cause d'intolérance. Toutefois, un relais par la voie orale doit être envisagée dès lors qu'il apparaît adapté à la prise en charge optimale du patient. La notion de biodisponibilité devient alors essentielle pour le choix du schéma posologique. L'administration d'antibiotiques par sonde gastrique est aléatoire et demande à être validée par des dosages sanguins (Grraffo R, Lavrut T, 2005).

II.5.2. Distribution :

A partir du sang, l'antibiotique se distribue dans les tissus et organes. L'antibiotique quitte le secteur vasculaire par diffusion passive à travers les pores des capillaires sanguins.

Dans le sang un antibiotique est lié aux protéines plasmatiques (l'albumine surtout) à un taux variable selon sa nature et seule la fraction « libre » du médicament (qui correspond à la partie biologiquement active de celui-ci) peut s'échapper de la circulation sanguine. Par contre la fraction « liée » ne peut, en raison de sa taille trop importante, traverser les capillaires. La diffusion intracellulaire de l'antibiotique nécessite la traversée des membranes lipidiques et dépend donc également de la liposolubilité et du degré d'ionisation de la molécule (www.fmos.usttb.com).

II.5.3. Métabolisme :

La métabolisation des antibiotiques est extrêmement variable d'une classe à l'autre et plutôt faible en général.

Ainsi, certains antibiotiques hydrosolubles ne sont que très peu métabolisés comme les aminosides, les bêta-lactamines, l'ofloxacine et les glycopeptides avec une élimination le plus souvent par voie rénale. Mais certains antibiotiques (érythromycine, péfloxacin, rifampicine linézolide...) métabolisés par le foie sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses dont il faudra tenir compte chez les patients en service de réanimation habituellement soumis à des poly-chimiothérapies (**Grraffo R , Lavrut T , 2005**) .

De plus, certains de ces antibiotiques sont eux-mêmes inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (macrolides) de ces réactions enzymatiques ce qui nécessite une grande prudence quant à leur utilisation en particulier en association avec d'autres molécules, antibiotiques ou autres (**Grraffo R , Lavrut T , 2005**) .

II.5.4. Excrétion :

L'excrétion des antibiotiques est principalement rénale ou biliaire (**Muller M et al , 2004**). par exemple les pénicillines et les céphalosporines sont éliminées par filtration glomérulaire et divers degrés de transport actif à travers les cellules épithéliales des tubules rénaux et du système hépatobiliaire. Des mécanismes de transport actif expliquent également les faibles concentrations d'antibiotiques bêta-lactamines dans le liquide céphalo-rachidien (**Bergan T, 2013**).

II.6. Pharmacodynamique des antibiotiques :

La pharmacodynamie des antibiotiques repose sur une base microbiologique fondamentale mesurant in vitro et pour chaque couple germe-antibiotique les index suivants :

- CMI : Concentration minimale inhibitrice, plus faible concentration d'antibiotique inhibant la croissance bactérienne. Index de sensibilité bactérienne, la CMI peut révéler la présence d'une résistance au moyen de l'antibiogramme, mesure standardisée et automatisable de la sensibilité, établissant le spectre de l'antibiotique sous la forme d'un classement des germes en espèces sensibles, intermédiaires (ou modérément sensibles) et résistantes en fonction de valeurs critiques intégrant des données pharmacocinétiques.

- CMB : Concentration minimale bactéricide, plus faible concentration d'antibiotique qui agissant sur un inoculum initial, ne laisse qu'un faible pourcentage de bactéries survivantes (www.pharmacomedicale.org).

II.7. Mode d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne, cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (**Mevius et al., 1999 ; Oxoby, 2002**) . Les antibiotiques peuvent agir sur :

II.7.1. La paroi bactérienne:

Bacitracine, Pénicilline et Céphalosporines agissent sur les germes en croissance inhibent la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité, ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique) au cours de la multiplication cellulaire. La nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne (**Zeba.B, 2005**).

II.7.2. La membrane cellulaire:

En désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur

II.7.3. L'ADN:

Certaines familles d'antibiotiques empêchent la réplication d'ADN en bloquant la progression de l'ADN polymérase. L'actinomycine bloque la progression de l'ARN polymérase. Les sulfamides provoquent une inhibition de la synthèse des bases nucléiques et la cellule meurt par carence en bases nucléiques (**Flandrois et al ; 1997**) , les quinolones et fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase (**Chopra, 1998**).

II.7.4. Le ribosome bactérienne :

Sur les ribosomes: ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales. Les aminoglycosides ou aminosides (streptomycine, gentamycine, amikacine), empêchent la traduction de l'ARNm en se fixant sur la petite sous-unité des ribosomes (Hermann, 2005). Les phénicolés (chloramphénicol, thiamphénicol) bloquent la formation de la liaison peptidique sur la grosse sous-unité du ribosome bactérien. Les cyclines (tétracycline, doxycycline) bloquent l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant sur la petite sous-unité (Flandrois et al., 1997) , les macrolides et les kétolides (érythromycine, azithromycine) bloquent l'élongation de la chaîne peptidique (Nilius et Ma, 2002). La puromycine copie l'extrémité d'un ARNt, prend sa place dans le ribosome et bloque l'élongation de la chaîne peptidique.

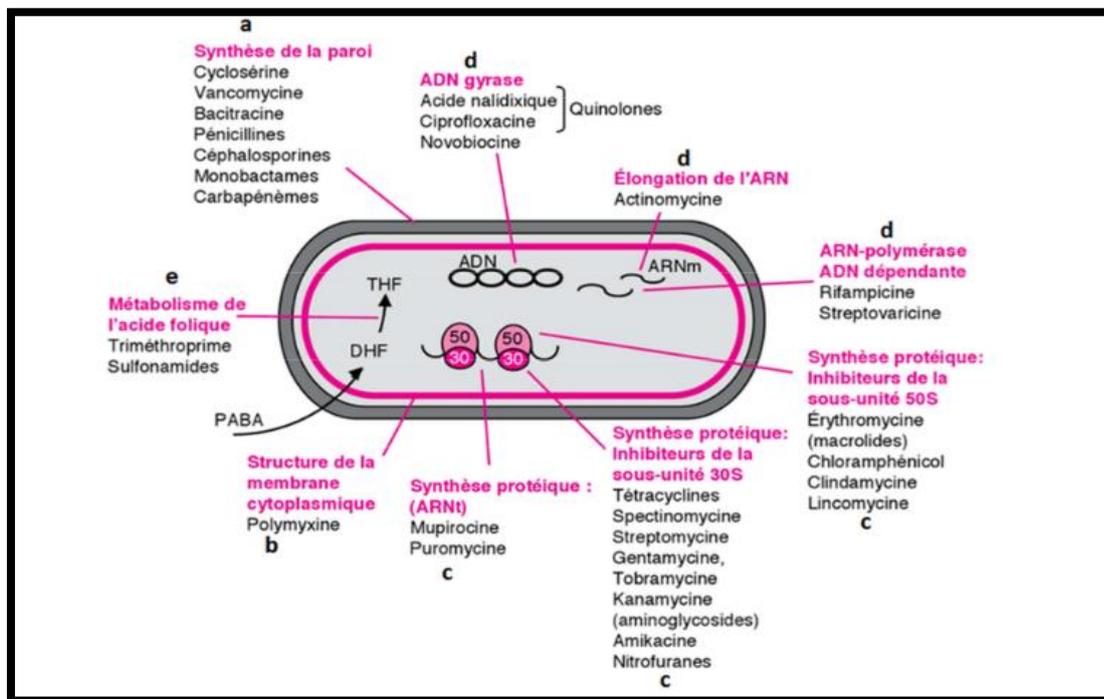


Figure 06 : Modes d'action des antibiotiques et principales familles d'antibiotiques (Ona-Nguema et al., 2015)

II.8. Les effets indésirable des antibiotiques :

Les effets indésirables varient selon les familles d'antibiotiques, mais deux types d'effets indésirables sont communs : les réactions allergiques et les troubles digestifs (www.vidal.fr).

II.8.1. Les réactions allergiques :

Elles correspondent à une réaction exagérée de l'organisme contre la substance médicamenteuse qu'il identifie comme étrangère. Elles apparaissent souvent soudainement. Les réactions allergiques peuvent toucher tous les organes, notamment la peau. Elles se manifestent de différentes manières : démangeaisons, urticaire, éruption de boutons, et plus rarement, éruption bulleuse potentiellement grave (des cloques se forment, la peau se décolle...), œdème de Quincke et choc anaphylactique. La survenue d'une réaction allergique nécessite l'arrêt du traitement (www.vidal.fr).

