

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ECHAHID CHEIKH LARBI TEBESSI -TEBESSA
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme de Master L.M.D.

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie Appliquée

Option : Biochimie Appliquée

**ÉVALUATION DE L'EFFET NEPHRO-PROTECTEUR
DE LA *NIGELLA SATIVA* CONTRE LES DOMMAGES
OXYDATIVES INDUITS D'UNE SURDOSE
D'ANTIBIOTIQUE**

Présenté par

BOUZID Mohamed Amine et TOUMI Majda

Devant le jury

Mr MECHAI Abdelbasset	Pr	Université Larbi Tebessi -Tébessa-	Président
Mme GUEDRI Kamilia	MCA	Université Larbi Tebessi -Tébessa-	Examinatrice
Mme MESSAADIA Amira	MCB	Université Larbi Tebessi -Tébessa-	Promotrice

Date de soutenance : 08/06/2023



Remerciement



En premier lieu, الحمد لله

pour sa bénédiction, sa grâce infinie et sa guidance, tout au long de notre parcours.

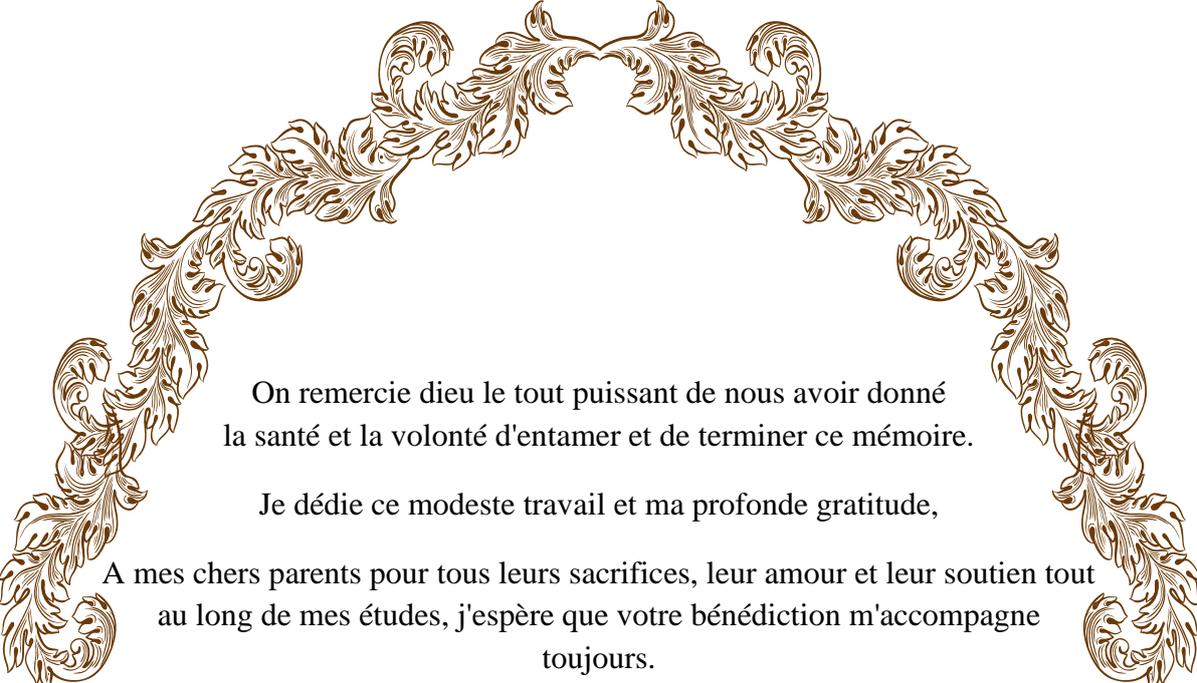
Nous tenons également à remercier notre promotrice **Dr. MESSAADIA Amira** pour son précieux soutien et sa confiance dans nos capacités. Son expertise, son dévouement et son partage des connaissances ont grandement contribué à la réussite de ce travail de recherche. Nous remercions aussi le jury **Pr. MECHAI Abdelbasset** et **Dr. GUEDRI Kamilia** qui ont accepté d'être jury de ce travail.

Sans oublier **Dr. NABALI Mohamed Nadjib** pour son aide et son partage d'expérience.

Finalement, nous remercions tous ceux qui nous ont aidé pour accomplir ce travail.



Dédicaces



On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné
la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude,

A mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur amour et leur soutien tout
au long de mes études, j'espère que votre bénédiction m'accompagne
toujours.

A Mohammed Amine je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A ma chère tante Lamia merci pour votre soutien continu à chaque fois.

A mes sœurs Manel, Imene, Assile et Fatima.

A mes frères Taki et Mohammed Al-Mahdi.

A mes oncles et mes tantes.

A tous ma famille.

Majda



Dédicaces

Tout D'abord, je remercie ALLAH le tout-puissant de m'avoir donné la guidance et l'aide pour finaliser ce travail.

Je dédie cet humble travail

Au prophète D'ALLAH, MOHAMED (paix et prière d'ALLAH sur lui)

A mes parents, pour leur soutien indéfectible et leurs sacrifices incommensurables.

A toute ma grande famille, mes collègues, mes Amis

A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à mon parcours.
Merci pour votre soutien

A tous ceux qui recherche la connaissance et le bien.

Mohamed Amine

RESUME

Résumé

La Nigelle possède une place importante dans la médecine traditionnelle, en particulier dans la civilisation islamique et grecque, en raison de leur rôle efficace dans le traitement et la prévention de nombreuses maladies. La présente étude vise à évaluer l'effet préventif de la Nigelle contre l'intoxication rénale causée par l'utilisation excessive et irrationnelle d'un antibiotique (érythromycine).

Dans la présente étude, 24 rats femelles ont été distribuées en 04 groupes de 06 rates par lot. Elles ont été traitées quotidiennement pendant 10 jours par gavage d'une solution d'érythromycine à une dose de 92 mg/kg/jour et/ou de l'huile de Nigelle à une dose de 2 ml/kg/jour, tout en maintenant un groupe témoin.

Les résultats de la présente étude montrent que l'exposition à l'érythromycine à une dose de 92 mg/kg/jour entraîne un changement physiologique est une réduction continue du poids corporel accompagnée d'une augmentation significative du poids relatif des reins, en plus d'une augmentation significative des bilans biochimiques rénaux. Au niveau des paramètres du stress oxydant, il y a une augmentation du taux de MDA et une diminution du taux de GST au niveau rénal. L'administration de l'huile de *Nigella sativa* a permis de restaurer l'ensemble des paramètres évalués dans cette étude à des valeurs normales.

Ces résultats démontrent l'efficacité préventive de la *Nigella sativa* contre l'effet du stress oxydatif causé par l'intoxication rénale à fortes doses d'érythromycine.

Mots-clés : Érythromycine, antibiotique, néphrotoxicité médicamenteuse, *Nigella Sativa*, médecine prophétique, propriété néphroprotectrice.

ملخص

تمتلك الحبة السوداء أو حبة البركة مكانة كبيرة في الطب التقليدي خاصة في الحضارة الإسلامية واليونانية، وذلك نظرا لدورها الفعال في علاج ووقاية العديد من الأمراض. يمكن للتراكيز العالية للأدوية أن تسبب السمية الكلوية التي يمكن أن تتسبب بدورها في تلف نسيج الكلى، فقدان وظيفتها، والعديد من الآثار الخطيرة الأخرى. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم التأثير الوقائي للحبة السوداء ضد التسمم الكلوي الناجم عن الاستعمال المفرط واللاعقلاني للمضاد الحيوي (إريترومييسين).

تم في الدراسة الحالية توزيع 24 انثى من الجرذان الى 04 مجموعات مكونة من 06 جرذان لكل واحدة. تم معالجتها عبر الحلق يوميا لمدة 10 أيام بكل من محلول الإريترومييسين بجرعة 92 مغ/كلغ/يوم أو مع زيت الحبة السوداء بجرعة 2 مل/كلغ/يوم، مع الإبقاء على مجموعة شاهدة.

تظهر نتائج الدراسة الحالية أن التعرض للإريترومييسين بجرعة 92 مغ/كلغ/يوم يؤدي إلى حدوث تغير فيزيولوجي يتمثل في انخفاض مستمر لوزن الجسم مصحوبا بزيادة معتبرة للوزن النسبي للكلى، بالإضافة الى زيادة كبيرة في المؤشرات البيوكيميائية في الكلى. على مستوى مؤشرات الجهد التأكسدي، هناك زيادة في معدل MDA وانخفاض في معدل GST على مستوى الكلى. سمحت إضافة زيت الحبة السوداء الى إعادة المؤشرات الحيوية الى نسبتها الطبيعية.

توضح هذه النتائج الفعالية الوقائية لحبة البركة ضد تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن التسمم الكلوي بجرعات عالية من الإريترومييسين.

الكلمات المفتاحية: إريترومييسين، مضاد حيوي، السمية الكلوية الناتجة عن الأدوية، الحبة السوداء، الطب النبوي، خاصية حماية الكلى.

Abstract

Black seeds or *Nigella Sativa* has a great place in traditional medicine, especially in Islamic and Greek civilization, due to their effective role in the treatment and prevention of many diseases. drug overdose can cause kidney toxicity which in turn can cause damage to kidney tissue, loss of function, and many other serious effects .The current study aims to assess the preventive effect of *Nigella Sativa* against drug-induced nephrotoxicity caused by the excessive and irrational use of an antibiotic (erythromycin).

In the current study, 24 female rats were distributed to 04 groups of 06 rats. It was daily dosed by gavage for 10 days with both erythromycin solution at a dose of 92 mg/kg/day and/or *Nigella sativa* oil at a dose of 2 ml/kg/day, while maintaining a witness group.

The results of the current study show that exposure to erythromycin at a dose of 92 mg/kg/day leads to physiological change is a continuous reduction of body weight accompanied by a significant increase in the relative weight of the kidneys. In addition to a significant increase in biochemical indicators in the kidneys. At the level of oxidative stress parameters, there is an increase in the MDA rate and a decrease in the GST rate at the kidney level. The addition of *Nigella sativa* oil can restore the biochemical parameters to their normal values.

These results demonstrate the preventive effectiveness of *Nigella sativa* against erythromycin-induced nephrotoxicity which leads to oxidative stress.

Keywords: Erythromycin, antibiotic, drug-induced nephrotoxicity, *Nigella Sativa*, prophetic medicine, nephroprotective property.

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Résumé

ملخص

Abstract

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abbreviations

Introduction..... 1

Partie bibliographique

1.	Les macrolides.....	3
1.1.	Historique de la découverte	3
1.2.	Administration.....	3
1.3.	Structure des macrolides	4
1.4.	Mécanisme d'action	4
1.4.1	Effet sur la synthèse des protéines bactériennes.....	5
1.4.2	Propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrices.....	5
1.5.	Pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	6
1.5.1	Pharmacocinétique.....	6
1.5.2	pharmacodynamique.....	8
1.6.	Surdosage et effet sur la santé	8
2.	<i>Nigella sativa</i>.....	9
2.1.	Présentation générale (nomenclature et description botanique)	9
2.1.1.	Nomenclature.....	9
2.1.2.	Description botanique.....	9
2.2.	Répartition géographique et historique d'usage.....	10
2.3.	Composition chimique de la plante (étude comparative de plusieurs sources)...	11

2.4.	Propriétés Pharmacologique	13
-------------	---	-----------

Partie pratique

3	Matériels et méthodes	
3.1	Matériel chimique : érythromycine	16
3.1.1	Définition	16
3.1.2	Propriétés pharmacologique.....	16
3.1.3	Préparation de la solution à base d'érythromycine.....	17
3.2	Matériel végétal : <i>Nigella sativa</i>	19
3.2.1	Systematique.....	19
3.2.2	Obtention de l'huile de nigelle	19
3.3	Entretien et traitement des animaux	21
3.3.1	Adaptation	21
3.3.2	Répartition des groupes et traitement	21
3.3.3	Sacrifice et dissection.....	23
3.4.	Dosage	25
3.4.1	Dosage des paramètres biochimique	25
3.4.2	Dosage des paramètres de stress oxydant	27
3.4.2.1	Dosage de MDA.....	27
3.4.2.2	Dosage de Glutathion S-transférase GST.....	30
3.4.2.3	Dosage des protéines dans un échantillon	31
3.6	Evaluation statistique	33

4. Résultats et discussion

Conclusion et perspective

Références bibliographiques

Webographie

Liste des tableaux

Tableau 01	Différentes Propriétés Pharmacologique de la Nigelle	13
Tableau 02	Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologique de l'érythromycine	15
Tableau 03	Caractéristique de l'érythromycine obtenu	17
Tableau 04	Caractéristiques de flacon de nigelle	19
Tableau 05	Composition de 1kg du régime alimentaire	20
Tableau 06	Variation du poids corporel (g) et poids relatif (PR) (g) des reins (g/100g du poids corporel) chez les rats témoins et traités.	35

Liste des figures

Figure 01	Les représentants des générations de macrolides : (a) érythromycine A ; (b) azithromycine ; (c) télichromycine; (d) solithromycine avec numérotation atomique de l’anneau macrolactone	4
Figure 02	(A) Vue d’ensemble de l’antibiotique érythromycine (Ery, rouge) couplé au ribosome de l’E. coli. (B) Vue du site de liaison de l’érythromycine dans le tunnel de sortie ribosomique de près, car il est accompagné par le site P peptidyl-ARNt (vert) et le site-A aminoacyl-ARNt (bleu)	5
Figure 03	Métabolisme, transport et mode d’action de l’érythromycine, l’azithromycine et la clarithromycine	7
Figure 04	Aspect de la <i>Nigella Sativa</i> L	9
Figure 05	Morphologie des graines de <i>Nigella Sativa</i> L	10
Figure 06	Quelques éléments chimiques importants isolés de N. sativa.	12
Figure 07	Préparation de la solution d’érythromycine	17
Figure 08	Préparation de la solution d’érythromycine	18
Figure 09	Flacon d’huiles sur le marché	18
Figure 10	Extraction d’huile de Nigelle	19
Figure 11	Procédure du gavage	21
Figure 12	Prélèvement sanguins	22
Figure 13	Dissection	22
Figure 14	Diagramme récapitulatif du protocole expérimental	23
Figure 15	Réaction de malondialdéhyde MDA avec l’acide thibarbiturique TBA	26
Figure 16	Galerie des photos résumant les étapes du dosage de la MDA	28
Figure 17	Galerie des photos résumant les étapes du dosage de la GST	30
Figure 18	Galerie des photos résumant les étapes du dosage des protéines	32
Figure 19	Etat et couleur des selles pour les rats des quatre lots (T/N/M/MN)	34
Figure 20	Evolution du poids corporel (g) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.	35
Figure 21	Variation du taux de créatinine (mg/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.	39
Figure 22	Variation du taux de l’urée (mg/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.	39

