

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tebessi – Tébessa-



Faculté des Science Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie appliquée

Mémoire de Master

Domaine: Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Implication des nitrites au cours des pathologies
rénales : Effet de l'extrait standardisé du *ginkgo biloba***

Préparé par :

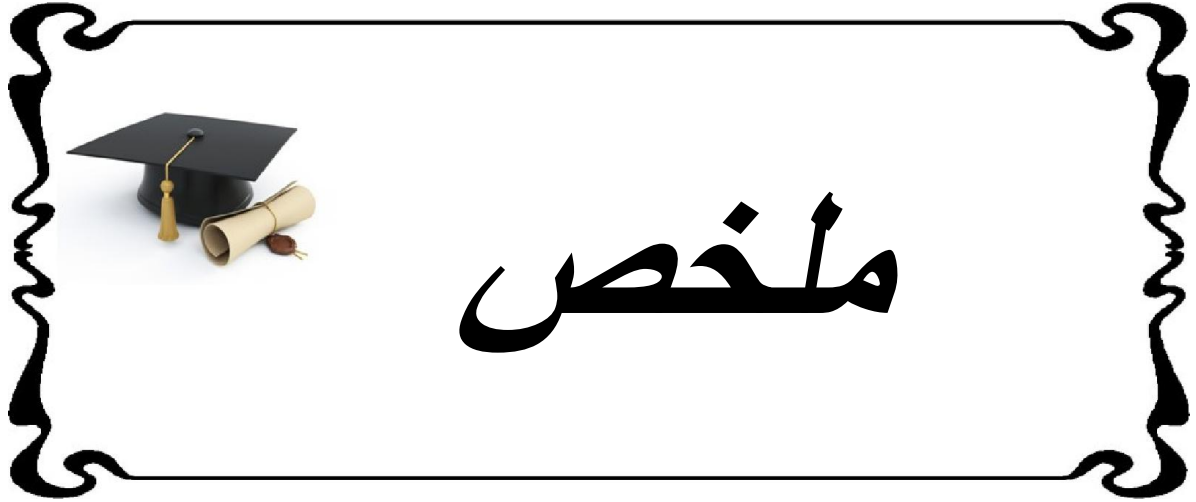
Deghboudj Hadir

Hamaz Ikram

Devant le jury

Mme. AMAMRA. R	M.C.B	Université de Tébessa	Présidente
Mme. MESSAADIA. A	M.C.B	Université de Tébessa	Examinatrice
Mme. BELGUANDOUZ.K	M.A.A	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance : 22 / 06 / 2020



ملخص

النتريت - NO₂ هو أيون واسع الانتشار غير مستقر للغاية و شديد التفاعل ، حيث عدم استقراره الكبير يفسر جزئيا سميته. يصبح النتريت ساما جدًا عندما يتجاوز حدود الجرعة اليومية المسموح بها في الطعام والماء أو عندما يتم تصنيعها من أكسيد النيتريك الذي يفرز بكميات كبيرة أثناء الاستجابة الالتهابية.

تؤثر هذه السمية سلبا على وظائف الكلى وتسبب العديد من الأمراض الكلوية بما في ذلك اعتلال الكلية السكري الذي يمكن الحد منه باستخدام المستخلص الموحد من نبات الجنكو بيلوبا الذي له خصائص مضادة للأكسدة وخصائص مضادة للالتهابات فعالة.

من أجل معرفة التأثير السام للنتريت على الكلى وكذلك الحد من هذا التأثير من خلال المستخلص الموحد من الجنكو بيلوبا ، أجرينا هذه الدراسة البيلوغرافية . تهدف دراستنا إلى دراسة آليات عمل النتريت نظريا و دراسة قدرة المستخلص الموحد من الجنكو بيلوبا على الحد من التأثير الناجم عن النتريت على الاستجابة الكلوية.