II.8.2. Les troubles digestifs :

Les antibiotiques peuvent agir de deux façons sur le tube digestif : d'une part, certains d'entre eux ont un effet direct sur son fonctionnement, en provoquant des nausées, des vomissements ou des diarrhées (en accélérant le transit intestinal). D'autre part, tous les antibiotiques perturbent la flore intestinale, qu'ils détruisent de manière plus ou moins accentuée. L'équilibre de cette flore étant modifié, la digestion et le fonctionnement de l'intestin sont perturbés. Cela peut provoquer des maux de ventre, des diarrhées ou des ballonnements. Les troubles digestifs peuvent apparaître immédiatement ou après quelques jours de traitement (www.vidal.fr).

Chapitre

III

*Présentation de la
gentamicine et analyse
d'article*

I. Présentation de la gentamicine : Un modèle de néphrotoxicité :

I.1 Les aminoglycosides ou aminosides :

Les aminosides sont une famille homogène d'antibiotique comprenant la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine et l'amikacine. Leurs utilisations en pratique quotidienne remontent maintenant à plus de 50 ans par la découverte de la streptomycine, actuellement peu utilisée, mais qui avait rapporté à Selman Waksman le prix Nobel de médecine en 1952 (**Coiffier G, Albert J-D 2012**).

La structure de base des aminosides comporte un aminocyclitol (cycle à six chaînons avec des groupements amines ; auquel se lient par des ponts glycosidiques deux ou exceptionnellement trois dans la néomycine hexoses (**Zakaria Ouhhan ,2017**).

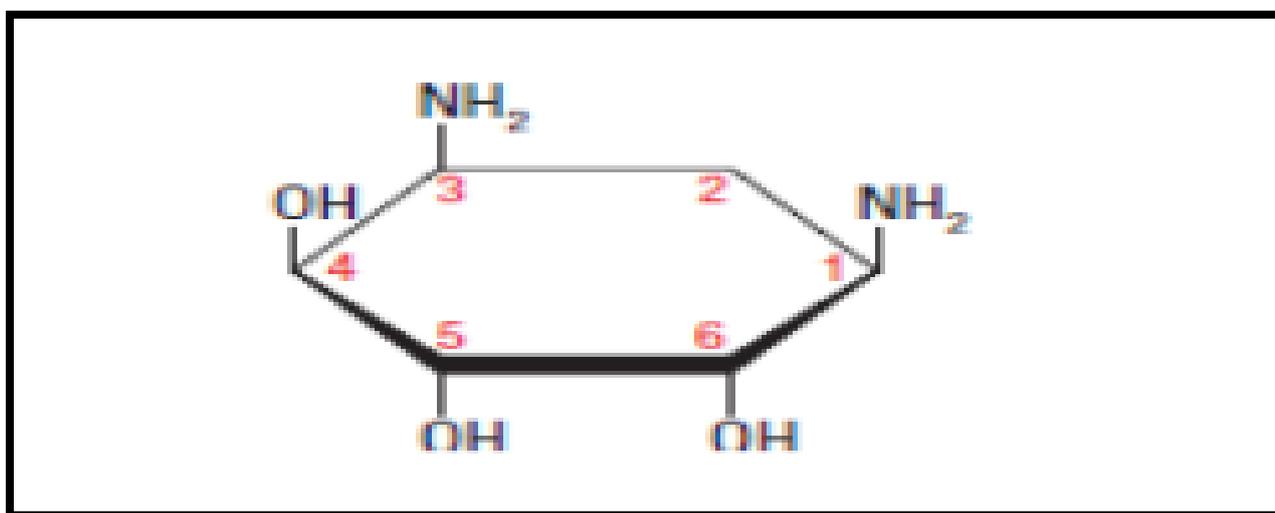


Figure 07 : Structure de base de la plupart des aminosides : 2-déoxystreptamine (**Faure.S , 2009**)

I.1.1. Mode d'action des aminosides :

Ces antibiotiques exercent des effets pléiotropiques sur la bactérie qui conduisent à une bactéricide puissante et précoce (**Catherine Gaudy , Jacques Buxeraud , 2005**).

Ce sont des molécules de petite taille qui traversent de manière passive les pores de la membrane externe des bactéries à Gram négatif et ensuite le peptidoglycane des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, pour se concentrer au niveau de la membrane cytoplasmique. Le passage à travers la membrane cytoplasmique est un transport actif nécessitant de l'énergie et qui s'effectue en

deux phases. La première est lente, EDP I (phase I dépendante de l'énergie), et dépendante du gradient transmembranaire de potentiel électrique (**Catherine Gaudy , Jacques Buxeraud , 2005**).

Les premières molécules d'aminoside rentrent et se fixent sur l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S, constituant de la sous-unité 30S du ribosome. Il s'ensuit une altération de la traduction de l'ARN messager, des erreurs de lecture et donc une production de protéines anormales. L'incorporation de certaines de ces protéines dans la membrane cytoplasmique entraîne une altération membranaire (**Catherine Gaudy , Jacques Buxeraud , 2005**).

C'est alors que dans la seconde phase du passage membranaire des aminosides (EDP II), les molécules rentrent massivement et rapidement à travers la membrane lésée, se fixent en grand nombre sur le ribosome et bloquent la synthèse des protéines.

Les actions combinées de blocage des synthèses de protéines et d'altération des membranes expliquent l'action bactéricide des aminosides (**Catherine Gaudy , Jacques Buxeraud , 2005**).

I.1.2 Néphrotoxicité des aminosides :

La physiopathologie de la toxicité rénale des aminosides est complexe et imparfaitement connue (**Swan SK ,1997**) (**Beauchamp D, Labrecque G, 2001**) . Schématiquement, les aminosides sont filtrés sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases, libération de radicaux libres, anomalie de fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire (**F. Schortgen ,2005**).

I.1.3 La classification des aminosides :

La classification des aminosides est fondée sur leur mode d'utilisation.

- Administrables par voie générale :

- ✓ **Aminosides antituberculeux**

- Streptomycine = STREPTOMYCINE Diamant.

- (- Kanamycine = KAMYCINE : réservé à l'exportation.)

- ✓ **Aminosides des infections graves**

- Gentamicine = GENTALLINE, GENTOGRAM et Gentamicine PANPHARMA 10, 40, 80, 160; Gentamicine DAKOTA 160.

- Tobramycine = NEBCINE.

- Amikacine = AMIKLIN et AMIKLIN pédiatrique.

- Netilmicine = NÉTROMYCINE.

- Sisomicine = SISOLLINE.

- Dibécacine = ICACINE ; DÉBÉKACYL

- Isépamicine = ISÉPALLINE.

- ✓ **Aminocyclitols**(apparentés aux aminosides, utilisés pour le traitement des gonococcies):

- Spectinomycine = TROBICINE.

- Trospectomycine : en développement.

- Réservés à l'usage local (trop toxiques pour la voie générale) :

- Néomycine = DIAMANT.

- Framycétine = SOFRAMYCINE (M. Moulin , A. Coquerel ,2007).

I.2. La gentamicine :

I.2.1. Définition :

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides ou aminosides caractérisé par son action bactéricide sur de nombreuses bactéries à Gram positif et négatif . Elle est utilisée en monothérapie ou en association, notamment avec les β -lactamines dans les infections à germes sensibles (surtout les bacilles à Gram négatif). Son principal inconvénient est sa toxicité (toxicité de classe), rénale et auditive (www.eurofins-biomnis.com).

I.2.2. La structure chimique :

Les aminosides sont des hétérosides (ou glucosides) nés de l'association d'oses et de substances non glucidiques (appelées génines). Les antibiotiques se distinguent entre eux par la nature de la génine, des oses et des positions d'ancrage de ces deux entités chimiques. Dans le cas de la gentamicine, les oses sont fixés par des liaisons osidiques engageant les hydroxyles portés par les carbones 4 et 6 du désoxy-2D-streptamine. Etant donné leur origine naturelle, certains aminosides sont utilisés en thérapeutique sous forme de mélange comme c'est le cas pour la gentamicine. Cette dernière correspond en fait au mélange de trois gentamicines : C1, C1a et C2 (Figure 08) (**Gaudy and Buxeraud 2005**).