Figure 23	Variation du taux de l'acide urique (mg/l) chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement.	39
Figure 24	Variation du taux d'eGFR ($\mu\text{L}/\text{min}$) chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement	39
Figure 25	Variation du taux d'albumine (g/l) chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement.	39
Figure 26	Variation du taux de MDA (nmol/mg de prot) dans les reins chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement.	42
Figure 27	Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ prot) dans les reins chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement.	42

Liste des abréviations

AKI	Acute Kidney Injury
ATB	Antibiotique
CAT	Catalase
CKD	Chronic Kidney Disease
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
Ery	Erythromycine
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GST	Glutathione S-transferase
MDA	Malonaldialdéhyde
NPET	Tunnel de sortie peptidique naissant
NS	Nigella sativa
NSO	Nigella sativa oil
PTC	Peptidyltransférase
ROS	Reactiveoxygenspecies
SOD	Superoxydedismutase
TQ	Thymoquinone

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La toxicité médicamenteuse fait référence aux effets négatifs des produits pharmaceutiques, à savoir les dysfonctionnements et les lésions tissulaires générés par l'interaction de plusieurs composés chimiques, qui peuvent entraîner plusieurs problèmes sanitaires (Su *et al.*, 2022). Les intoxications médicamenteuses peuvent survenir à la suite de la prise intentionnelle ou non de médicaments. Le mode d'absorption le plus commun est la voie orale. Le degré de risque dépend du type et de la quantité de médicaments ingérés (Attazagharti *et al.*, 2009). Il existe plusieurs scénarios qui peuvent conduire à l'intoxication tels que le comportement exploratoire des enfants, les erreurs de prescription, l'automutilation intentionnelle, et l'abus intentionnel d'autres... etc. (Osterhoudt et Penning, 2015). Par ailleurs, (Lin *et al.*, 2020). La néphrotoxicité médicamenteuse est un contributeur important aux maladies rénales telles que les lésions rénales aiguës (AKI) et les maladies rénales chroniques (CKD), puisqu'elle reflète les dommages aux segments du néphron (Awdishu et Mehta, 2017).

Considérant que le principal mécanisme d'AKI causé par les médicaments, en particulier la Nécrose tubulaire aiguë (ATN) est le stress oxydatif, il est évident de se focaliser sur les indicateurs de stress oxydatif (Hosohata, 2016). De plus, le stress oxydatif participe à d'autres voies néphrotoxiques, comme la contraction mésangiale et la vascularisation rénale, le dysfonctionnement endothélial, et l'inflammation, ce qui diminue le flux sanguin rénal et le GFR et amplifie les dommages (Casanova *et al.*, 2021). Enfin, soit les lésions rénales sont graves ou chroniques, le stress oxydatif joue un rôle dans les dommages rénaux, ce qui en fait une cible pour les interventions thérapeutiques (Ratliff *et al.*, 2016).

Depuis l'Antiquité, les plantes et les composants botaniques tels que les tiges, les feuilles, les racines, les fruits et les fleurs, ainsi que les composés phytochimiques purs, ont été utilisés pour la prévention et le traitement de divers problèmes de santé (Parthasarathy et Evan, 2021). Il existe plusieurs publications sur l'efficacité protectrice de diverses plantes médicinales contre la néphrotoxicité médicamenteuse (Khajavi *et al.*, 2017). Les composés phytochimiques présents dans les plantes, peuvent réduire la mort cellulaire, restaurer les mécanismes de défense antioxydants, limiter le stress oxydatif et prévenir l'inflammation des tissus. (Parthasarathy et Evan, 2021). Des études ont démontré l'efficacité du cumin noir (*Nigella sativa*) dans le traitement de plusieurs infections rénales. Il est de plus en plus évident que le

cumin noir, à savoir son ingrédient actif la thymoquinone (TQ), peut protéger les reins des dommages provoqués par de nombreux xénobiotiques, notamment les médicaments de chimiothérapie, les métaux lourds, les pesticides et d'autres produits chimiques environnementaux. De plus, le cumin noir aide à se prémunir contre le choc ischémique dans les reins (**Abdul Hannan et al., 2021**). La Nigelle et en particulier la TQ ont des propriétés néphroprotectrices à savoir antioxydant, anti-inflammatoire, anti-apoptose et anti-fibrose (**Abdul et al., 2021**).

Conséquemment, ce travail vise à étudier les propriétés protectrices de l'huile de Nigelle (cumin noir) contre l'intoxication rénale résultant d'une utilisation excessive et irrationnelle d'un antibiotique (érythromycine).

Nous avons subdivisé notre travail en deux parties principales :

Une première partie (synthèse bibliographique), dans laquelle nous mentionnons des généralités sur les macrolides, puis nous avons présenté la nigelle, son origine, sa composition, et son utilisation.

Une deuxième partie (expérimentale), Au cours de laquelle nous avons provoqué une intoxication médicamenteuse par l'érythromycine chez les rats en même temps, nous avons les traités par l'huile de nigelle pour démontrer les effets préventifs par analyser de certains paramètres de stress oxydant, paramètres biochimiques, et physiologiques.

Finalement, nous avons discuté les résultats de l'expérience, puis nous avons suggéré des perspectives pour faciliter les travaux à venir sur ce thème.

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Les Macrolides

En raison de leur utilisation potentielle en médecine humaine, les macrolides possèdent un intérêt thérapeutique important, ils représentent une classe importante d'inhibiteurs de la synthèse des protéines (**Dinos, 2017**). Les macrolides sont parmi les antibiotiques les plus couramment administrés en particulier pour les infections pulmonaires, en raison de leur bonne sécurité, absorption orale, et spectre d'efficacité contre les organismes Gram positifs comme *Streptococcus pneumoniae* (**Andrew et Roger, 2021**).

1.1. Historique de la découverte :

Le premier antibiotique macrolide, appelé pikromycine en raison de son goût acide (du mot grec ancien *pikro*, qui signifie amer), a été découvert à partir d'une souche de Streptomyces en 1950. (**Dinos, 2017**). Les macrolides sont utilisés en médecine et en agriculture depuis leur découverte. En particulier, les personnes allergiques à la pénicilline ont trouvé une utilisation pour les macrolides comme l'érythromycine et l'azithromycine en remplacement des antibiotiques -lactame. L'érythromycine de première génération A, découverte en 1952, est l'antibiotique macrolide le plus couramment utilisé (**Jednačak et al., 2020**). Selon leurs caractéristiques pharmacologiques, les macrolides ont d'abord été largement utilisés pour traiter les infections de la peau, des tissus mous et des voies respiratoires supérieures. L'utilisation de ces antibiotiques a augmenté lorsque les macrolides de la seconde génération ont amélioré leurs propriétés pharmacologiques (**Golkar et al., 2018**).

1.2 Administration

Les macrolides peuvent être administrés de diverses façons, les formulations orales sous forme de comprimés sont le type le plus souvent utilisé, bien qu'elles soient également disponibles sous forme de crèmes topiques, de formulations intraveineuses et de préparations oculaires (**Patel et Hashmi, 2023**). Il existe de nombreuses formulations et doses disponibles ; les macrolides les plus populaires sont énumérés ci-dessous :

- Érythromycine
 - Comprimés oraux : 250 mg / 500 mg
 - Pommade ophtalmique : 0,5 %
 - Gel ou solution topique : 2 %
- Clarithromycine

- Comprimés oraux : 125 mg / 250 mg / 500 mg (à libération prolongée) – comprimés oraux
- Poudre pour la reconstitution : 125 mg/5 ml (suspension orale)
- Azithromycine
 - Comprimés oraux : 100 mg / 250 mg / 500 mg / 600 mg – comprimés oraux
 - Poudre pour injection : 500 mg
 - Poudre pour la reconstitution : 100 mg/5 ml/200 mg/5 ml et sachet de dose de 1 g (suspension orale)
- Fidaxomicine
 - Comprimés d'Oréal : 200 mg (Patel et Hashmi, 2023).

1.3 Structure des macrolides :

Selon **Dinos (2017)**, les macrolides sont constitués d'une lactone macrocyclique composé de 14 à 16 atomes, avec des groupes polaires et non polaires agissant comme substitués, et des liens glycosidiques le reliant à un ou plusieurs sucres. Il y a eu quatre générations de cette famille d'antibiotiques, chacune avec des caractéristiques structurales uniques (**Jednačak et al., 2020**).

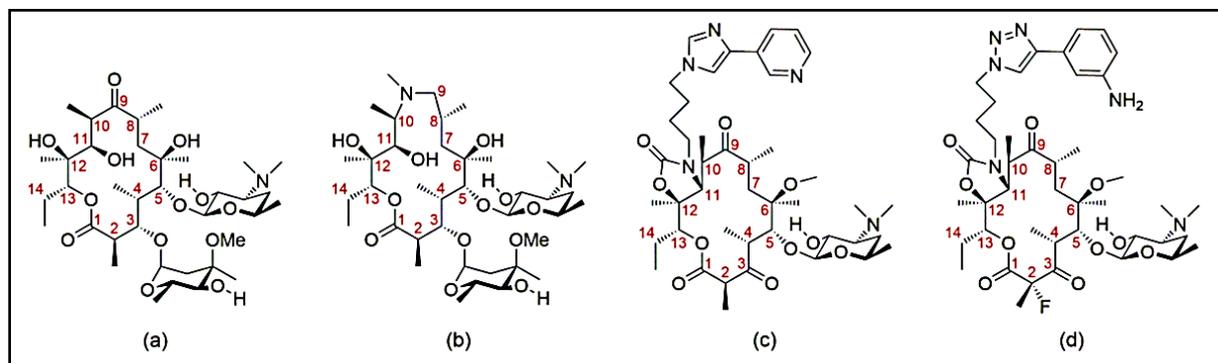


Figure (1) : Les représentants des générations de macrolides : (a) érythromycine A; (b) azithromycine; (c) télithromycine; (d) solithromycine avec numérotation atomique de l'anneau macrolactone (**Jednačak T et al, 2020**).

1.4. Mécanisme d'action

1.4.1. Effet sur la synthèse des protéines bactériennes

Quelle que soit la génération, tous les macrolides se lient à la grande sous-unité ribosomique (50S) du ribosome bactérien, en s'installant au centre peptidyltransférase (PTC) du tunnel de sortie peptidique naissant (NPET) provoquant l'arrêt de la production bactérienne de protéines. En bloquant l'enzyme peptidyltransférase d'ajouter l'acide aminé suivant connecté à l'ARNt une fois qu'il se fixe, le médicament arrête la traduction de l'ARNm, en particulier la chaîne peptidique croissante. Bien qu'ils puissent être bactéricides à fortes doses, les macrolides sont des agents bactériostatiques car ils ne font que diminuer la synthèse des protéines (Dinos, 2017 ; Patel et Hashmi, 2023).

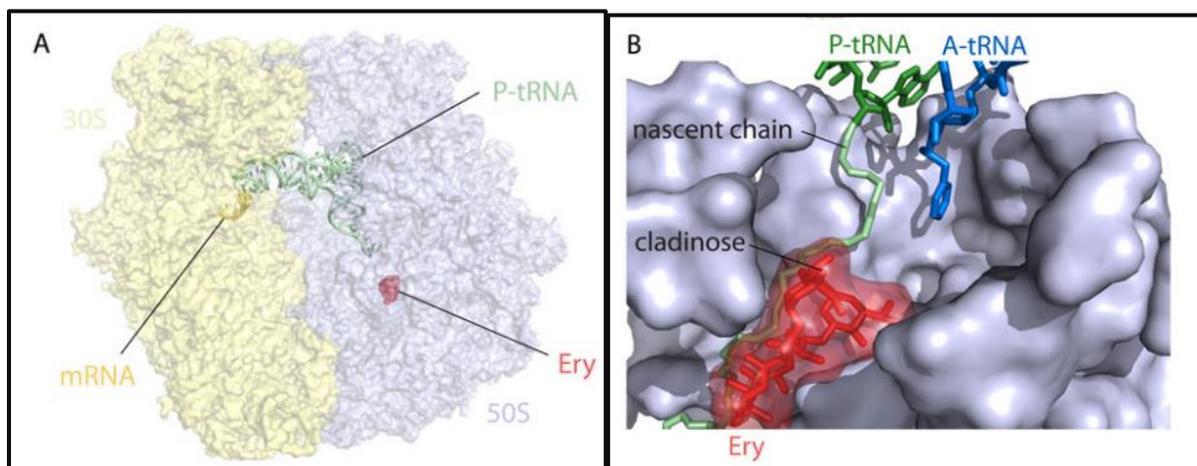


Figure (2): (A) Vue d'ensemble de l'antibiotique érythromycine (Ery, rouge) couplé au ribosome de l'*E. coli*. (B) Vue du site de liaison de l'érythromycine dans le tunnel de sortie ribosomique de près, car il est accompagné par le site P peptidyl-ARNt (vert) et le site-A aminoacyl-ARNt (bleu) (Dinos, 2017)

1.4.2. Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices

Les interactions entre les phospholipides, les facteurs de transcription AP-1, NF-kappaB et d'autres cytokines inflammatoires seraient responsables des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices des macrolides, notamment l'azithromycine. Le transport cellulaire et la modulation de l'expression des récepteurs de surface sont des modifications ultérieures observées dans les macrophages qui interagissent avec les macrolides. Tous ces facteurs ont des effets immunomodulateurs sur l'organisme (Patel et Hashmi, 2023).