في ضوء نتائج هذه الدراسة وجدنا أن النتروزامين المشتق من النتريت له تأثيرات مسرطنة وضارة يمكن أن تتلف عمل الكلى. حيث يمكن الحد من هذا القصور الكلوي من خلال المستخلص الموحد من الجنكو بيلوبا بفضل آثاره المضادة للأكسدة (الحد من تراكم النتريت المتولد أثناء تفاعل أكسيد النيتريك مع الأكسجين وتثبيط تفاعلات النتروزامينات) وتأثيراته المضادة للالتهابات.

في النهاية استنتجنا أن المعالجة بالأعشاب يمكن أن تلعب دوراً مهماً في الحد من الأمراض الكلوية مهما كان سببها (النتريت وأمراض أخرى ...). في هذا العمل ، درسنا نبات الجنكو بيلوبا ، الذي يحتوي مستخلص أوراقه على مركبات الفلافونويد التي لها خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات تحد من أمراض الكلى. لقد وجدنا أيضا أن نبات المزروع في الجزائر لديه أنشطة كبيرة في مجال مضادات الأكسدة بسبب ثرائه بالمركبات *campestris Artemisia* التي تملك نشاط مضاد للأكسدة مثل : مركبات الفلافونويد والبوليفينول..... الخ.

الكلمات الرئيسية : نتريت ، سمية ، نيتروزامين ، أمراض الكلى ، مستخلص الجنكو بيلوبا.



Abstract

Nitrite NO₂⁻ is a very unstable, very reactive ubiquitous ion, this great instability partly explains its toxicity. Nitrite becomes very toxic when it exceeds the tolerable daily intake limits in food and water or when it is synthesized from nitric oxide secreted in large amounts during an inflammatory response.

This toxicity negatively influences the functions of the kidneys and causes several renal pathologies including diabetic nephropathy which can be limited by the use of the standardized extract of the plant *ginkgo biloba* which has antioxidant properties and effective anti-inflammatory properties.

In order to know the toxic effect of nitrites on the kidneys as well as the limitation of this effect by the standardized extract of ginkgo biloba, we carried out this bibliographical study. Our study aims to theoretically study the mechanisms of action of nitrites and to investigate the ability of standardized extract of *ginkgo biloba* to reduce the effect induced by nitrites on the renal response.

In the light of the results of this study we found that nitrosamines derived from nitrite have carcinogenic and deleterious effects which can impair the functioning of the kidneys. This renal impairment can be limited by the standardized extract of *ginkgo biloba* by its antioxidant effects (the limitation of the accumulation of nitrite generated during the reaction of nitric oxide with oxygen and the inhibition of nitrosation reactions) and its anti-inflammatory effects.

In the end we concluded that herbal medicine can play an important role in limiting renal pathologies whatever the cause (nitrite, other diseases...). In this work, we studied the *ginkgo biloba* plant, the extract of which from its leaves contains flavonoids which have antioxidant and anti-inflammatory properties that limit kidney pathologies. We also found that the *Artemisia campestris* plant cultivated in Algeria has significant antioxidant activities due to its richness in compounds endowed with antioxidant activity such as: flavonoids, polyphenols, etc.

Keywords : nitrites, toxicity, nitrosamines, kidney disease, *ginkgo biloba* extract.



Résumé

Résumé

Le nitrite NO₂⁻ est un ion ubiquitaire très instable, très réactif, cette grande instabilité explique en partie sa toxicité.

Le nitrite devient très toxique lorsqu' il dépasse les limites de la dose journalière admissible dans les aliments et l'eau ou lorsqu'il est synthétisé à partir du monoxyde d'azote secrété avec des grandes quantités au cours d'une réponse inflammatoire.

Cette toxicité influence négativement les fonctions des reins et engendre plusieurs pathologies rénales parmi lesquelles la néphropathie diabétique qui peut être limitée par l'utilisation de l'extrait standardisé de la plante *ginkgo biloba* qui a des propriétés antioxydantes et des propriétés anti-inflammatoires efficaces.