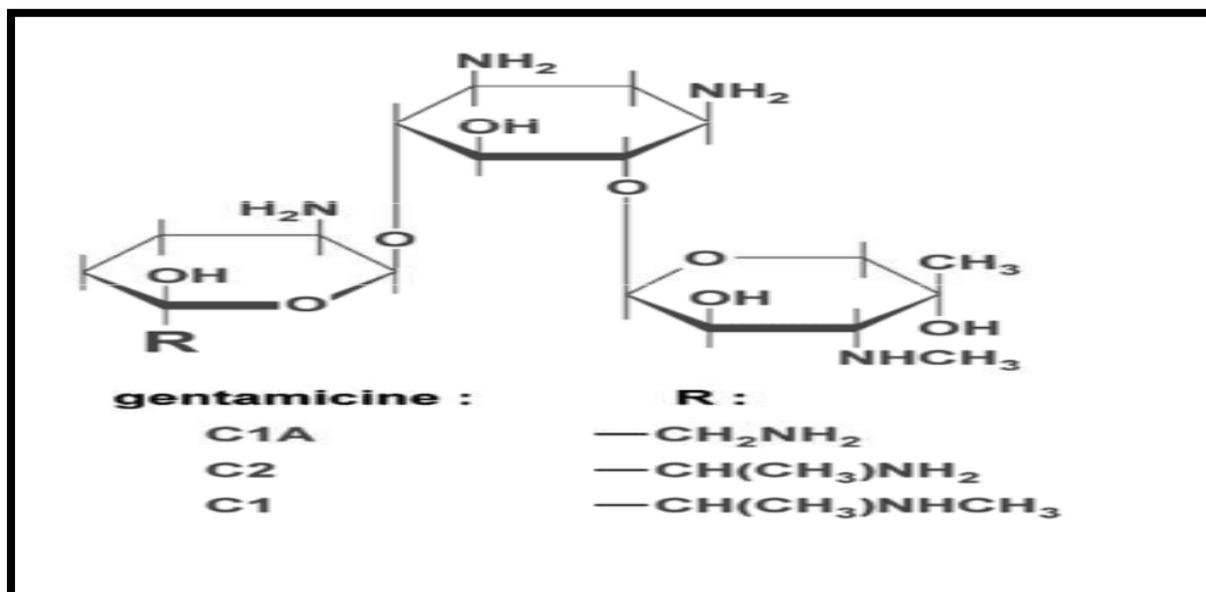


Figure 08 : structure chimique de la gentamicine (**Caroline Rouas ,2010**)

I.2.3. Pharmacocinétique :**I.2.3.1. Absorption :**

- **Voie gastro-intestinale**

En raison de leur forte charge positive les aminosides, qui ne sont pas solubles dans les lipides sont faiblement absorbés via le tractus gastro-intestinal. Cependant, cette forme d'absorption peut être grandement augmentée par des pathologies au niveau du tractus gastro-intestinal. Virtuellement une dose orale est entièrement excrétée dans les fèces (**Mignaval ,F ; et al ,2011**).

- **Voie intramusculaire (IM)**

L'administration par voie parentérale (intramusculaire) est donc préférable. par la voie intramusculaire, le pic plasmatique atteint en 1 heure est voisin de 4 à 6 µg/ml après administration de 80 mg chez l'Homme. A la 6ème heure, le taux sérique est inférieur à 1 µg/ml (**Rouas .C ,2010**).

I.2.3.2. Distribution :

La gentamicine est peu liée aux protéines sériques (liaison inférieure à 10%). Elle a une bonne diffusion dans les tissus, les séreuses, le placenta et le liquide amniotique. Les aminosides se concentrent dans les liquides extracellulaires et pénètrent mal dans les tissus adipeux, le cerveau et le liquide céphalorachidien. On retrouve des concentrations importantes dans le parenchyme rénal particulièrement dans la zone corticale. La gentamicine est susceptible de passer dans le lait maternel (**Caroline Rouas ,2010**).

I.2.3.3. Métabolisme :

La gentamicine est éliminée sous forme inchangée sans être métabolisée (**Caroline Rouas 2010**).

I.2.3.4. Excrétion :

La gentamicine est éliminée principalement par filtration glomérulaire au niveau du rein (**Caroline Rouas ,2010**).

I.2.4. Pharmacodynamique :

La première étape du mode d'action consiste à la pénétration intracellulaire via la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ce passage intracellulaire est un transport actif dépendant d'un gradient électrochimique nécessitant de l'oxygène (**Figure 09**).

La seconde étape du mode d'action est l'inhibition protéique par laquelle la gentamicine se fixe principalement sur la sous-unité 30s du ribosome. Cette fixation est à l'origine de nombreuses erreurs dans les protéines synthétisées dont l'accumulation entraîne une désorganisation et une altération de la membrane cytoplasmique qui provoquent la mort de la bactérie hôte (**Kotra et al 2000 . Montange, 2018**).

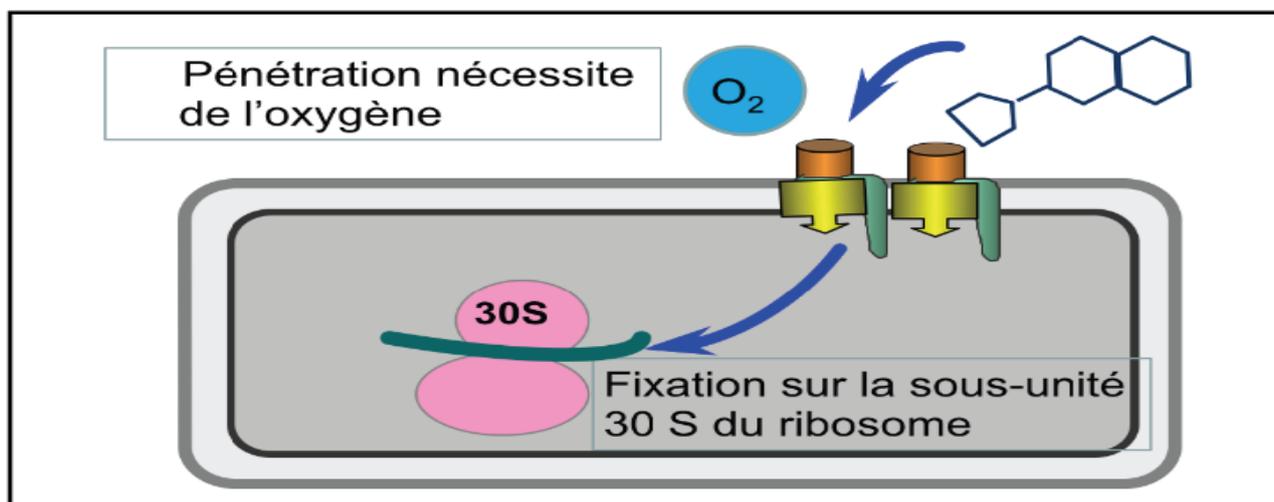


Figure 09 : Mécanisme d'action des aminosides (Kotra et al , 2000)

I.2.5. La toxicité :

I.2.5.1. Mécanisme de la néphrotoxicité induite par la gentamicine :

La rétention de la gentamicine dans les cellules du tubule contourné proximal et la formation des radicaux libres oxygénés (anions superoxydes, radicaux hydroxylés, peroxyde nitrite) qui y sont associés contribuent à l'induction de néphropathies. Une des conséquences peut être le développement de cassures simple brin de l'ADN qui induit les PARS (poly(ADP-ribose) synthase) conduisant à des dysfonctionnements cellulaires (Cuzzocrea et al , 2002).

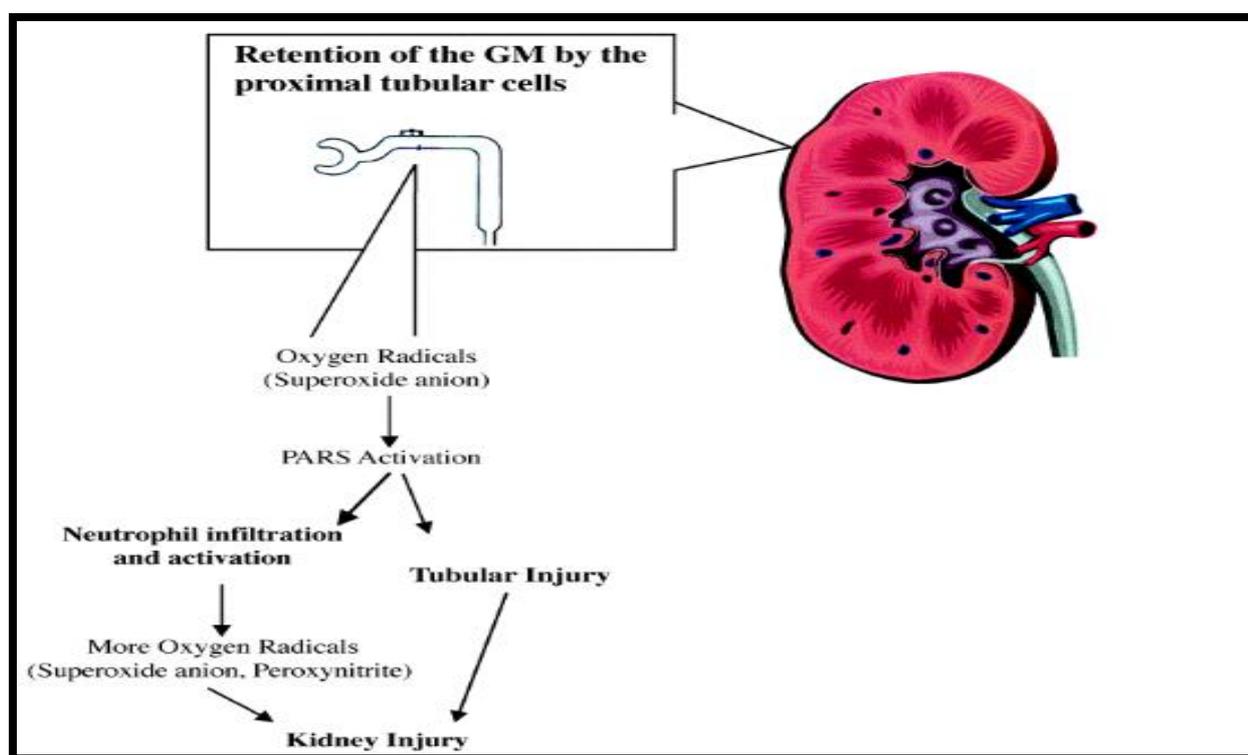


Figure 10 : Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine (Cuzzocrea et al , 2002)

a. La gentamicine provoque un stress oxydatif :