1.5. Pharmacocinétique et pharmacodynamique

1.5.1. Pharmacocinétique

Selon leur composition chimique, les macrolides ont diverses caractéristiques pharmacocinétiques. L'érythromycine se décompose dans les zones à faible pH, y compris l'estomac. L'intermédiaire 8,9-anhydro-6,9-hemiketal est inefficace comme antibiotique. L'érythromycine-6,9 ;9,12-spiroketal, une anhydroérythromycine inactive, est produite en métabolisant davantage cet intermédiaire. La clarithromycine est moins dégradée dans l'estomac que l'érythromycine et est plus résistante aux acides. La biodisponibilité orale de l'azithromycine est de 37% et celle de la clarithromycine est de 55%, mais la biodisponibilité orale de l'érythromycine est de 25%. C'est parce que les deux médicaments sont plus stables à faible pH. Comparativement à l'érythromycine à la même dose, l'azithromycine et la clarithromycine présentaient des concentrations sériques maximales plus faibles. (Fohner *et al.*, 2017).

Les transporteurs d'efflux P-glycoprotéine (ABCB1) régulent l'absorption des macrolides dans l'intestin. Pour l'absorption dans les hépatocytes, l'érythromycine et la clarithromycine sont des substrats SLCO1B1 et SLCO1B3. L'érythromycine est considérablement métabolisée par le CYP3A4 dans le foie, 80% d'entre elle devenant inactive par déméthylation avant que 60% de celui-ci soit éliminé dans la bile et 40% dans l'urine. La N-desméthylérythromycine est le principal métabolite. (Fohner *et al.*, 2017).

L'azithromycine ne semble pas interagir avec SLCO1B1 ou SLCO1B3 de la même façon que l'érythromycine et la clarithromycine. Selon les recherches, l'azithromycine est un substrat pauvre pour le CYP3A4, à peine traité par l'enzyme, et n'induit ni n'inhibe l'activité du CYP3A4. Seulement 6% de l'azithromycine est excrétée sans altération dans l'urine et la majorité est éliminée dans la bile par les enzymes MRP2 et ABCB1. Dans les tissus, les concentrations de macrolides sont 50 fois plus élevées que dans le plasma, et les macrolides sont particulièrement répandues dans la rate, le foie, les poumons et les reins. Les macrolides peuvent être détectés dans le lait maternel et les liquides péritonéaux, mais ils ne se répartissent pas facilement dans le liquide cérébral, où ils sont présents de 2 à 13% de ceux dans le plasma. (Fohner *et al.*, 2017).

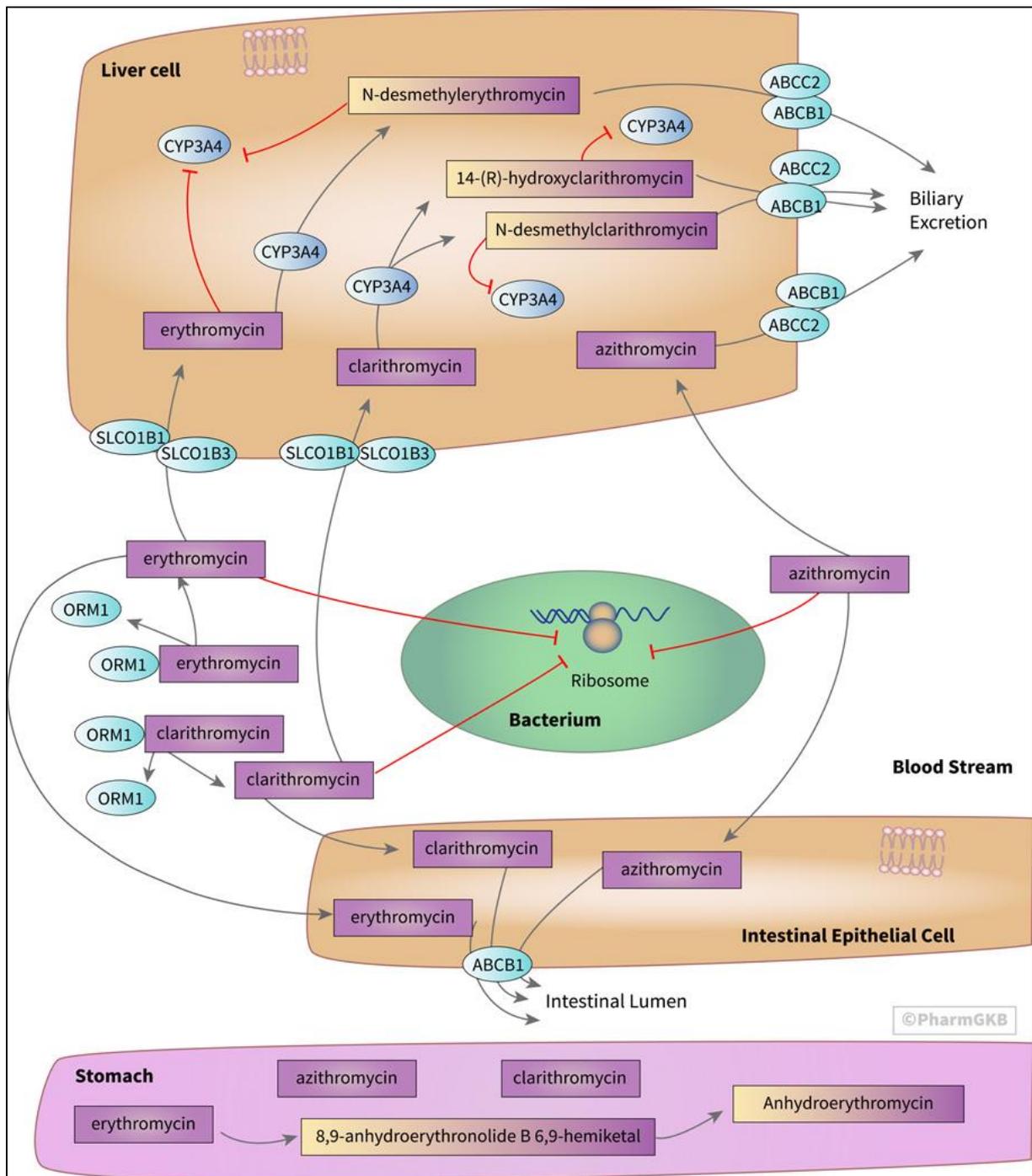


Figure (3) : Métabolisme, transport et mode d'action de l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine (Fohner *et al*, 2017).

1.5.2. Pharmacodynamique

Les macrolides peuvent être bactéricides ou bactériostatiques, selon l'organisme et la dose de médicament. Le pourcentage de temps qu'un intervalle posologique passe avec des concentrations supérieures à la concentration inhibitrice minimale détermine l'efficacité du médicament. Cette méthode d'action abaisse le seuil pour les bactéries qui développent une résistance médicamenteuse si la structure ribosomale, l'affinité aux macrolides ou l'efflux du médicament augmente en raison de l'altération des gènes bactériens (**Fohner et al., 2017**).

1.6. Surdosage et effet sur la santé

L'azithromycine, l'érythromycine et la clarithromycine sont des exemples d'antibiotiques macrolides qui peuvent entraîner des arythmies ventriculaires lorsqu'ils sont administrés rapidement par voie intraveineuse ou en excès. Le macrolide le plus utilisé par voie intraveineuse, soit le lactobionate d'érythromycine, a été spécifiquement associé à la torsade de pointes (**John et Coll, 2012**). La perte auditive a été associée à des doses conventionnelles et élevées (**Patel et Hashmi, 2023**).

2. *Nigella Sativa*

2.1. Présentation générale (nomenclature et description botanique)

Nomenclature

Les graines noires distinctives présentes dans la majorité des espèces de *Nigella* ont donné naissance au genre *Nigella* L. Le noir est appelé "Niger" en latin, qui est l'abréviation de "Nigellus". Les Grecs ont donné le nom de "*melanthion*" à *Nigella sativa*, qui vient des mots grecs "*Melas*" qui signifie noir et "*Anthos*" qui signifie fleur (Sobhi, 2014).

Presque toutes les nations arabes appellent *Nigella sativa* "Sanudj", "habba sawda" et "habbet el baraka". D'autres noms en France incluent la nigelle, le cumin noir, le faux cumin, le sésame noir, la niella et les cheveux de Vénus (Sobhi, 2014).

Description botanique

La plante annuelle *N. sativa* atteint une hauteur de 20 à 90 cm. Elle présente des feuilles finement divisées en segments avec des largeurs allant d'étroitement linéaire à filiforme. Le blanc, le jaune, le rose, le bleu pastel ou le violet pâle sont souvent les couleurs des fleurs. Elles sont formées de 5 à 10 pétales. Le fruit est une grande capsule gonflée contenant de nombreuses graines et formée de trois à sept follicules liés (Ahmad, 2013).



Figure (4) : Aspect de la *Nigella Sativa* L (web 01)

Les graines sont minuscules, dicotylédones, trigoneuses, anguleuses et régulières-tuberculeuses, de 2-3.5mm × 1-2mm, noires à l'extérieur et blanches de l'intérieur, avec une odeur faiblement parfumée et une saveur amère (Ahmad, 2013).



Figure (5) : Morphologie des graines de Nigella Sativa L (web 02)

2.2. Répartition géographique et historique d'usage

D'après la médecine conventionnel (Unani Tibb, Ayurveda et Siddha), la Nigella Sativa est considéré comme une des plantes les plus utilisées dans le monde entier. En Tibb-e-Nabwi, il a été conseillé de l'utiliser le Messenger d'Allah ﷺ qui a dit : « La graine noire (haba saouda) est un remède à toutes les maladies, sauf pour le sam. (Le sam dit Ibn Chihab c'est la mort). » [Sahih al-Bukhari 5688]. L'huile et les graines de N. sativa sont utilisées depuis longtemps pour soigner une variété de maladies et d'affections (Ahmad, 2013).

2.3. Composition chimique de la plante

Différentes espèces de cumin noir comprennent une variété de composés actifs extraits, reconnus et documentés. La thymoquinone (30 %-48 %), la thymohydroquinone, la dithymoquinone, le p-cymène (7 %-15 %), le carvacrol (6 %-12 %), le 4-terpinéol (2 %-7 %), l'anethole (1 %-4 %), le sesquiterpène longifolène (1 %-8 %), le pinène et le thymol, entre autres, sont les principaux composants actifs. De petites quantités d'autres substances sont également présentes dans les graines noires. **(Katarnavre, 2022)**. Les graines de cumin noir comprennent l'alpha-hédrine, la saponine, les traces de citronnelle, de limonène et de carvone, ainsi que d'autres vitamines et minéraux, dont Fe, Ça, K, Zn, P et Cu **(Forouzanfar, 2014)**.

2.4. Propriétés Pharmacologique

Nigella sativa, ainsi que certains constituants actifs, dont la thymoquinone ont des propriétés thérapeutique et protective tel que des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, cardioprotectrices, antidiabétiques, antiobésité et neuroprotectrices (Salehi, 2021).

Tableau 01: différentes Propriétés Pharmacologique de la Nigelle

	Mécanisme	Reference
anti-inflammatoire	L'activité anti-inflammatoire est attribuée à l'inhibition de la cytokine, des eicosanoïdes et de la peroxydation lipidique par l'inhibition de la cyclo-oxygénase et de la voie 5-lipoxygénase du métabolisme de l'arachidonate.	(Marsik et al., 2005 ; Chehl, et al., 2009)
actions cardiovasculaire	Les effets dépressifs cardiovasculaires sont médiés centralement par des mécanismes directs et indirects qui impliquent à la fois des mécanismes 5-hydroxytryptaminergic et muscarinic.	(Demir et al., 2006)
anti-hyperlipidémiques	L'effet anti-hyperlipidémique est dû à une réduction significative de l'activité réductase HMG-COA hépatique. De plus, cet effet est attribué à l'obstruction de la formation maximale ex-vivo basale et in vitro de diène conjugué et de malondialdéhyde, et à l'allongement des délais de lipoprotéine de faible densité, de lipoprotéine de faible densité et de lipoprotéine de faible densité.	(Ahmad et al., 2013 ; Kanter, 2008)
effets hypoglycémisants	N.sativa a un mécanisme non médié par l'insuline pour la démonstration de l'activité hypoglycémique. Cependant, l'extrait d'éther de pétrole exerce une action de sensibilisation à l'insuline en améliorant l'activité des deux principales voies de transduction de signal intracellulaire du récepteur d'hormones.	(Al-Hader et al., 1993 ; Kaleem et al., 2006).

effets antinociceptifs	Les effets antinociceptifs de l'huile de <i>N. sativa</i> et de la thymoquinone sont médiés par l'activation indirecte des sous-types de récepteurs supraspinaux μ 1- et κ -opioïdes.	(Aboul, 2002)
Potentiel anti-oxytocique	L'huile volatile des graines de <i>Nigella sativa</i> inhibe les contractions spontanées du muscle lisse utérin induites par la stimulation par l'ocytocine. Ces effets dépendent de la concentration et sont réversibles par lavage des tissus.	(Aqel <i>et al.</i> , 1996)
Effets gastro-protecteurs	<i>sativa</i> causer une réduction significative de l'acidité et du niveau de glutathion alors qu'il a produit une augmentation significative de la teneur en histamine des muqueuses	(Raj Kapoor <i>et al.</i> , 2002 ; Abdel-Sater, 2009).
action neuroprotectrice	L'action neuroprotectrice de l'ONS est corrélée à sa capacité à inhiber non seulement la formation excessive d'espèces réactives en oxygène (ROS), mais aussi la génération de convulsions	(Ilhan <i>et al.</i> , 2005)
Effet néphroprotecteur	NSO agit dans le rein comme un puissant récupérateur de radicaux libres	(Yaman <i>et al.</i> , 2010 ; Yildiz, <i>et al.</i> , 2010)
Anti schistosomiase	Les TQ ont été considérés comme des agents protecteurs contre les aberrations chromosomiques induites par la schistosomiase	(Aboul, 2002 ; Shenawy <i>et al.</i> , 2008)

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">effet anxiolytique</p>	<p>sativa huile a augmenté les niveaux du cerveau de 5-HT, mais les niveaux de cerveau 5- HIAA a diminué de manière significative. Les niveaux cérébraux et plasmatiques de tryptophane ont également augmenté de façon significative après l'administration orale répétée d'huile de N.sativa. Sur cette base, il peut être suggéré que l'huile de N.sativa est un choix utile pour le traitement de l'anxiété.</p>	<p>(Perveen <i>et al.</i>, 2009)</p>
---	--	---

MATERIELS ET METHODES

Matériel chimique : Antibiotique

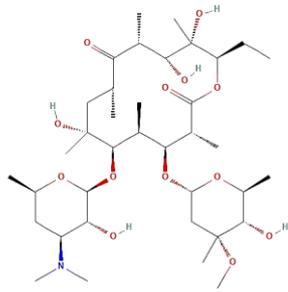
3.1.1. Définition :

L'érythromycine (ERY) est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides. Produit par une souche de bactéries *Saccharopolyspora erythraea* (anciennement *Streptomyces erythraeus* ; groupe des actinomycètes). Il est principalement efficace contre les bactéries Gram-positives, certaines bactéries Gram-négatives et d'autres bactéries atypiques. ERY a été associé à plusieurs effets indésirables affectant les systèmes cardiovasculaire, nerveux central, dermatologique, hépatique, neuromusculaire, auditif et rénal (**Roberts, 2014**).