Il a été suggéré que le stress oxydatif joue un rôle clé dans la néphrotoxicité à la gentamicine (Marumo et al , 1995) , la gentamicine pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les anions superoxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle rénale (ZAOUI .H , BOULEGHLIMAT ,2015).

En outre, les lésions rénales induites par la gentamicine sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation, la formation de nitrotyrosine, et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal (ZAOUI .H , BOULEGHLIMAT ,2015).

b. Induction de l'apoptose et la nécrose des cellules tubulaires proximales :

La cytotoxicité de la gentamicine se produit dans les types de cellules dans lesquelles le médicament s'accumule. Dans les reins, principalement dans la partie proximale (Pattyn et al 1988).

Le traitement des animaux de laboratoire avec la gentamicine entraîne l'apoptose, ainsi que la nécrose de cellules épithéliales tubulaires en culture (El Mouedden et al ,2000 ; Edwards et al 2007 ; Li et al , 2009).

L'apoptose pourrait dépendre de la concentration du médicament, (Shibuya et al , 2003 ; Saito et al , 2006) et pourrait dépendre aussi de l'assentiment des autres facteurs déclenchants ou prédisposants , tels que le degré de l'ischémie sur des points spécifiques du parenchyme rénal (Chiarugi, 2005) .

c. Augmentation de la phospholipidose et les atteintes lysosomales :

La néphrotoxicité de la gentamicine est une phospholipidose due à l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme des phospholipides (Carlier et al., 1982).

La gentamicine subit une réabsorption partielle par les cellules tubulaires proximales par endocytose qui entraîne la fusion de vacuoles endocytiques avec les lysosomes où le médicament s'accumule (Giurgea-Marion et al ;1986 , Beauchamp et al., 1991). Cette accumulation induit le processus de phospholipidoselysomale, entraînant une nécrose tubulaire qui est un mécanisme pathologique clé contribuant à la toxicité rénale (Laurent et al ;1983 ; Kadkhodae et al, 2005) .

d. Les lésions et les atteintes mitochondriales :

➤ Atteintes lysosomales

En raison de l'accumulation dans les lysosomes du tubule proximal, une altération de la fonction de ces organites peut être un mécanisme important conduisant à une altération de l'activité tubulaire proximale.

La gentamicine réduit le catabolisme des protéines rénales en diminuant l'activité des enzymes lysosomales.

➤ **Lésion mitochondriale**

Les lésions mitochondriales jouent un rôle dans la pathogénèse de néphrotoxicité de la GM. Elle inhibe la phosphorylation et altère la production d'énergie cellulaire. (Zaoui ,H; Bouleghlimat ,I ,2015).

e. L'inhibition de la Na⁺/K⁺ATPase :

La Na⁺/K⁺ATPase est un composant clé de l'homéostasie du volume cellulaire, une déréglementation ou un gonflement dans la cellule peut entraîner une nécrose ou une apoptose ce qui affecte les voies tubulaires (DiBona et Powell, 1980 ; Lieberthal et Levine,1996).La gentamicine inhibe la Na⁺-K⁺ ATPase dans les cellules de tubule rénal quand il accède au cytoplasme (Zaoui ,H; Bouleghlimat .I ,2015).

f. Effet sur les Facteurs vasculaires :

La gentamicine induit une réduction du débit sanguin rénal, cela provoque la chute de DFG et augmente la sensibilité des cellules tubulaires à la mort cellulaire par réduction de la disponibilité en oxygène et en ATP (Hishida et al ; 1994).

II. Analyse d'article :

II.1. La méthode d'expérimentation d' Anastasia Shamsuyarova (2015) :

Les animaux utilisées dans l'expérimentation d'**Anastasia Shamsuyarova(2015)** sont des souris males de type sauvages (WT) et de types Cat-Tg de fond C57BI/6 .Ag és de 18 à19semaines .Avant et pendent le traitement , les animaux ont été élevés dans une installation contrale au CRCHM et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12 heures .Ils ont un accès libre à la nourriture standard qui a servi à l'alimentation des souris et l'eau .

Tableau 1 : Groupes d'animaux expérimentaux (Anastasia Shamsuyarova 2015)

Groupe	Souris	La dose de gentamicine (mg/kg)	Durée de traitement (jours)	Euthanasie (heures ou jours après la dernière injection)	Le nombre des souris
1	WT	32	5	10 jours	2
2	WT	20	5	10 jours	8
3	WT	10	5	10 jours	2
4	Cat-Tg	20	5	24 h	7
5	WT	20	5	24 h	6
6	Cat-Tg	20	5	24 h	6
7	WT	Solution saline normale	5	24 h	5
8	WT	Solution saline normale	5	10 jours	7
9	Cat-Tg	Solution saline normale	5	24 h	5
10	Cat-Tg	Solution saline normale	5	10 jours	6

Anastasia Shamsuyarova2015 a évalué les effets de la gentamicine au niveau rénale par l'étude:

- ✓ Des lésions rénales dose dépendantes;
- ✓ De l'apoptose tubulaire;
- ✓ Et de la génération de ROS au niveau des reins

II.2. La gentamicine induit des lésions rénales dose-dépendantes chez les souris C57Bl/6 de type sauvage :

Dans les études réalisées chez les animaux dans la néphrotoxicité de la gentamicine utilisant des modèles animaux ont été réalisées avec des rats et moins fréquemment des souris de différents fonds génétiques (**Anastasia Shamsuyarova ,2015**).

Dans la mini-revue d'**Ali et al (2011)**, les doses les plus courantes de gentamicine utilisées dans les études réalisées chez les animaux étaient de 80 à 100 mg/kg/jour . Ce sont des doses très élevées par rapport à celles utilisées chez l'homme, qui ne dépassent presque jamais 10 mg/kg/jour.

L'étude de **Mouedden.M et al (2000)** , montre que même les faibles doses de gentamicine comme 10/20 mg/kg sont capables d'induire l'apoptose tubulaire chez le rat et selon **Biswas (2018)** ,il y a des modifications morphologiques des reins chez la souris C57Bl/6 traités par c'est même doses .

Selon l'expérimentation de **Anastasia Shamsuyarova(2015)**, les reins de souris ont été compromis avec des injections intrapéritonéales de 10 mg/kg de L-NAME (NG-nitro-L-argininemethyl-ester) et de 10 mg/kg d'indométacine 20 minutes avant les injections de gentamicine pour assurer une néphrotoxicité importante. Les doses testées dans cette expérimentation sont respectivement 10, 20 et 32mg/kg. Chez les animaux traités par des injections intrapéritonéales pendant 5 jours consécutifs et ont été sacrifiés 10 jours après la dernière injection. Elle est observé que la gentamicine induisait des lésions rénales dose-dépendantes et une apoptose tubulaire (**Fig 11 et 12**).