3.1.2. Propriété pharmacologique

L'érythromycine a plusieurs Propriété pharmacologique dans laquelle

Tableau (2) : Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologique de l'érythromycine (**National Center for Biotechnology Information, 2023**).

Structure 2D	
Synonyme	<ul style="list-style-type: none">• Erythromycine• Érythromycine• A - E-Mycine• Ilotycine..etc
Masse molaire	<ul style="list-style-type: none">• 733,9 g/mol

Précautions	Irritant	
	Danger pour l'environnement	
Solubilité dans l'eau	environ 2 mg/ML	
Ph	8 à 10,5	
Voie d'administration	Oral	
Efficacité d'ionisation	Positive	
Utilisations thérapeutiques	Antibiotiques, macrolides ; agents gastro-intestinaux ; Inhibiteurs de la synthèse des protéines	
Classes de médicaments	Antibiotiques	

3.1.3. Préparation de la solution à base de L'érythromycine

Nous avons procuré l'antibiotique (Erythromycine) à partir d'une pharmacie en France. Elle a été solubilisée dans l'eau minérale à une concentration de 92mg/kg et administré aux rats par gavage oral.

Tableau 03 : Caractéristique de l'érythromycine obtenu

Composition	Erythromycine (Propionate) 500 mg, 20 comprimés
Voie d'administration	Voie oral
Fabriquant	Sophartex (Vernouillet France)

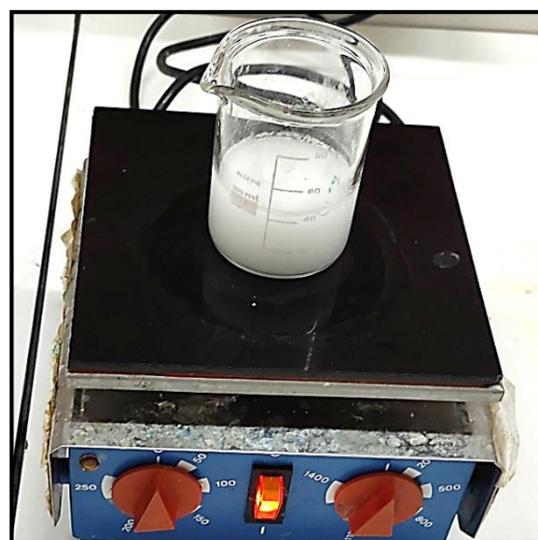
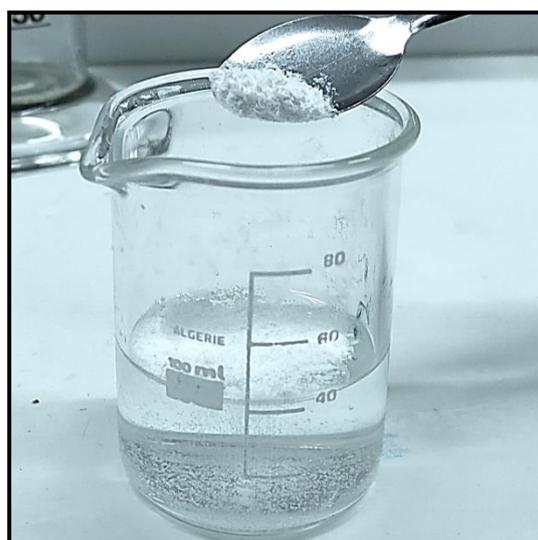
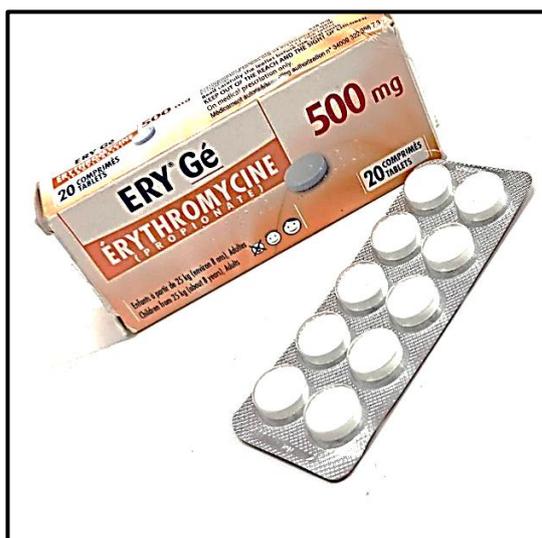


Figure (7) : Préparation de la solution d'érythromycine (photo personnelle)

3.2. Matériel végétal : *Nigella sativa*

3.2.1. Systématique

La taxonomie d'après **Mujeeb (2022)** est comme suite :

Royaume : plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Ranales

Famille : Renonculacées

Genre : Nigelle

Espèce : N. sativa

3.2.2. Obtention de l'huile de Nigelle : Nous avons procurer notre huile de Nigelle (NSO) à partir d'huilerie Remaide (Vauvert - France), administrer aux animaux à raison de 0,4 ml/jour. NSO (2ml/kg/jour).



Figure (8) : Flacon d'huiles sur le marché (photo personnelle)

Tableau 04 : Caractéristiques de flacon de nigelle

Composition	100% huile de nigelle pressée à partir de graines de type <i>Nigella sativa</i>
Origine des graines	Syrie
Poids net de bouteille	100 ml
Lieu de pression	France (Vauvert)
Caractéristiques de l'huile	Non filtrée, ni décantée, extraite en première pression à froid à l'aide d'une presse mécanique avec vis sans fin

Extraction (méthode d'huilerie Remaide)

- Une casserole de graines est remplie de Nigelle, verse dans le chapeau de la presse, à l'intérieur se trouve un vice où les graines vont s'écraser lentement à une vitesse de 18Hertz (une huile qui ne chauffe pas et une huile qui garde tous ses bienfaits et toutes ses propriétés) pression à froid.
- L'huile sortira doucement par les trous. le résidu sec des graines est appelé (tourteau).



Figure (10) : Extraction d'huile de Nigelle (Photos depuis huilerie Remaide France)

3.3. Entretien et traitement des animaux

3.3.1. Adaptation

Pour cette expérience nous avons réceptionné 24 rats femelles (*Albinos wistar*), d'une animalerie à Wilaya d'El-Oued - Algérie, âgés de 5 mois. L'élevage des rats a été effectué au niveau de l'animalerie de l'Université Larbi Tebessi -Tébessa. Les animaux étaient hébergés dans des cages en polyéthylène munies d'étiquettes où sont mentionnés le nom du lot et le traitement, les cages sont tapissées d'une litière en copeaux de bois, nettoyées 3 fois par semaine.

La période d'accoutumance est d'environ 4 semaines aux conditions de l'animalerie ; à une température de $(22 \pm 2^\circ\text{C})$ et une photopériode naturelle (12/12H). Elles ont été nourries avec un concentré énergétiquement équilibré sous forme de croquette (15 g/jour/rat) et l'eau minérale ad libitum. Le poids vif moyen des rats au début de l'expérimentation est d'environ $200 \pm 6\text{g}$.

Tableau 05 : Composition de 1kg du régime alimentaire

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment
Mais	620
Soja	260
Phosphate	16
Calcaire	9
Cellulose	10
Minéraux	10
Vitamines	10

3.3.2. Répartition des groupes et traitement

Après une période d'adaptation, Les animaux ont été divisés en 4 groupes afin que le poids de tous les lots soit égal, Chaque lot contient 6 rats. Elles ont subi quotidiennement différents traitements pendant 10 jours. On note que le suivi a nécessité une pesée du poids corporel afin de déterminer la dose de traitement adéquate.

Lot T	Groupe témoin, les rates reçoivent une nourriture et une eau potable
Lot N	Gavage de 0.4 ml d'huile de Nigelle.
Lot M	les rats reçoivent par gavage 0.5ml/kg/jours d'érythromycine.
Lot N+M	les rats de combinaison reçoivent par gavage 0.4 ml de l'huile de Nigella sativa et 0.5 ml/kg/jour d'érythromycine.



Figure (11) : Procédure du gavage (Photo personnelle)

3.3.3. Sacrifice et dissection

Prélèvement sanguin

Après une période de 10 jours, les animaux sont sacrifiés par décapitation ; le sang est immédiatement recueilli dans des tubes EDTA étiquetés pour déterminer la formule de numération sanguine (FNS), et dans des tubes héparinés étiquetés pour déterminer les paramètres biochimiques (urée, créatinine, Acide urique, Albumine).



Figure (12) : prélèvement sanguins (Photo personnelle)

Prélèvement des reins

Une ouverture abdominale longitudinale est occasionnée pour le prélèvement des reins. Une fois débarrassé de leurs tissus adipeux, les reins sont pesés et conservés à -20°C pour le dosage des paramètres du stress oxydant (MDA et GST).



Figure (13) : dissection (Photo personnelle)

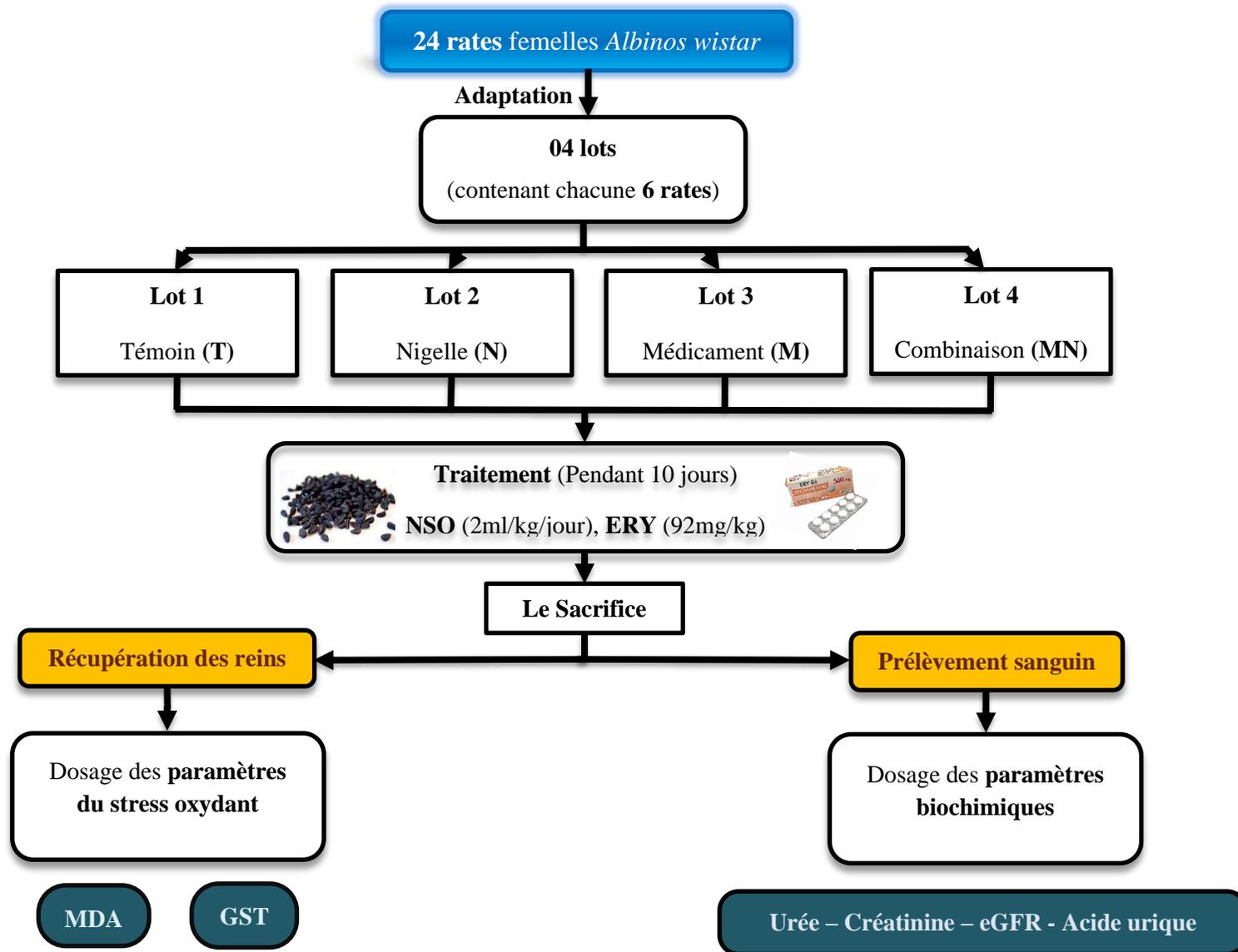


Figure 18 : Diagramme récapitulatif du protocole expérimental

Méthodes

3.4 Dosage

3.4.1. Dosage des paramètres biochimique

3.4.1.1. Dosage de l'urée

Principe

Méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de coloration, proportionnelle à la quantité d'urée dans le spécimen, est mesurée à 600 (570–610) nm (**Searcy, 1967**).

Dosage de l'acide urique

Principe

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxybenzène sulfonate et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance à 505 nm est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen (**T, 1999 ; Fossati, 1980**).

Dosage de l'albumine

Principe

L'albumine est la plus abondante des protéines plasmatiques. Sa fonction principale est le maintien de la pression osmotique entre les espaces vasculaires et extravasculaires. L'albumine a la capacité de transporter une grande variété de substances (acides gras, phospholipides, ions métalliques, acides aminés, médicaments, hormones, bilirubine ...) (**Doumas, 1971 ; Doumas, 1972**).

Dosage de créatinine

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de pré-traitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est

mesurée à 490 nm (490-510). Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points (**Fabiny, 1971 ; Labbé, 1996**)

Calcul du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR)

Pour la calcul de d'eGFR et pour éviter d'utilise le surines, nous avons appliquée l'équation de **Besseling et al., (2021)** qui ont le développé pour faciliter l'estimation du GFR chez les rats à partir d'une seule mesure du poids corporel, de la créatinine plasmatique et de l'urée plasmatique.

Plasma créatinine < 52 mmol/L			$eGFR = 880 \times W^{0.695} \times C^{-0.660} \times U^{-0.391}$		
Plasma créatinine \geq 52 mmol/L			$eGFR = 5862 \times W^{0.695} \times C^{-1.150} \times U^{-0.391}$		
W	Poids (g)	C	Créatinine (μ mol/L)	U	Urée (mmol/L)

3.4.2. Dosage des paramètres de stress oxydant

3.4.2.1. Dosage de MDA selon Esterbauer *et al.*, (1992)

Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm.

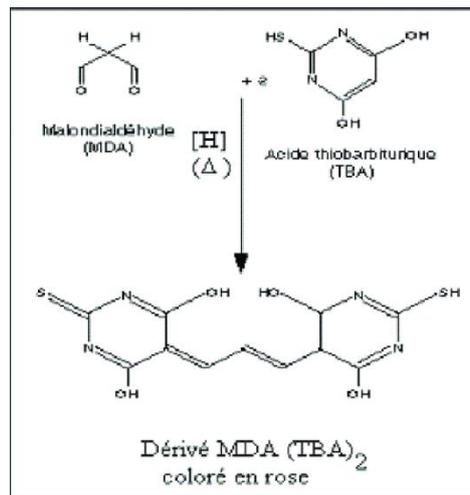


Figure 15 : Reaction de dialdehyde malonique MDA avec l'acide thiobarbiturique TBA (Khaldi, 2018).

Préparation homogénat

250mg tissu + 2.5 ml tampon TBS (tris 50mM, NaCl 150 mM pH 7.4) → broyage → homogénat

Préparation des solutions

Préparation du tampon Tris-Buffered Saline (tris 50mM, NaCl 150 mM pH 7.4)

- Dissoudre 8,775g NaCl dans 1l d'eau distillée, poser 6,057g Tris et compléter le volume à 1l par la solution NaCl (150 mM) ajuster le pH à 7,4.
- Solution Tri Chloroacetic Acid-Butylated Hydroxy Toluene TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Dissoudre 20 g TCA dans 100 ml d'eau distillée
- Poser 1 g de BHT
- Compléter le volume à 100 ml par la solution TCA

- Agiter à chaud

Solution HCl (0,6 M)

- Prélever 51,5 ml HCl
- Compléter le volume à 1L par l'eau distillée

Solution tris-TBA (tris 26mM, TBA 120mM)

- Dissoudre 3,149 g tris dans 1L d'eau distillée
- Poser 17,299 g TBA
- Compléter le volume à 1L par la solution tris (26mM)

Mode opératoire

- Prélever 375 µl de l'homogénat
- Additionner 375 µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Agiter (vortex)
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10min → formation du culot et surnageant
- Prélever 400 µl de surnageant
- Ajouter 80 µl HCl (0.6M)
- Ajouter 320 µl de la solution tris -TBA (tris 26mM, TBA 120mM)
- Agitation, puis incubation au bain marie à une température de 80°C pendant 10 min.
- Lecture de la densité optique à 530 nm contre le blanc (même procédure sauf remplacer l'eau distillée à lecture de la densité optique à 530 nm contre le blanc. L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration de MDA est calculée selon la formule suivante :

$$C \text{ (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot \chi \cdot Fd}$$

C : Concentration MDA en nmoles/mg de protéines.

DO : Densité optique lue à 530 nm.

E : Coefficient d'extinction molaire du MDA = 1.56 10⁵ M⁻¹ cm⁻¹.

L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm.

X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml).

Fd : Facteur de dilution : **Fd** = 0.2083.



Figure 16 : Galerie des photos résumant les étapes du dosage de la MDA (photos personnelles).

3.4.2.2. Dosage de Glutathion S-transférase GST selon Habig et al. (1974)

Principe

La mesure de l'activité des GST, consiste à fournir à l'enzyme un substrat en général le 1-chloro, 2.4-dinitrobenzène (CDNB), qui réagit facilement aux nombreuses formes de GST et du glutathion. La réaction de conjugaison de ces deux produits entraîne la formation d'une nouvelle molécule qui absorbe la lumière à 340 nm. La méthode utilisée dans cette étude pour doser les GSTs est celle de **Habig et al.**, (1974) ; celle-ci consiste à faire agir les GSTs contenues dans l'homogénat sur un mélange (GSH+CDNB) à une température de 37°C et à un pH de 6,5. La variation de la densité optique, due à l'apparition du complexe GSH-CDNB, est mesurée pendant 1 minute durant 5 minutes à une longueur d'onde de 340 nm.

Préparation de l'homogénat

100 mg de tissu + 1ml tampon phosphate (0,1M pH 6,5) → broyage à froid → homogénat

Préparation du tampon phosphate (0,1 M pH 6,5)

- Solution (A) : dissoudre 35,8 g de Na_2HPO_4 dans 1 l d'eau distillée
- Solution (B) : dissoudre 13,8 g de NaH_2PO_4 dans 1 l d'eau distillée
- Mélanger 61,5 ml de la solution (A) + 438,5 ml de la solution (B), et ajouter 21,39 g de saccharose.

Préparation de la solution CDNB (0.02M)

Dissoudre 202,55 mg CDNB dans 50 ml d'éthanol absolu.

Préparation de la solution GSH (0.1M)

Dissoudre 153,65 mg GSH dans 50 ml d'eau distillée.

Mode opératoire

Les réactifs utilisés	Blanc (µl)	Echantillon (µl)
Tampon phosphate (0.1M, pH 6.5)	850	830
CDNB (0.0 2M)	50	50
GSH (0.1M)	100	100
Surnageant	-	20
Eau distillée	20	-



Figure 17 : Galerie des photos résumant les étapes du dosage de la GST (photos personnelles).

3.4.2.3. Dosage des protéines dans un échantillon selon Bradford, (1976)

Principe

Cette méthode utilise le bleu de Coomassie comme réactif qui réagit dans des conditions acides avec l'arginine, et dans une moindre mesure, avec l'histidine, la lysine et les acides aminés aromatiques. Le bleu de Coomassie se lie aux protéines par des interactions non-covalentes (ponts hydrogène, interactions hydrophobes et interactions ioniques). Sa longueur d'absorption maximale augmente de 465 nm (rouge) à 595 nm (bleu) (**Bradford, 1976**).

Réactif Bradford, Solution BBC (Bleu Brillant de Coomassie)

100 mg de BBC G250 est dissoute dans 50 ml d'éthanol (95%), couvrir le bécher par de l'aluminium

- Agitation pendant 02 heures
- Ajouter 100 ml d'acide orthophosphorique (85%) + 850 ml d'eau distillée pour obtenir une solution 1L
- Filtrer puis conserver pendant 1 mois au maximum à une température de 4 °C et à l'abri de la lumière

Préparation de la gamme d'étalonnage

Solution mère de BSA (bovin sérum albumine)

01mg de BSA + 01ml d'eau distillée → agitation

Mode opératoire

Réparer 06 tubes de composition différente, après agitation, lire la densité optique à 595 nm:

Tube	Composition
1	4ml BBC + 100 µl eau distillée + 0 µl BSA
2	4ml BBC + 80 µl eau distillée + 20 µl BSA
3	4ml BBC + 60 µl eau distillée + 40 µl BSA
4	4ml BBC + 40 µl eau distillée + 60 µl BSA
5	4ml BBC + 20 µl eau distillée + 80 µl BSA
6	4ml BBC + 0 µl eau distillée + 100 µl BSA

Cette gamme nous permet de tracer une droite $y=ax+b$ pour calculer la concentration de protéine dans l'échantillon.

Mode opératoire

- Prélever 0,1 ml (100 µl) de l'échantillon (surnageant)
- Ajouter 4 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min pour la stabilisation de la couleur.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc (4ml de BBC + 0.1 ml eau distillée).

- La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée. La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA) (1 mg/ml) réalisée dans les mêmes conditions.

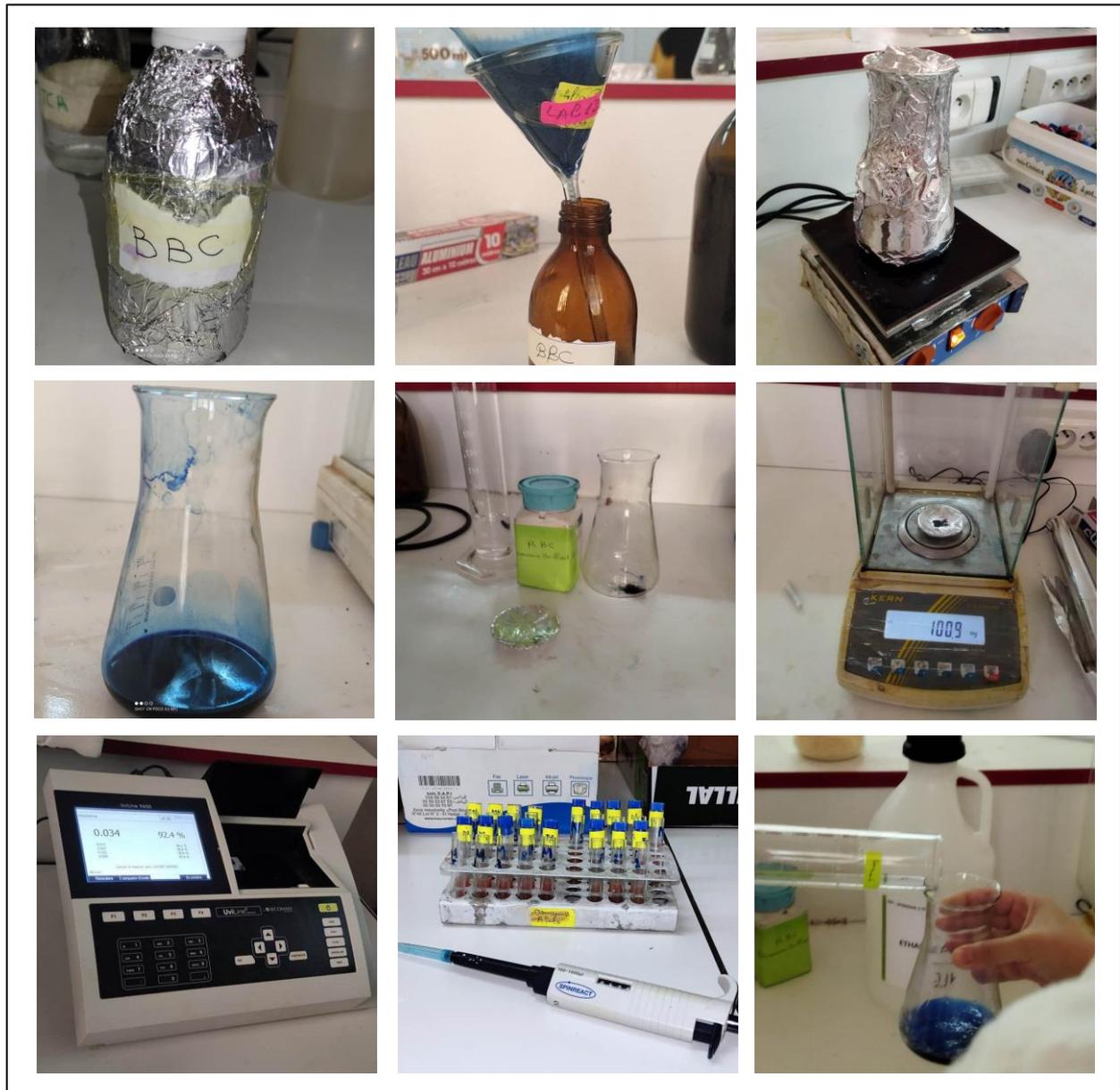


Figure 18 : Galerie des photos résumant les étapes du dosage des protéines (photos personnelles).

3.5. Evaluation statistique

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen ($\text{Moy} \pm \text{SEM}$), la comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de la variance (ANOVA), les moyennes sont comparées par un test t de Student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel MINITAB (Version 13.31).

Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ($P \leq 0,05$).
- Hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$).
- Très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,001$).

RESULTATS ET DISCUSSION

4. Physiologique

4.1. poids corporel

Le suivi de la masse corporelle des animaux durant la période de traitement indique une augmentation de poids corporel chez les lots témoins(+5,62g), une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) sur la croissance physiologique des rates traitées avec l'érythromycine par rapport au groupe témoin. Cependant, on observe une diminution du poids pendant la première période de traitement suivie d'une augmentation du poids chez le lot traité par *Nigella sativa* seul ou en combinaison.

4.2 poids relatif (PR) des reins

L'étude statistique de la variation des poids des reins montre une augmentation hautement significative ($P \leq 0,01$) du poids relatif du Reins chez les groupes soumis au l'érythromycine par rapport au témoin. Aucune autre variation significative n'est révélée chez les autres groupes.