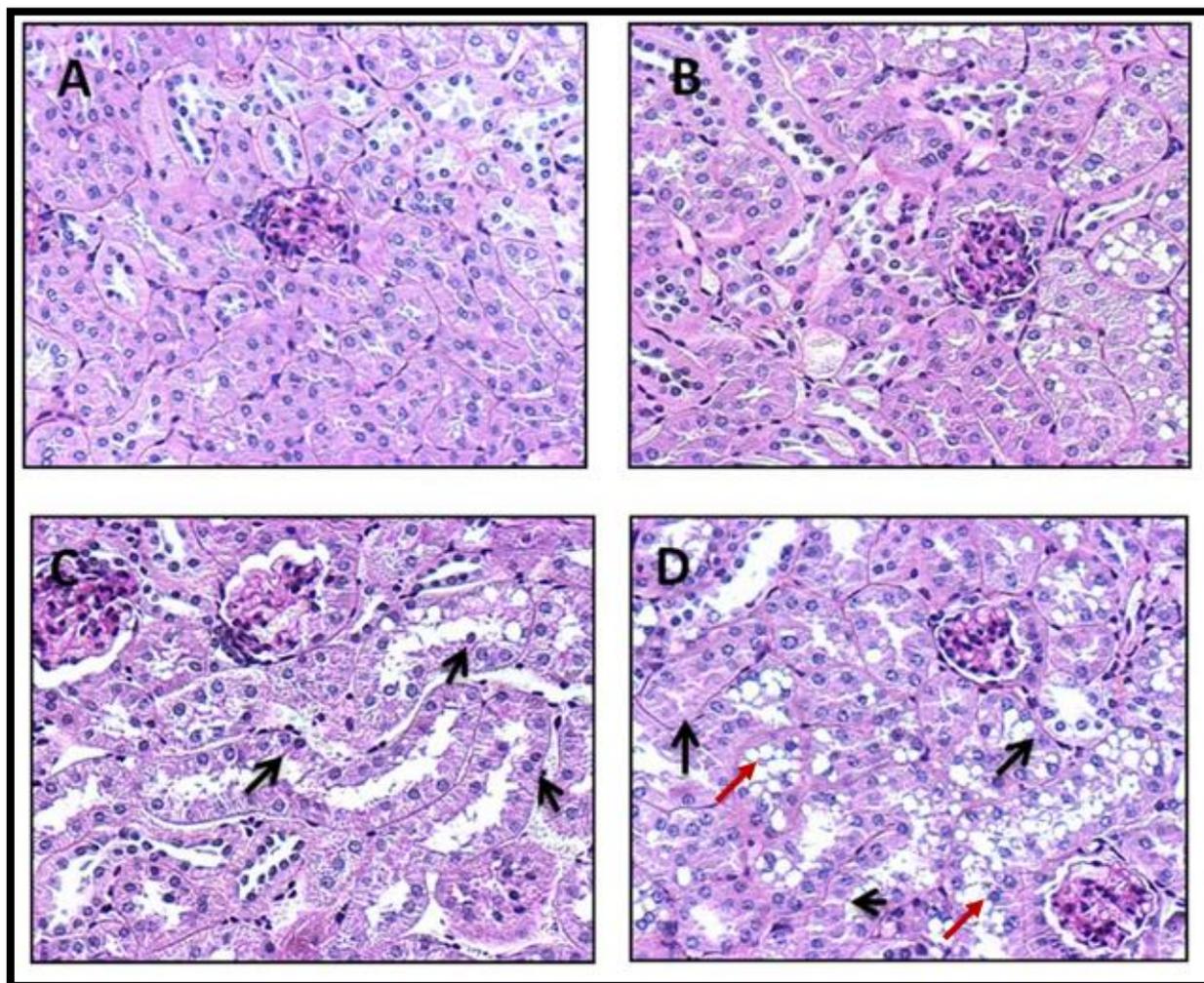


Figure 11 : Coloration PAS de la section rénale (cotrex) des animaux témoins (A) et traités à la gentamicine (B, C, D). Des modifications morphologiques minimales ont été observées dans les reins des animaux traités avec 10 mg/kg (B), la bordure en brosse et la membrane basale de PCT ont été préservées. Dans les reins des animaux traités avec 20mg/kg (C), une dilatation significative du PCT a été observée : il y avait une dégénérescence vacuole des cellules épithéliales du PCT, une pycnose nucléaire (flèches noires) et une perte de bordure en brosse. Les reins des animaux traités avec 32 mg/kg (D) ont montré une dilatation tubulaire sévère et des vacuoles cytolasmatiques, des noyaux caryolithiques (flèches noires), un détachement des cellules et des débris cellulaires (flèches rouges). Grossissement d'origine 200X (**Anastasia Shamsuyarova ,2015**).

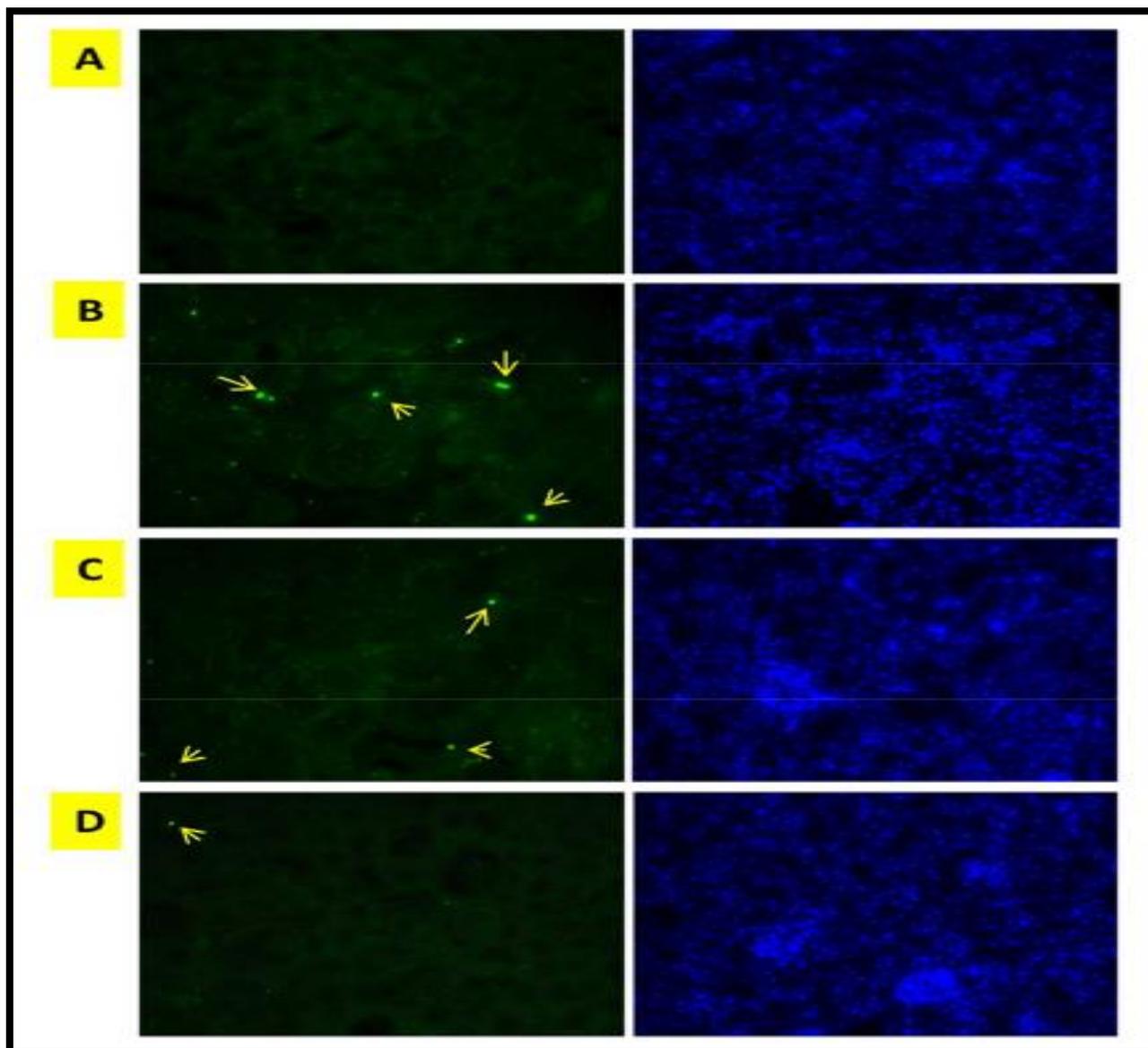


Figure 12 :Noyaux apoptotiques détectés par test TUNEL dans le cortex rénal des animaux témoins (A) et des animaux traités à la gentamicine (B, C, D).Pratiquement aucune cellule apoptotique n'a été détectée dans les sections des souris traitées avec 10 mg/kg (B).Il y avait un nombre significatif de cellules apoptotiques (flèches) dans le PCT des souris traitées avec 20 mg/kg (C), et dans les coupes rénales des souris traitées avec 32 mg/kg, l'apoptose tubulaire était encore plus importante (D).Grossissement d'origine 200X (**Anastasia Shamsuyarova 2015**).

II.3. La gentamicine induit une apoptose tubulaire :

Anastasia Shamsuyarova (2015) a étudié l'apoptose tubulaire qui se produit avec des faibles doses de traitement à la gentamicine, car à des doses élevées peut induire plus probablement une nécrose tubulaire. D'après cet étude elle observe qu'il y avait des changements morphologiques minimes et presque aucune apoptose tubulaire dans les reins des souris traitées avec 10 mg/kg de gentamicine, cependant la dose de 20 mg/kg de gentamicine a induit des changements morphologiques importante et une apoptose tubulaire et chez les animaux traités avec 32 mg/kg de gentamicine a observé des graves dommages et une apoptose tubulaire abondante.

L'expérimentation d'**Anastasia Shamsuyarova (2015)** montre que les souris qui sacrifiées après le traitement à la gentamicine ont plus de dommages et d'apoptose tubulaire, elle a observé aussi que les cellules apoptotiques peuvent très rapidement perdre leurs connexions, se détacher et être chassées de l'organe. Ainsi, lors de la réalisation d'essais de détection apoptotique, le temps après le traitement doit être pris en compte. Elle a détecté une quantité considérable de cellules apoptotiques chez les animaux sacrifiés 10 jours après le traitement à la gentamicine (**Figure 13**), et elle est basé dans le choix du moment sur le fait qu'en pratique clinique, l'IRA induite par la gentamicine survient généralement à la 7^{ème} et la 10^{ème} jours du traitement. Cependant, leur deuxième choix du moment est 24 heures après 5 jours de traitement à la gentamicine, afin d'évaluer les changements précoces induite par celui-ci.

Aussi, **Anastasia** a détecté des dommages et une dilatation importantes des tubules proximaux chez les souris WT traités par 20 mg/kg de la gentamicine, des cellules épithéliales détachées et des moulages dans la lumière tubulaire.

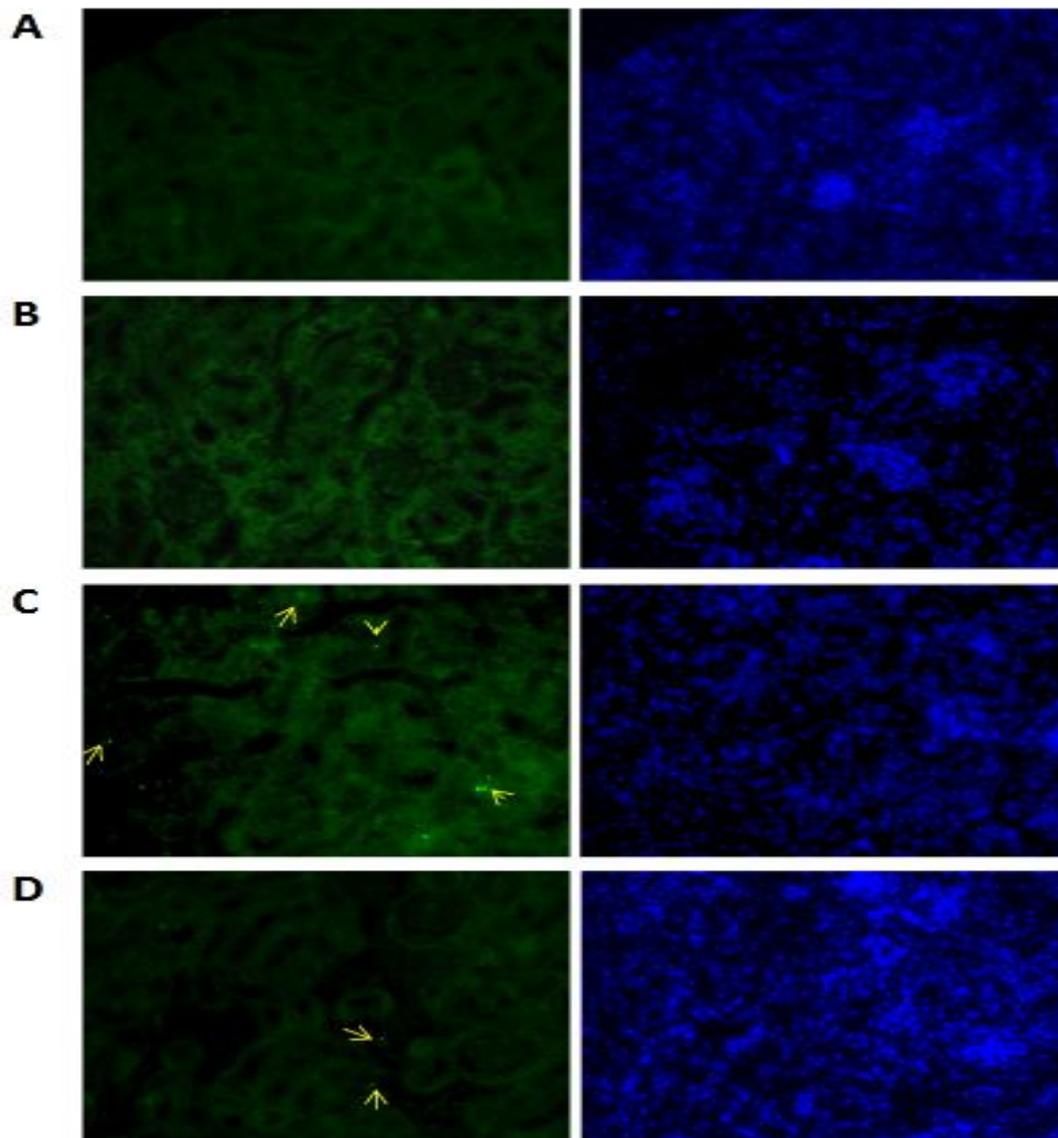


Figure 13 : Images représentatives des sections de rein de souris témoins WT (A) et Cat-Tg (B); Souris WT (C) et Cat-Tg traitées avec de la gentamicine 20 mg/kg et sacrifiées 10 jours après la dernière injection. Grossissement d'origine 200X (Anastasia Shamsuyarova 2015)

II.4. La gentamicine induit la génération de ROS dans les reins de souris WT mais la surexpression de Catalase chez les souris Cat-Tg atténue la formation de ROS induite par la gentamicine :

Afin de mieux comprendre le mécanisme protecteur de Catalase, **Anastasia Shamsuyarova (2015)** a testé plusieurs voies impliquées dans la néphrotoxicité de la gentamicine. elle a choisi les protéines Bax et Bcl-2 pour valider l'effet de Cat sur la protéine caspase-12 de la voie apoptotique mitochondriale, en tant qu'effecteur de la mesure de l'apoptose induite par le stress au niveau de RE (réticulum endoplasmique) et de la génération de ROS en tant que marqueur du stress oxydatif.

La coloration au DHE a été réalisée sur des coupes congelées afin d'estimer la génération de ROS. L'étude d'**Anastasia en 2015** sur les reins des souris WT traitées par 20 mg/kg de la gentamicine et sacrifiées 24 heures après la dernière injection, montre une augmentation significative de la génération de ROS. Alors que dans les reins des souris Cat-Tg traitées avec de la gentamicine 20 mg/kg et sacrifiées 24 heures après la dernière injection, il y a eu une légère augmentation de la génération de ROS par rapport au témoin, mais cette augmentation était statistiquement moindre par rapport aux souris WT. En revanche, dans les reins des souris traitées par WT et Cat-Tg sacrifiées 10 jours après la dernière injection, montre une augmentation statistiquement significative au niveau de la génération de ROS par rapport aux 2 types des souris témoins.

D'après **Morales et al (2010)** la gentamicine augmente directement la production d'ERO (Espèces Réactives d'Oxygène) mitochondriales, qui sont capables d'endommager de nombreuses molécules cellulaires, notamment protéines, lipides et acides nucléiques, altérant ainsi la fonction cellulaire, conduisant à l'apoptose, contribuant à la contraction vasculaire et des cellules mésangiales et participant à l'inflammation.

II.5. Discussion finale :

L'étude d'**Anastasia Shamsuyarova (2015)** a révélé que la gentamicine à la dose de 20 mg/kg délivrée pendant 5 jours par injections IP induit des changements morphologiques significatifs et une apoptose tubulaire dans les reins des souris .

Les travaux **Anastasia Shamsuyarova (2015)** soulèvent la nécessité d'effectuer plus de tests afin d'évaluer la fonction rénale dans des groupes expérimentaux et de déterminer les moments pour le développement de la néphrotoxicité induite par la gentamicine ainsi que son rétablissement possible.

La coloration DHE des coupes rénales effectuée par **Anastasia Shamsuyarova (2015)** a révélé que le traitement à la gentamicine induisait une quantité considérable de stress oxydatif et ceux-ci étaient marqués au niveau des sections des souris WT traitées avec 20mg/kg de la gentamicine et sacrifiées 24 heures après la dernière injection par une augmentation sans équivoque de la génération de ROS.