4.3 Observations

Chez les rates de groupe médicament (M)

- Manque d'appétit
- Diarrhée accompagnée d'un changement de couleur des selles (couleur claire)
- Difficulté de l'activité physique

Chez les rates des autres groupe (T / N / MN)

- couleur normal des selles
- activité physique normale

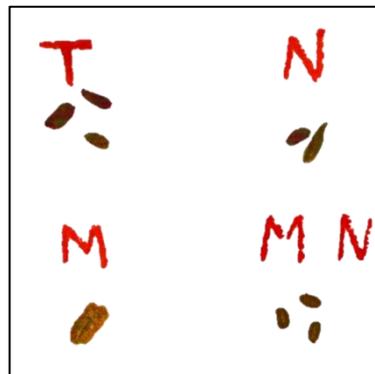


Figure 19 : Etat et couleur des selles pour les rats des quatre lots (T/N/M/MN) (photo personnelle).

Tableau 06 : variation du poids corporel (g) et poids relatif (PR) (g/100g du poids corporel) chez les rats témoins et traités.

	T	N	M	NM
Poids initial (g)	204,5±16,6	202,2±19,0	209,8±14,4	204,5±20,0
Poids final (g)	216,0±7,72	204,7±12,6	193,3±11,3**	206,7±12,1
Gain de poids (%)	5,62	1,24	-6,53	1,06

** ($P \leq 0,01$) : Différence hautement significative par rapport au témoin

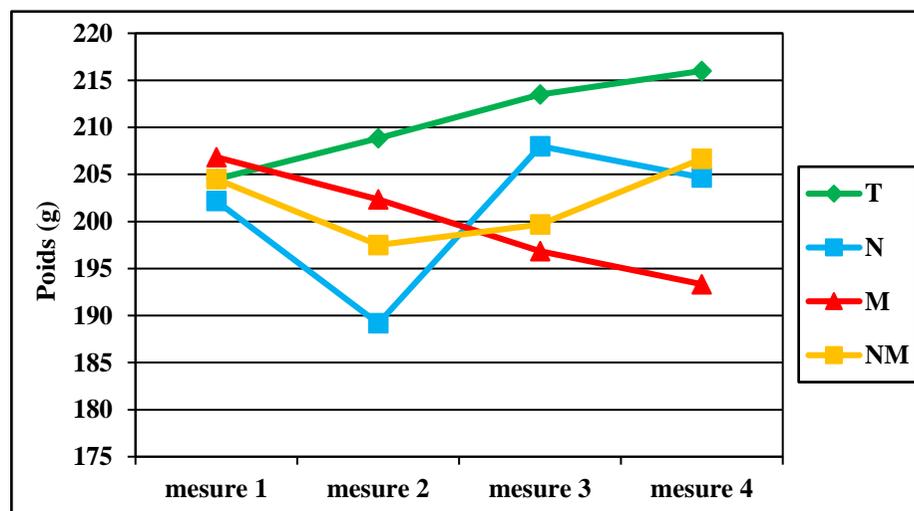


Figure 20 : Evolution du poids corporel (g) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.

L'érythromycine (ERY) a un large spectre antimicrobien et est actuellement utilisée pour traiter un grand nombre d'infections bactériennes affectant les voies respiratoires, la peau, les intestins, et plusieurs d'autres systèmes, donc il est d'une grande valeur d'un point de vue clinique. Malgré cela, les doses élevées favorisent de nombreux effets indésirables (**Dragoi et Marin, 2022**). Une étude précédente a démontré que l'érythromycine s'accumule avec le temps dans les différents tissus. Alors, les reins présentaient la concentration moyenne la plus élevée (poids de médicament par unité de poids de tissu) parmi les tissus échantillonnés (**Christine et al., 1988**). L'augmentation d'accumulation conduit à la toxicité médicamenteuse qui se produira à partir d'une diminution de la clairance (**Lea-Henry et al., 2018**). En revanche, il a été prouvé que la *Nigella sativa* a un effet néphroprotecteur contre la néphrotoxicité induite par plusieurs médicaments, tel que, la Vancomycine, la Cisplatine, et la Gentamicine... etc. (**Omran et Jawad, 2019**). Pour cela, nous avons étudié les effets préventifs de l'huile de Nigelle contre l'intoxication rénale résultant de l'utilisation excessive d'érythromycine. En outre, nous pensons que pour la première fois la combinaison (NS/ERY) a été étudiée.

Selon nos résultats, les rats du lot M traité par 92 mg/kg/jour d'érythromycine ont montré une diminution très hautement significative du poids corporel (g) accompagnée d'une augmentation très hautement significative du poids relatif des reins (%) par rapport au témoin. Ces résultats suggèrent que les reins ont été gravement endommagés par le traitement ERY. La diminution de poids corporel peut s'expliquer par une lésion directe des tubules rénaux qui entraîne une incapacité des cellules tubulaires à réabsorber l'eau, entraînant une déshydratation. Il est aussi possible qu'une augmentation du catabolisme est survenu accompagnée d'une perte d'appétit, ce qui réduit la consommation alimentaire. L'augmentation très hautement significative du poids relatif des reins est due à l'inflammation des cellules tubulaires et de l'œdème (**Takigawa et al., 2017 ; Abdelrahman, 2018 ; Mishra, et al., 2021**). L'œdème est causé par la nécrose tubulaire aiguë induite par le médicament (**Erdem et al., 2000**). La congestion des vaisseaux sanguins dans les reins est aussi peut-être une explication possible de l'augmentation du poids relatif des reins (**Wazir et al., 2021**).

Nos résultats exposent aussi que le gavage de 2 ml/kg/jour d'huile de nigelle chez les rats du lot N, a causé une diminution importante et rapide du poids corporel par rapport au témoin pendant une courte période à cause de son goût piquant et amer (**Burdock, 2022**), alors les rats ont perdu leur appétit. Ceci est suivi d'une augmentation rapide jusqu'à ce qu'il atteigne approximativement le poids initial, et cela est souvent dû au fait que les rats s'habituent au goût

de l'huile, de sorte que leur appétit et leur consommation de nourriture sont revenus. Comme deuxième explication possible, nous avons ce qui a été mentionné dans le contexte de **Safi et al., (2021)**, qui ont constaté que la Nigelle réduit la faim tout en augmentant la consommation d'énergie, ce qui donne à penser que les suppléments de la Nigelle peuvent avoir un effet d'antiobésité par un mécanisme qui reste encore inconnu. Il est intéressant de noter que la Thymoquinone (TQ) possède un effet hypolipidémiant (**Safi et al., 2021**). En revanche, Selon les résultats obtenus par **Dollah et al., (2013)**, La Nigelle provoque une diminution inconstante de poids. Nous pensons que si la durée de notre étude était plus longue, la diminution de poids causée par la Nigelle aurait été beaucoup plus claire. En outre, nos résultats indiquent qu'aucun changement significatif n'a été montré sur le poids relatif des reins traité par la Nigelle par rapport le témoin, Parce que la Nigelle a une large marge de sécurité et qu'il n'y avait pas d'effet toxique sur les reins par les différentes doses utilisées. Ce résultat concorde avec celui obtenu par (**Al-Ameen et al., 2011 ; Wazir et al., 2021**).

En plus, Nous voyons chez les rats du lot MN traités par la Nigelle et l'érythromycine, que le poids corporel a légèrement diminué les premiers jours, puis il est revenu à agir comme le poids du témoin. En plus, le poids relatif des reins a resté normal par rapport au témoin. Ces résultats confirment que la Nigelle a un effet amélioratif contre la toxicité induite par l'érythromycine dans le tissu rénal et cela est tout à fait cohérent avec ce qu'a été obtenu dans les travaux de (**Omran et Jawad, 2019 ; Wazir et al., 2021**). Cela peut également être dû à ses propriétés néphroprotectrices, antioxydantes et anti-inflammatoires (**Cascella et al., 2017**).

4.2. L'effet de la Nigelle et l'Erythromycine sur les paramètres biochimiques

Le gavage des rates par l'érythromycine à raison de 92 mg/kg a entraîné un déséquilibre du métabolisme biochimique caractérisé par : une augmentation significative ($P < 0,05$) de l'acide urique, l'urée et la créatinine, par rapport au groupe témoin. Une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) d'eGFR. Les niveaux de l'albumine ont diminué considérablement chez les rats du même groupe, les valeurs enregistrées sont hautement significatives ($P < 0,01$) par rapport au témoin.

L'administration de la Nigelle occasionne une diminution très hautement significative ($P < 0,001$) de l'urée par rapport au groupe témoin. Les niveaux d'eGFR ont augmenté considérablement chez les rats du même groupe, les valeurs enregistrées sont très hautement significatives ($P \leq 0,001$) par rapport au témoin. Néanmoins, une légère augmentation significative ($P < 0,05$) demeure existée dans le taux de créatinine en comparaison avec le groupe témoin.

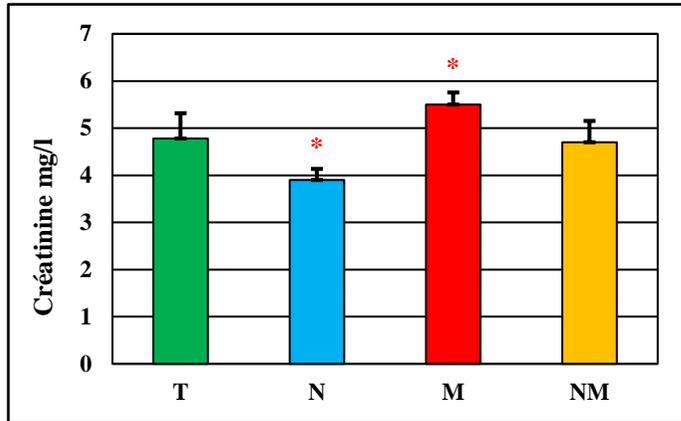


Figure 21 : Variation du taux de créatinine (mg/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.

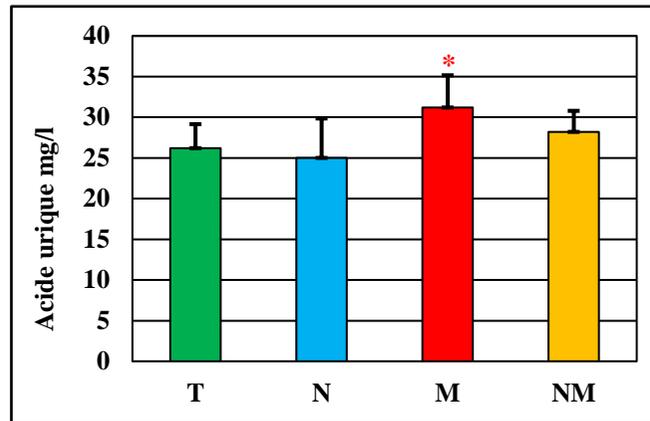


Figure 23 : Variation du taux de l'acide urique (mg/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.

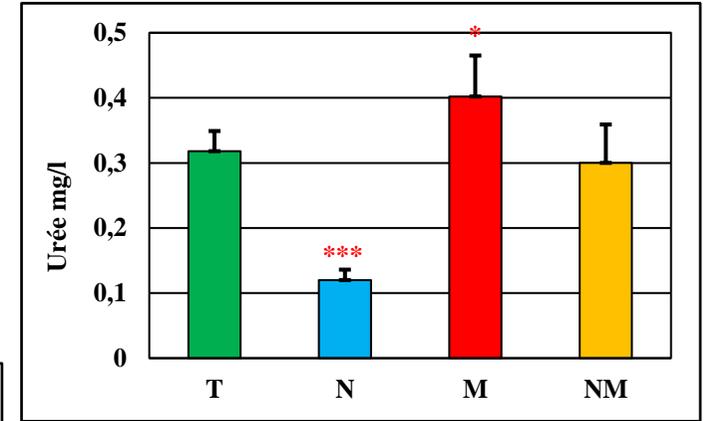


Figure 22 : Variation du taux de l'urée (mg/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.

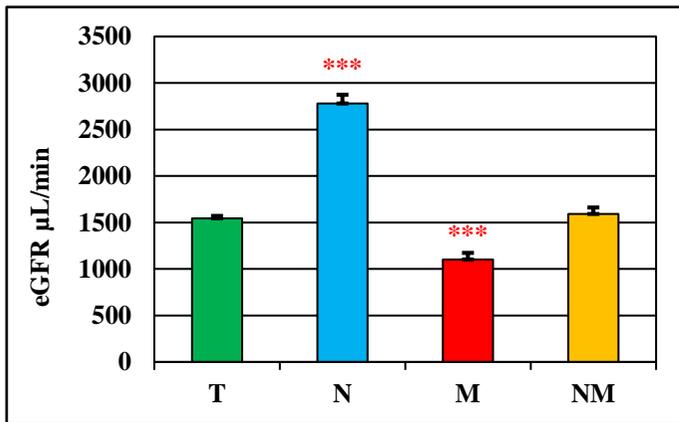


Figure 24 : Variation du taux d'eGFR (µL/min) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de

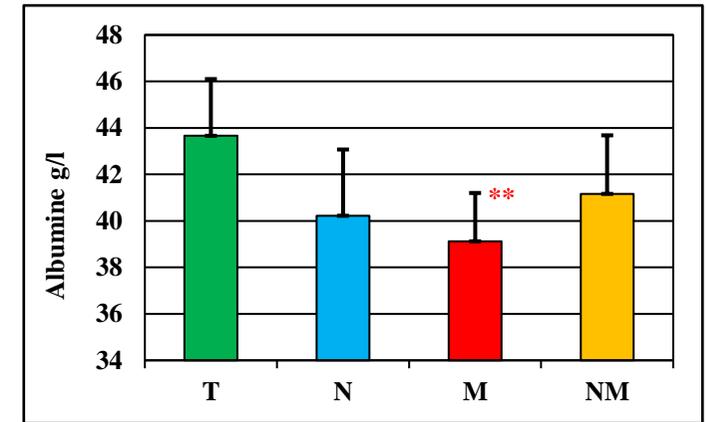


Figure 25 : Variation du taux d'albumine (g/l) chez les rats témoins et traités pendant 10 jours de traitement.

Les reins sont des cibles principales des substances toxiques puisqu'elle agisse comme des filtres (**Lin et al., 2020**). Parmi ces substances toxiques il y a la créatine et l'urée qui sont deux marqueurs importants utilisés pour évaluer la fonction rénale. La créatinine est un déchet produit par les muscles, et l'urée est un déchet produit par le foie. Les niveaux élevés de créatinine et d'urée dans le sang peuvent indiquer des dommages ou une maladie rénale. (**Tone et al., 2011**). Une autre mesure importante utilisée pour évaluer la fonction rénale est la vitesse de filtration glomérulaire estimée (eGFR) qui est une formule qui détermine l'efficacité avec laquelle les reins éliminent les déchets du sang. Une faible eGRF peut être un signe de maladie des reins ou de lésion rénal (**Nosek, 2016**). L'acide urique est parmi les biomarqueurs généralement utilisé pour détecter la néphrotoxicité ou la lésion rénal (**Rozita et al., 2021**). En outre, le foie produit la protéine albumine, qui est cruciale pour préserver la pression osmotique du sang. Comme il est filtré par le glomérule et réabsorbé par les tubules proximaux, c'est aussi un signe de fonction rénale (**Hend et al 2020**).

Les résultats obtenus de notre étude montrent que le traitement avec l'érythromycine chez les rats du lot M, a causé une augmentation significative de la créatinine, l'urée, et l'acide urique par rapport aux témoins, ceci est tout à fait cohérent avec les résultats de (**El Sayed 2016 ; Jaswal Amita et al.,2022 ; Khalaf et Althanoon, 2023**).

Nos résultats indiquent que les rats traités par la combinaison (NS/ERY) n'ont pas montré un changement significatif pour l'urée, la créatinine, l'acide urique, et l'eGFR. Ce résultat montre que la Nigelle protège contre les lésions rénales et réduit les effets de la néphrotoxicité (**Abdul et al., 2021 ; Amita, 2022**).

Les niveaux de l'albumine ont diminué considérablement chez les rats du même groupe, les valeurs enregistrées sont hautement significatives ($P < 0,01$) par rapport au témoin. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de (**Elammari et al, 2022**) où il a été noté que la diminution de l'albumine indique la présence d'une néphrotoxicité.

D'autre part, la diminution de la concentration plasmatique d'urée et de créatinine Après traitement à l'huile de *nigelle* peut s'expliquer par l'amélioration de fonction rénale. Cette capacité est cohérente avec les études d'**Omran et Jawad, (2019) ; Dogukanvet et al., (2016)**.

Dans L'étude de **Azzaz et al., (2014)**. Le traitement avec *Nigella sativa* en combinaison avec une exposition au Cadmium/plomb, a révélé un effet améliorateur marqué, protégeant ainsi le rein comme cela a été remarqué par la diminution statistique de l'urée sérique, de la créatinine,

on pense que les propriétés protectrices de *N. sativa* sont dues à des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires. En outre, **Mohammed *et al.*, (2016)**. Ont démontré qu'un traitement oral avec 2,5, 5 et 10 ml/kg/jour de NSO a montré une amélioration-dépendante de la néphrotoxicité induite par le nitrite de sodium. La réduction des taux d'urée et de créatinine après l'administration de NSO pourrait être attribuée à l'effet de la TQ.

En plus, l'utilisation d'huile NS a entraîné une augmentation d'eGFR dans le tissu rénal ce qui indique son effet protecteur dans les reins. dans une étude d'évaluation du profil d'innocuité et d'efficacité de l'huile de *Nigella sativa* en tant que thérapie complémentaire cela a indiqué une augmentation plus importante du eGFR que le groupe conservatrice, Il a été postulé que la supplémentation en thymoquinone, prévient le développement de l'insuffisance rénale par une mécanisme lié, au moins en partie, à sa capacité à diminuer le stress oxydatif et à préserver l'activité des enzymes antioxydantes, ainsi que sa capacité à empêcher l'énergie diminution du tissu rénal (**Alam *et al.*, 2020**).

4.3. L'effet de la Nigelle et l'Erythromycine sur les paramètres de stress oxydant

Les résultats obtenus ont montré une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) du niveau de la MDA et une diminution significative de l'activité enzymatique de la GST chez des rats soumis au l'érythromycine par rapport au groupe témoin.

En présence de la NS seul ou en combinaison, aucune différence significative par rapport au groupe témoin

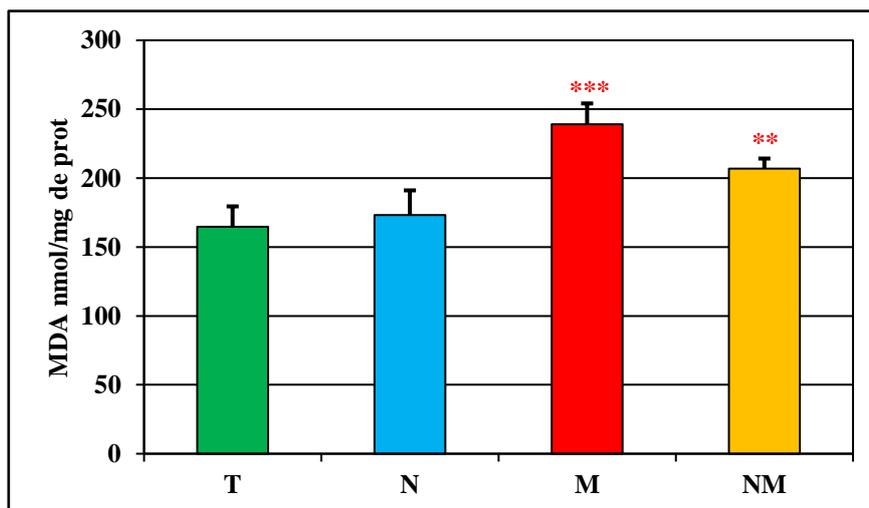


Figure 26 : Variation du taux de MDA (nmol/mg de prot) dans les reins chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de

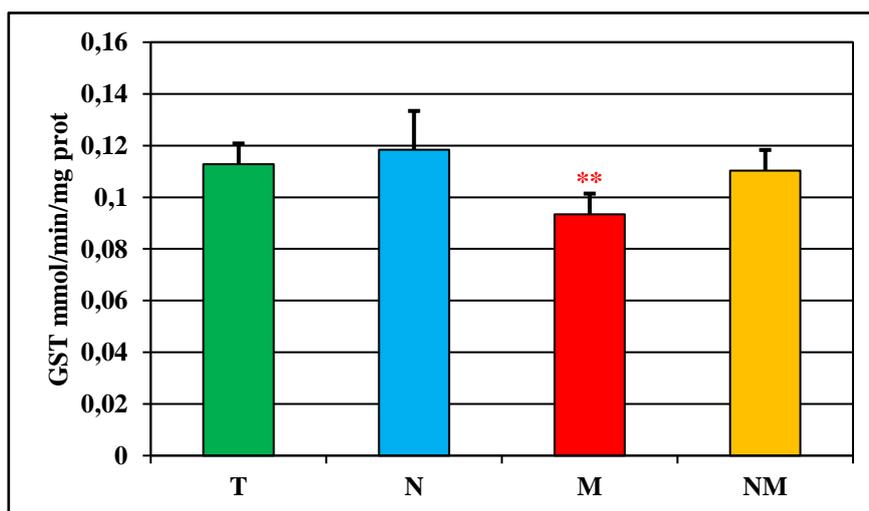


Figure 27 : Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg prot}$) dans les reins chez les rats témoins et traitées pendant 10 jours de traitement.

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre le statut antioxydant et pro-oxydant en faveur de ce dernier dans les organismes vivants. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les radicaux libres sont produits dans diverses activités métaboliques et réponses immunitaires dans des conditions normales. L'altération ou l'augmentation de la génération de ROS et de radicaux libres entraîne un stress oxydatif (**Anand et al., 2015**). Les antibiotiques (ATB) en médecine sont utilisés pour tuer ou bloquer la croissance des bactéries. Les ATB peuvent induire une voie commune de dommages oxydatifs, conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène et à la mort cellulaire, en provoquant des dommages divers types de cellules et tissus (**André, 2020**). Pour se protéger du stress oxydant, les organismes utilisent un arsenal d'antioxydants, faire partie de nombreuses enzymes (superoxyde-dismutase, catalase et glutathion-peroxydase) (**Bruno, 2020**). La GST est une enzyme impliquée dans le processus de désintoxication. Une fonction importante de La GST en réponse au stress oxydatif est sa capacité pour conjuguer le GSH avec la peroxydation lipidique (**Manawadi et Kaliwal, 2010**). Le GSH est un système antioxydant important dans la cellule qui est responsable pour la protection de la cellule contre les radicaux libres, les peroxydes et des composés toxiques par conjugaison avec des substances toxiques, La déplétion du GSH dans les tissus rénaux est considérée comme l'un des principaux facteurs qui permettent la peroxydation des lipides (**Omran et Jawad, 2019**). MDA est utilisé comme indicateur de néphrotoxicité il est le principal produit de la peroxydation des lipides (**Azzaz et al, 2022**).

Notre résultat montre chez des rats traités par l'érythromycine une augmentation très hautement significative du niveau de la MDA et une diminution significative de l'activité enzymatique de la GST par rapport au groupe témoin. Ce résultat concorde avec celui obtenu par (**Omran et Jawad, 2019 ; Bayoumi et al., 2020 ; Abdul Hannan et al., 2021**). Cet résultat confirme la présence du stress oxydant (**Khalaf et Althanoon, 2023**). Notre résultat indique que l'érythromycine a causé une néphrotoxicité à cause du stress oxydant. Alors qu'en présence de la NS en combinaison, aucune différence significative par rapport au groupe témoin, ce résultat revient au fait que la Nigelle a annulé les effets néphrotoxiques (**Abdul et al., 2021**). Ce résultat montre l'effet néphroprotecteur de la Nigelle.

En revanche, l'utilisation d'huile de NS a entraîné une diminution de niveau de MDA et l'activité GST est améliorée considérablement dans le tissu rénal, Ce qui indique son effet protecteur et antioxydant dans les reins. Cette capacité est cohérente avec l'étude de (**Shakeri**

et al., 2016) qui a montré que la NSO occasionne une diminution du MDA et une augmentation des niveaux de SOD, GSH et GST.

Selon **Dogukan *et al.*, (2016)** : Grâce à l'administration de la NS, les niveaux de MDA tissulaire ont diminué et les niveaux de GSH et l'activité de SOD ont augmenté, ce qui a montré l'activité antioxydante de la Nigelle. Ces résultats suggèrent que la NS réduit le stress oxydatif dans les reins, alors on peut dire qu'elle a empêché l'épuisement des enzymes antioxydantes et le GSH. Les propriétés protectrices de *N. sativa* sont dues à des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-apoptotique qui en font un remède thérapeutique potentiel pour le traitement de la néphrotoxicité (**Azzaz *et al.*, 2022**).

La thymohydroquinone et la thymoquinone sont les constituants les plus importants de la NSO qui ont un effet antioxydant contre les lésions rénales en inhibant la peroxydation lipidique mesurée en MDA et en élevant les enzymes antioxydantes, notamment la SOD, la CAT et la GPx dans les tissus rénaux (**Alsuhaibani, 2018**). Selon **Omran et Jawad., (2019)** le TQ, a provoqué une élévation du taux de GSH dans les tissus rénaux des rats traités avec du nitrite de sodium et protégé le système rénal contre les lésions. La supplémentation en thymoquinone augmente l'expression des gènes antioxydants, de la superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion peroxydase Ainsi, l'extrait de NS peut réduire le stress oxydatif grâce à l'effet antioxydant (**Dogukan *et al.*, 2016**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La présente étude montre dans un premier temps que l'érythromycine a provoqué des perturbations dans le bilan rénal :

- ✓ Une augmentation significative de l'acide urique, l'urée et la créatinine et une diminution significative de l'albumine et l'eGFR
- ✓ Sur le plan oxydatif, on note une augmentation du taux de MDA et une diminution de l'activité enzymatique GST au niveau des reins accompagné par une augmentation du poids relatif des reins et une diminution de la croissance physiologique.

En présence de la *Nigella sativa*, ces troubles s'améliorent modérément par rapport au contrôle et cela peut être attribué aux propriétés antioxydantes de la plante.

Il serait judicieux de compléter cette recherche par une étude approfondie s'intéressant à :

- Compléter l'expérience avec le dosage des paramètres de stress oxydant (GSH, catalase, GPx et SOD) ;
- Réaliser une étude histologique pour permettra la recherche d'éventuelles lésions tubulaires ;
- Prolonger la durée d'exposition des animaux afin de savoir si ces perturbations pourraient aboutir à l'apparition des insuffisances rénales chroniques (CKD) ;
- Réaliser une recherche sur le principe actif dans la *Nigella sativa* pouvant être utilisé dans la préparation de médicaments.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Abdul Hannan, M.A., Zahan, M.S., Sarker, P.P., Moni, A., Ha, H., Uddin, M.J., (2021). Protective Effects of Black Cumin (*Nigella sativa*) and Its Bioactive Constituent, Thymoquinone against Kidney Injury: An Aspect on Pharmacological Insights. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 9078.

Ahmad, A, Husain A, Mujeeb M, et al. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 3(5):337-352.

Ahmed, W, Sundus S, Mohiuddin M, Fatimee S, Kumar A, Jan A. (2021), Ameliorative effect of *Nigella Sativa* on Absolute Weight, Relative Weight, and Body Weight after Doxorubicin Induced Kidney of Albino Rats. *JSZMC*;12(4):21-25.

Alam, M. A., Nasiruddin, M., Haque, S.F., Khan, R.A., (2020). Evaluation of safety and efficacy profile of *Nigella sativa* oil as an add-on therapy. in addition to alpha-keto analogue of essential amino acids in patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, vol 31(1), 21-31.

Al Ameen, N.M., Altubaigy, F., Jahangir, T., Mahday, I.A., Esmaeel, Abdurrahman., Mohammed, E.A., Musa, O.A.A., (2011). Effect of *Nigella sativa* and bee honey on pulmonary, hepatic and renal function in Sudanese in Khartoum state. *J Med Plant Res*, 5: 6857-6863.