La décomposition du peroxyde d'hydrogène par la catalase est l'un des mécanismes les plus importants de protection contre le stress oxydatif intracellulaire. Car, la quantité de ROS a diminué dans les coupes rénales de souris Cat-Tg par rapport aux souris WT.

Il est bien connu maintenant que le stress oxydatif peut déclencher l'apoptose par de nombreuses voies différentes. Dans les sections de rein de souris Cat-Tg sacrifiées 10 jours après le traitement à la gentamicine, la quantité de ROS n'était pas statistiquement différente de celle du témoin. Cependant, les souris WT de ce groupe présentaient toujours des lésions rénales et une apoptose tubulaire.

CONCLUSION

La néphrotoxicité médicamenteuse (NTx) demeure un problème d'actualité, avec des conséquences économiques et médicales. Elle affecte tous les segments de néphron. La récupération de la fonction rénale repose sur l'identification des facteurs de risque, un diagnostic précoce, l'arrêt (si possible) rapide de l'agent causal et dans certains cas, un traitement d'appoint. La prévention réside en l'identification de marqueurs précoces de la NTx, la correction des facteurs de risque, l'évaluation initiale de la fonction rénale pour une adaptation posologique adéquate, ainsi que l'exclusion d'autres facteurs néphrotoxiques. Il a été récemment proposé une standardisation du phénotype de l'atteinte rénale iatrogénique et de nouveaux marqueurs de toxicité rénale permettant un diagnostic précoce, et donc une meilleure prise en charge de la néphrotoxicité.

Des travaux antérieurs effectués sur les souris C57Bl/6 de type sauvage et les souris WT en utilisant un modèles de néphrotoxicité tels que « La gentamicine », affirment que ce médicament a induit des modifications morphologiques minimales au niveau des reins des animaux traités, une dégénérescence des vacuoles des cellules épithéliales du TCP et une pycnose nucléaire .

D'après les travaux d'anastasia on peut conclure que la dose de 10 mg/kg de gentamicine provoque au niveau des reins des souris des changements morphologiques minimales et presque aucune apoptose tubulaire. Cependant l'administration intra-péritonéale de la Gentamicine a la dose de 20 mg/kg pendant 5 jours a induit une fibrose tissulaire, une nécrose tubulaire, une atrophie glomérulaire, une hémorragie interstitielle et une infiltration lymphocytaire à cause de l'augmentation de la génération de ROS .

Enfin on peut suggérer qu'une augmentation aiguë des ROS a un effet durable, même après l'arrêt de traitement et peut ralentir la régénération et la réparation. Le mécanisme de cet effet durable n'est pas clair.

***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET WEB-GRAPHIQUES***

Les références bibliographiques :

A

- Aleth Perdriger,01/07/2015 ,Qu'est-ce qu'un anti-inflammatoire ?(Fiche pratique).
- Ali, B.H., et al., Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini- review of recent research. Basic Clin PharmacolToxicol, 2011. 109(4): p. 225-32.
- Anabela Fernandes ,Licenciada Mestre em Biologia pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. 09-06-2016.
- Anastasia Shamsuyarova (2015) Over expression of Catalase prevents gentamicin – induced apoptosis of renal proximal tubular cells in transgenic mice.
- Andréa Manunta , Chirurgien urologue , CHU de Rennes, article sur les reins et l'insuffisance rénale , Association nationale spina bifida handicaps ,France , Juillet 2015 .
- Appel GB, Garvey G, Silva F, et al. (1981). Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy. Nephron. Page 313-5.

B

- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubuloin-terstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:8—11.
- Ben yousef S., Belguith J., Hadiji R : Généralités sur les anti-infectieux en médecine vétérinaire. Ecole Nationale De Médecine Vétérinaire Sidi Thabet. Tunisie , 2015-2016.
- Beauchamp, D., Gourde, P., & Bergeron, M. G. (1991). Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. Antimicrobial agents and chemotherapy, 35(11), 2173-2179.
- Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? Curr Opin Crit Care 2001;7:401–8.
- Bergan T, article sur Pharmacocinétique des antibiotiques bêta-lactamines
- Bensouna , Les fonctions tubulaires, Université Kasdi Merbah - Ouargla,2018/2019
- Biswas, S.e.a. Nephroprotective effects of substituted cyclodextrins. [cited 2013 December];Availablefrom:

<http://www.verrow.com/pdf/Poster%20presented%20by%20Verrow%20at%20Cyclo dextrin%20Symposium.pdf>

- Bousquet-Melou , Clairance rénale P5, 02/04/2019

C

- CALOP J , LIMAT S , FERNANDEZ C ,GAULAGNER G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème Edition. Maloine Ed. 2102, 1296p
- Carlier, M. B., Rollman, B., Van Hoof, F., &Tulkens, P. (1982). Mechanism of aminoglycoside-induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin. *Biochemical pharmacology*, 31(23), 3861-3870.
- Catherine Gaudy , Jacques Buxeraud .Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique 2005 ; p18.
- Catherine Isabelle Soirat ,Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie , Incidence et accidents des antibiotiques : a propos de 18 observations chez l'enfant , le 23 juin 1993 .
- Chopra, I., (1998). Research and developpement of antibacterial agents. *Current opinion in Microbiology*, 1, 495-501.
- Coiffier G, Albert J-D. Les aminosides ont-ils encore leur place dans le traitement des infections ostéoarticulaires aiguës de l'adulte en 2012, *Revue du Rhumatisme* 2012;79:104-7.

D

- DiBona, D. R., & Powell Jr, W. J. (1980). Quantitative correlation between cell swelling and necrosis in myocardial ischemia in dogs. *Circulation research*, 47(5), 653-665
- Demoré B, Grare M, Duval R. Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson; 2012

E

- Edwards, J. R., Diamantakos, E. A., Peuler, J. D., Lamar, P. C., & Prozialeck, W. C. (2007). A novel method for the evaluation of proximal tubule epithelial cellular
- Edwige Batisse, *Le Circuit du Médicament*, 2019
- Elaine N. Marieb ; Katja Hoehn , *Anatomie et physiologie humaine* 2000.
- El Mouedden, M., Laurent, G., Mingeot-Leclercq, M. P., Taper, H. S., Cumps, J., & Tulkens, P. M. (2000). Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(3), 665-675.

F

- Faure S. Les aminosides. *Actualités Pharmaceutiques* 2009;48:51-5
- Feyissa, T., K. Asres, and E. Engida work, Reno protective effects of the crude extract and solvent fractions of the leaves of *Eucleadivinatorum* Hierns against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Ethno-pharmacol*, 2013. 145(3): p. 758-66
- Flandrois, J.C , Courco, L., Lemeland, J.F., Ramuc, M., Sirot, J. et Souny, C.J. (1997). *Bacteriologie médicale*. Presses Universitaire de Lyon. ISBN 2 7297 0567 8.
- Frank O'Brien , *Néphrite tubulo-interstitielle* , Mars 2022.
- Frippiat, F., K. Chandrikakumari, and M. Moutschen, Gentamicin in infective endocarditis: how to use it? *Clin Infect Dis*, 2009. 49(2): p. 320-1; author reply 321.
- F. Schortgen , *Néphrotoxicité et médicaments : Drugs and renal toxicity* .2005.

G

- Garraffo. R, T. Lavrut. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation 2005. Service de pharmacologie et toxicologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, voie Romaine, BP 69, 06002 Nice cedex 01, France.
- Giurgea-Marion, L., Toubeau, G., Laurent, G., Heuson-Stiennon, J. A., & Tulkens, P. M. (1986). Impairment of lysosome-pinocytic vesicle fusion in rat kidney proximal tubules after treatment with gentamicin at low doses. *Toxicology and applied pharmacology*, 86(2), 271-285.

Références bibliographiques et web-graphiques

- Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, et al. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int*1988;33: 517-23.
- Gueguen, Y., Rouas, C., & Leblond, F. A. (2012). Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*, 8(3), 146-155.
- Gueutin, V., Deray, G., Isnard-Bagnis, C., & Janus, N. (2011). La physiologie rénale. *Journal de Pharmacie Clinique*, 30(4), 209-214.p 4.



- Hermann,T. (2005). Drugs targeting the ribosome. *Corrent opinion in Microbiology*. 15, 355-366.
- Hervé Guénard .Physiologie humaine p 378.
- Hishida, A., Nakajima, T., Yamada, M., Kato, A., & Honda, N. (1994). Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin-mediated nephropathy. *Renalfailure*, 16(1), 109-116.
- Hitchcock IS et al,Le récepteur de la thrombo-poïétine : revisiter le régulateur principal des plaquettes(2021).



- Jacques Dangoumau , Nicholas Moore, Mathieu Molimard , Annie Fourrier –Reglat , Karin Latry , Françoise Harmburu , Ghada Miremont –Salame , Karine Titier , pharmacologie générale p04, 2006
- Jeyanthi, T. and P. Subramanian, Nephroprotective effect of Withaniasomnifera: a dose-dependent study. *Ren Fail*, 2009. 31(9): p. 814-21.



- Kadidia KONATE ; Thèse pour l'obtention du grade de docteur en pharmacie .Analyse de la prescription des antibiotiques à l'hôpital de Sikasso,P 26 , Mali , 2019-2020
- Kad khodae, M., Khastar, H., Faghihi, M., Ghaznavi, R., & Zahmatkesh, M. (2005). Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat. *Experimental physiology*, 90(4), 571-576.

Références bibliographiques et web-graphiques

- Klahr S. Obstructive nephropathy. Internal Med. 2000 ;39 (5) : 355-61
sante.lefigaro.fr
- Kotra, L. P., Haddad, J., & Mobashery, S. (2000). Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy, 44(12), 3249-3256.
- Kelly, C. R., & Landman, J. (2012). The Netter Collection of Medical Illustrations Urinary System e-Book (Vol. 5). Elsevier Health Sciences.



- Lacour B, Belon JP. Physiologie du système urinaire. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Paris: Masson; 2015. p. 165-94.
- Lacour B. (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques
- Laouamri Okba, Module de physiologie, 1ere année chirurgie dentaire
PHYSIOLOGIE RENALE ;29/02/ 2022.
- Laurent, G., Maldague, P., Carlier, M. B., & Tulkens, P. M. (1983). Increased renal DNA synthesis in vivo after administration of low doses of gentamicin to rats. Antimicrobial agents and chemotherapy, 24(4), 586-593.
- Lieberthal, W., & Levine, J. S. (1996). Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 271(3), F477-F488.
- Li, J., Li, Q. X., Xie, X. F., Ao, Y., Tie, C. R., & Song, R. J. (2009). Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin induced renal tubular toxicity in rats. European journal of pharmacology, 620(1-3), 97-104.



- MAHR Nathalie .28/07/2009 . Classification des médicaments.
- Mariab. E, Anatomie et physiologie humaines, 2005 , p1132 , p1134 .
- McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. Johns Hopkins Med J 1982;151(6):302-12.

Références bibliographiques et web-graphiques

- Mevius, D.J., Rutter, J.M, Hart, C.A., Imberechts, H., Kempf, G., Lafont, J.P., Luthman, J., Moreno, M.A, Pantosti, A., Pohl, P., Willadsen, C.M., (1999). Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, Editions Le point vétérinaire. p 1-57.
- M. Moulin, A. Coquerel . Pharmacologie 2007 ; p 213.
- Mme Cécile Prouchandy , Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, les médicaments génériques et biosimilaires p 9, 2018.
- Mignaval ,F ;Fontaine ,b.P-A; Riché,A ;Nowak ,C ; Cancel ,D ;Lemaitre ,F. Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique.2010, Pathologie Biologie 59 (2011) 79–82.
- Montange, D. (2018). Aminosides. In Pharmacologie des anti-infectieux (p.59). Elsevier Masson
- Morales A I et al. (2010).Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. Kidney.Page: 861-9
- Mukoyama M, Nakao K. Hormones of the kidney. In: Melmed S, Conn PM, editors. Endocrinology: Basic and clinical Principles. 2nd ed. Totowa, New Jersey: Humans Press; 2005. pp. 353–66. [Google Scholar]
- Muller M, dela Pena A, Derendorf H. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- Nans Florens, Dr Florence Sens, Pr Jean-Pierre , Néphropathie vasculaire 16/01/2020
- Necrosis in the intact rat kidney using ethidiumhomodimer. BMC physiology, 7(1), 1
- Nilius, A.M., Et Ma, Z., (2002). Ketolides: the future of microlides? Current Opinion in pharmacology. 2, 1-8

O

- Oxoby, M., (2002) Etudes sur la synthèse totale des antibiotiques naturels de la famille des angucyclinones, Thèse de docteur en chimie organique de l'université Bordeaux I, école doctorale des sciences chimiques. p 3-12.

P

- Papp Desiderio. Histoire des antibiotiques. In : Revue d'histoire des sciences et de leurs applications. 1954, Tome 7 n°2.pp. 124-138
- Pattyn, V. M., Verpooten, G. A., Giuliano, R. A., Zheng, F., & De Broe, M. E. (1988). Effect of hyper-filtration, proteinuria and diabetes mellitus on the uptake kinetics of gentamicin in the kidney cortex of rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 244(2), 694-698
- Pierre Sprumont , Le corps humain, 2007 , p 345. p 348 .
- Pr. Pierre Arhan , les reins et l'insuffisance rénale.
- Pr Saidi .M Service d'anatomie générale E.H.U D'Oran

Q

- Qadir, M.I., et al., Protective role of ginseng against gentamicin induced changes in kidney of albino mice. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2011. 23(4): p. 53-7.

R

- Rouas ,C. Etude des mecanismes mis en jeu lors d'une exposition a l'uranium appauvrir le systeme de detoxification in vivo et in vitro.2010 , THESE pour l'obtention du grade deDOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

S

- Sarah Zimmer-Rapuch , Sabine Amet ,Nicolas Janus ,Gilbert Deray , Vincent Launay-Vacher , Néphrotoxicité des médicaments 04/10/2013
- Sahay M et al (2012) Endocrinologie rénale : la nouvelle frontière.*Journal indien d'endocrinologie et métabolisme* ;16 : 2, 154-155.

Références bibliographiques et web-graphiques

- Saito, Y., Nishio, K., Ogawa, Y., Kimata, J., Kinumi, T., Yoshida, Y., ...&Niki, E. (2006). Turning point in apoptosis/necrosis induced by hydrogen peroxide. Free radical research, 40(6), 619-630.
- Sedrati,A. (2014). Etude de l'antibio-résistance des souches bactériennes à l'origine des infections infantiles à l'EPH d'Ouargla. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie appliquée.
- Shibuya, H., Kato, Y., Saito, M., Isobe, T., Tsuboi, R., Koga, M., & Mizuguchi, J. (2003). Induction of apoptosis and/or necrosis following exposure to antitumour agents in a melanoma cell line, probably through modulation of Bcl-2 family proteins. Melano maresearch, 13(5), 457-464
- Silbernagl Stefan, Despopoulos ,Agamemnon Atlas de poche de physiologie 2001 ; p148.
- Simona Téodora COLAS, Thèse pour le diplôme d'étant de docteur en médecine, Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les prescriptions médicamenteuses 2015
- Stuart B. Levy. Les antibiotiques sont nés d'une tragédie in « Le Paradoxe desAntibiotiques ». Editions Belin, 1999. chapitre 1, pages 15-26
- SUC JM., DURAND D. Manuel de Néphrologie clinique. Ellipses Ed. 2001, 527p
- Svetlana Karie , Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis, Toxicité rénale des médicaments - 23/02/10 Doi : 10.1016/j.nephro.2009.02.006
- Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. Semin Nephrol 1997;17: 27–33.



- Taha Ahmed Benabbou ,Antibio-résistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens , P 7-8 , 2012
- Touchard G. (1996).Histologie fonctionnelle du rein. EMC Néphrologie.18-016-A-10
- Toumi. A. Service des Maladies Infectieuses CHU Bourguiba – Monastir. Les aminosides 2018. Consultable à l'adresse https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (80 pages)

W

- V.Caveriere .Les ANTIBIOTIQUES, 2017, ESI 2ESI 2 èmeAnnéeUE 2.11S3Dr .P.Stewart ; physiology of the kidney ; Sydney ; Australia; 2000 .
- Wheater, P. R., Young, B., & Heath, J. W. (2001). Histologie fonctionnelle. De Boeck Supérieur.

Y

- Young et Al,(2001) .Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice." American JournalPhysiology-Cell Physiology 288.1161-1170

Z

- Zakaria Ouhhan ,Desescalade antibiotique en réanimation : Indication , Intérêts et limites .26/05/1991
- ZAOUI, H; BOULEGHLIMAT, I. Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine: effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'ALGERIE «Genista».2015, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master du toxicologie etsanté.
- Zeba, B., (2005). Overview of β -lactamase incidence on bacterial drug resistance. African journal of biotechnology, 4 (13), 1559-1562.

Références bibliographiques et web-graphiques

Les références web-graphiques :

- www.nagwa.com.
- www.coursstms.com.
- www.arcagy.org.
- www.deuxiemeavis.fr.
- www.fondation-du-rein.org.
- www.aquaportail.com.
- www.pharmacorama.com.
- www.berkeley.edu.

Références bibliographiques et web-graphiques

- www.nagwa.com.
- www.topsante.com.
- www.actu.fr.
- www.fmos-usttb.com.
- www.vidal.fr
- www.eurofins-biomnis.com
- www.drmirkin.com.