Alsuhaibani, A.M.A., Effect of *Nigella sativa* against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Ital J Food Saf.* 2018 Jul 3;7(2):7242.

André, G., Christiane, G., (2020). Antibiotics-induced oxidative stress, *Current Opinion in Toxicology*, Vol) (20-21), Pages 23-28

Andrew, G. Myers., Roger, B., (2021), Discovery of Macrolide Antibiotics Effective against Multi-Drug Resistant Gram-Negative Pathogens, *Accounts of Chemical Research* special issue “Bacterial Multi-Drug Resistance”, 54, (7), 1635–1645.

Anand, K. Akhilesh., Tarun, K.K., Ragini, S., (2015). Oxidative Stress: A Review. *The International Journal of Science & Technoledge*, Vol 3 (7), 155.

Attazagharti, N., Soulaymani, A., Ouami, L., Mokhtari, A., Soulaymani, B. R., (2009), Intoxications médicamenteuses et facteurs de risque influençant l'évolution des patients. *Antropo*, 19, 33-39.

Awdishu, L., Mehta, R.L. (2017). The 6R's of drug-induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*
Fabiny D. L., et Ertingshausen G., Clin. Chem. (1971), 17, p.696-700 18, 124.

Azzaz, N., El-Kholy, S.E.E., Ramadan, O.I., (2022). Protective Effects of Nigella Sativa and Propolis against Cadmium or Lead Induced Nephrotoxicity: An Experimental Histological and Molecular Study. *JMA*, 4, (3): 2235-2242.

B

Bradford, M., 1976 *anal. Biochem*, 72, 248-256.

Brian, B. Ratliff, Wasan, Abdulmahdi., Rahul, Pawar., Michael, S. Wolin., (2016), Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 119-146.

Bruno, B., (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes, *Revue Francophone des Laboratoires*, Vol (2020), Issue 522, 22-30.

C

Casanova, A.G., Harvat, M., Vicente-Vicente, L., Pellicer-Valero, Ó.J., Morales, A.I., López-Hernández, F.J., Martín-Guerrero, J.D., (2021). Regression Modeling of the Antioxidant-to-Nephroprotective Relation Shows the Pivotal Role of Oxidative Stress in Cisplatin Nephrotoxicity. *Antioxidants*, 10, 1355.

Canayakin, Dogukan., Bayir, Yasin., Nurcan, Kilic. Baygutalp., Esen, SezenKaraoglan., Hasan, Tarik, Atmaca., Fatma, Betul., Kocak, Ozgeris., Mevlut, Sait. Keles., Zekai, Halici., (2016), Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of Nigella sativa, *Pharmaceutical Biology*, 54:10, 2082-2091.

D

Deavall, D. G., Martin, E. A., Horner, J. M., Roberts, R. (2012). Drug-induced oxidative stress and toxicity. *Journal of toxicology*, 645460, 13 pages.

Dinos, G. P., (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *British journal of pharmacology*, 174(18), 2967–2983

Dollah, Mohammad. Aziz., Saadat, Parhizkar., Mohammad, Izwan., (2013), Effect of *Nigella sativa* on the kidney function in rats, *Avicenna Journal of Phytomedicine* Received, Vol. 3, No. 2, 152-158.

DOUMAS, B.T., WATSON, W.A., BRIGGS, H.G., - *Clin. Chim. Acta.*, 31, (1971), p. 87-96.

DOUMAS B.T. and BIGGS H.G. –Standard methods of clinical chemistry – Acad. Press. N.Y. Vol 7 (1972) p. 175-188.

Roberts, D.J., (2014), «Erythromycin» *Encyclopedia of Toxicology* (Third Éditions), page 453-458.

E

Elammari Nouara Elazirg, Mariam Ambarak S. Busaadia, Yousif Sulaiman, Munay Younus Al Abbar, Ghazala Othman Omar, (2022), Biochemical And Heamatological Evaluation Pattern Of Pentostam- Induced Hepatotoxicity And Nephrotoxicity In Albino Mice, *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, Volume 13, Special Issue 5.

El Sayed, M. G. A., El Mleeh, Amany., Mohamed, Heba., (2016), some adverse effects of fosfomycin in rats, *world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 6, 1, 47-69.

El-Sheikh, A. A., Morsy, M. A., Abdalla, A. M., Hamouda, A. H., & Alhaider, I. A. (2015), Mechanisms of Thymoquinone Hepatorenal Protection in Methotrexate-Induced Toxicity in Rats. *Mediators of inflammation*,

F

Fabiny D. L., et Ertingshausen G., *Clin. Chem.* (1971), 17, p.696-700

Fathi, Rozita., Akbari, A., Nasiri, K., Chardahcherik, M., (2021). Ginger (*Zingiber officinale roscoe*) extract could upregulate the renal expression of NRF2 and TNF α and prevents ethanol-induced toxicity in rat kidney. *Avicenna journal of phytomedicine*, 11,2, 134–145.

Fohner, A. E., Sparreboom, A., Altman, R. B., Klein, T. E. (2017). PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 27(4), 164–167.

Forouzanfar, Fatemeh., Bibi, Sedigheh., Fazly, Bazzaz., Hossein, Hosseinzadeh., (2014), Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects Iran J Basic Med Sci, 17,12.

FOSSATI, P., PRENCIPE L., BERTI, G., Use of 3,5-dichloro-2-Hydroxybenzene sulfonic acid / 4 Amino phenazone chromogenic system in direct enzymatic assays of uric acid in serum and urine. Clin. Chem, 26, 227-231.

G

Golkar, T., Zieliński, M., Berghuis, A.M., (2018) Look and Outlook on Enzyme-Mediated Macrolide Resistance. Front. Microbiol. 9:1942.

H

Hend, Essam, Abd El-Ftaah., Ali, O. S. M., Soliman, R., Eldesoky, N. A., (2020). KIM-1 as an Early Predictive Marker for Cyclosporine A Nephrotoxicity in Leukemic Patients Performing Peripheral Stem Cells Transplantation.

Hira, Ijaz., Ume Ruqia, Tulain., Junaid, Qureshi., Zeeshan, Danish., Samina, Musayab., Muhammad, Furqan, Akhtar., Ammara, Saleem., Khanzada, Atta-Ur-Rehman Khan., Muhammad, Zaman., Imran, Waheed., Imran, Khan., Mohamed, Abdel-Daim., (2017) , *Nigella sativa* (Prophetic Medicine): A Review , Pak. J. Pharm. Sci, 30, 1, 229-234.

Hosohata, K., (2016). Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1826.

Shafiq, H., Ahmad, A., Masud, T., Kaleem, M., (2014). Cardio-protective and anti-cancer therapeutic potential of miraculous herb *N. sativa*. Iran J Basic Med Sci. 17:967-979.

J

Jaswal, Amita., Samta, Sharma., Chhavi, Uthra., Deepa, Yadav., Sadhana, Shrivastava., Sangeeta, Shukla., (2022), Defensive role of *Nigella sativa* against antituberculosis drugs induced renal toxicity, *Toxicology Research*, Volume 11, Issue 2, Pages 367–373.

Jednačak, T., Mikulandra, I., Novak, P., (2020). Advanced Methods for Studying Structure and Interactions of Macrolide Antibiotics. *International Journal of Molecular Sciences.*; 21(20), 7799.

Paul, J., Tobias T., Pieters, Isabel, T., Nguyen, N., Petra, M. de Bree., Nel Willekes, Adele H. Dijk, Dominique M. Bovée, Ewout J. Hoorn, Maarten B. Rookmaaker, Karin G. Gerritsen, Marianne C. Verhaar, Hendrik Gremmels, and Jaap A. Joles, (2021), A plasma creatinine- and urea-based equation to estimate glomerular filtration rate in rats, *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 320:3, F518-F524

K

Khajavi, Rad, A., Mohebbati, R., Hosseinian, S. (2017). Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iranian journal of kidney diseases*, 11(3), 169–179.

Khalaf, Muthanna, T., Althanoon, Zeina, A., (2023), THE PROTECTIVE EFFECT OF BETA CAROTENE AGAINST AMIKACIN INDUCED NEPHROTOXICITY *Mil. Med. Sci. Lett.*, 92, 1-12

Khaldi, T., (2018), EFFETS DES XÉNOBIOTIQUES CONTENUS DANS LE TABAC SANS FUMÉE (CHEMMA) SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : IMMUNOTOXICITÉ ET PHYTOTHÉRAPIE (*Nigella sativa*). These de doctorat : Immunologie. Annaba: University Badji Mokhtar - Annaba, 137p.

L

Lea-Henry, Tom N. Carland, Jane E. Stocker, Sophie L. Sevastos, Jacob, Roberts, Darren M. (2018), Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 13(7): p 1085-1095.

Lenz, K.D.; Klosterman, K.E.; Mukundan, H.; Kubicek-Sutherland, J.Z. (2021). Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins*, 13(5), 347.

Lin, N., Zhou, X., Geng, X. et al., (2020), Repeated dose multi-drug testing using a microfluidic chip-based coculture of human liver and kidney proximal tubules equivalents. *Sci Rep* 10, 8879

M

Manawadi, S. I., Kaliwal, B. B. (2010), Methomyl-induced alteration in mice hepatic-oxidative status. *Inter. J. Biotech. App* 2010; 2(2): 11-19p.

Moffitt, Christine, M., Julie, A. Schreck., (1988), Accumulation and Depletion of Orally Administered Erythromycin Thiocyanate in Tissues of Chinook Salmon, *Transactions of the American Fisheries Society*, 17:394-400.

Muhammad, Torequl, Islam., (2016). Biological activities and therapeutic promises of *Nigella sativa* L. *Int J Pharm Sci & Scient Res.*2:6, 237-252

Mujeeb, M., Najmi, A.K., Siddique, N., Dash, R., Timalsina, B., Munni, Y.A., Sarker, P.P., Oktaviani, D.F., & Choi, H.J. (2022). A review on therapeutic potential & pharmacology of *nigella sativa*, *International Journal of Scientific Development and Research (IJSDR)*, Volume 7 Issue 11

M.V, Platon., Dragoi, B., Marin, L., (2022). Erythromycin Formulations-A Journey to Advanced Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 14(10), 2180.

N

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 12560, Erythromycin. Visité le 14 May, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythromycin>.

Nosek, Thomas, M., "Section 7/7ch04/7ch04p11". *Essentials of Human Physiology*. Archived from the original on 2016-03-24. – "Glomerular Filtration Rate"

O

Osterhoudt KC, Penning TM.(2015). Drug Toxicity and Poisoning. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e*. USA: McGraw Hill, 73-89p.

Omran Sarah T., Jawad A, (2019) *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, EVALUATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF NIGELLA SATIVA (BLACK CUMIN) OIL AGAINST VANCOMYCIN-INDUCED NEPHROTOXICITY IN RATS, p335

P

Parthasarathy, M., Evan Prince, S. (2021) The potential effect of phytochemicals and herbal plant remedies for treating drug-induced hepatotoxicity: a review. *Mol Biol Rep* 48, 4767–4788 p.

Patel, P. H., Hashmi, M. F. (2023). Macrolides. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. [en ligne], (page consulte le 12\05\2023), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>

Pradnya Balasaheb Katarnavre , Vaibhav A. Jadhav , Vikas B. Wamane, (2022) , A REVIEW ON THERAPEUTIC POTENTIAL & PHARMACOLOGY OF NIGELLA SATIVA, IJSDR, Volume 7 Issue 11, 2455-2631

S

Safi, Sara., Razmpoosh, Elham., Hossien, Fallahzadeh., Mahta, Mazaheri., Nooshin, Abdollahi., Majid, Nazari., Azadeh, Nadjarzadeh., Amin, Salehi-Abargouei., (2021). The effect of Nigella sativa on appetite, anthropometric and body composition indices among overweight and obese women: A crossover, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial, *Complementary Therapies in Medicine*, 57.

Salehi B, Quispe C, Imran M, Ul-Haq I, Živković J, Abu-Reidah IM, Sen S, Taheri Y, Acharya K, Azadi H, del Mar Contreras M, Segura-Carretero A, Mnayer D, Sethi G, Martorell M, Abdull Razis AF, Sunusi U, Kamal RM, Rasul Suleria HA and Sharifi-Rad J (2021) Nigella Plants – Traditional Uses, Bioactive Phytoconstituents, Preclinical and Clinical Studies. *Front. Pharmacol.* 12:625386.

SEARCY R.L., REARDON J.E., FOREMAN J.A., *Amer. J. Méd. Techn.* 1967, 33, 15-20

Sharma, N. K., D. Ahirwar, D. Jhade and S. Gupta (2009), Medicinal and Pharmacological Potential of Nigella sativa: A Review, *Ethnobotanical Review* 13: 946-55.

Sobhi W, (2014)., Caractérisation de l'huile des graines de Nigella sativa et étude de son activité hypoglycémiant et son hépto-toxicité. These de doctorat. biochimie. Setif : University de Ferhat Abbas - Setif 1, 129 p.

Su, R., Yang, H., Wei, L., Chen, S., Zou, Q., (2022). A multi-label learning model for predicting drug-induced pathology in multi-organ based on toxicogenomics data. *PLoS Comput Biol*, 18 (9)

T

TIETZ, N.W., (1999). Text book of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders p. 1245-1250.

Tilelli, J.A., Smith, K.M., Pettignano, Robert., (2012), Life-Threatening Bradyarrhythmia After Massive Azithromycin Overdose, Pharmacotherapy Publications Inc.26, 1, 147-150.

Tone, A., Shikata, K., Nakagawa, K., (2011), Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. Clin Exp Nephrol. 15, 79–85.

Toparslan, C., (2012). À propos de *Nigella sativa* L. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine. 3-31.

V

WEBOGRAPHIE

M

MSKCC. Nigella sativa Purported Benefits, Side Effects & More. [en ligne]. (page consultée le 07/06/2023) <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/nigella-sativa>.

W

WEBERSEEDS.DE. Nigella sativa, Fennel flower. [en ligne]. (page consultée le 07/06/2023) https://www.weberseeds.de/nigella-sativa.html?fbclid=IwAR0Qd-4vqHgfcjLk0jEr6gH0IYND015vC_MIGbsurZXgNd-q9EmJna0GgA0