Afin de connaître l'effet toxique des nitrites sur les reins ainsi que la limitation de cet effet par l'extrait standardisé de *ginkgo biloba*, nous avons fait cette étude bibliographique. Notre étude a pour but d'étudier théoriquement les mécanismes d'action des nitrites et étudier la capacité de l'extrait standardisé de *ginkgo biloba* à réduire l'effet induit par les nitrites sur la réponse rénale.

A la lumière des résultats de cette étude nous avons trouvé que les nitrosamines proviennent du nitrite ont des effets cancérigènes et délétères qui peuvent altérer le fonctionnement des reins. Cette altération rénale peut être limitée par l'extrait standardisé de *ginkgo biloba* grâce à ses effets antioxydants (la limitation de l'accumulation de nitrite généré lors de la réaction de l'oxyde nitrique avec l'oxygène et l'inhibition des réactions de nitrosation) et ses effets anti-inflammatoires.

A la fin nous avons conclu que la phytothérapie peut jouer un rôle important dans la limitation des pathologies rénales quelconque la cause (nitrite, d'autres maladies...). Dans ce travail nous avons étudié la plante *ginkgo biloba* dont l'extrait des feuilles contient des flavonoïdes qui ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires limitantes des pathologies rénales. Nous avons trouvé également que la plante d'*Artemisia campestris* cultivée en Algérie possède des activités antioxydantes significatives a cause de sa richesse en composés doués d'activité antioxydante tels que: les flavonoïdes, les polyphénols...etc.

Mots clés : les nitrites, toxicité, les nitrosamines, pathologies rénales, l'extrait de *ginkgo biloba*.

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d 'abord à remercier « ALLAH » de nous avoir de guider sur le droit chemin et nous avoir aidé faire notre travail.

Nos plus grandes reconnaissances vont à notre promotrice madame LAHMER BELGUANDOZ Karima pour nous orienter et encourager durant ce travail nous la remercions pour la bienveillance, la compétence et l'aide précieuse avec laquelle elle nous encadrer.

Nous remercions les membres du jury: Dr. MESSADIA.A et Dr. AMAMRA.R pour l'intérêt et le temps qu'elles ont consacrées à juger ce mémoire.

Nous remercions aussi tous les enseignants, les responsables de notre département.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Enfin, nous ne saurons remercier assez nos parents pour leur soutien constant au cours de ce travail, et plus généralement, dans nos études. Nous leur devons tant et nous sommes immensément reconnaissant de tout ce qu'ils ont fait pour nous.

Merci beaucoup

Table de matière

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciement

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale

Chapitre I : Etude de nitrite

1. Le nitrite.....	2
1. 1. Définition.....	2
1. 2. Propriétés physico-chimiques du nitrite.....	2
1. 3. Les sources de nitrite.....	3
1. 3. 1. Sources exogènes.....	3
1. 3. 1. 1. Alimentation.....	3
1. 3. 1. 2. Eau.....	3
1. 3. 2. Sources endogènes.....	4
1. 3. 2. 1. Les nitrates.....	4
1. 3. 2. 2. Le monoxyde d'azote.....	4
A. Définition.....	5
B. Propriétés physico-chimiques du NO.....	6
C. Biosynthèse du NO.....	6
D. Les isoformes de NOS.....	7
E. La structure de NOS.....	10

F. La toxicité du NO.....	11
G. Réactivité chimique du NO.....	12
G. a. Réaction avec l'O2.....	12
G. b. Réaction du NO Avec l'O2⁻.....	12
1. 4. Toxicité des nitrites.....	13
1. 4. 1. La méthémoglobinémie.....	14
1. 4. 2. Les composés N-nitrosés.....	14
A. Définition.....	14
B. Origine et propriétés physico-chimiques.....	15
C. Toxicité et cancérogénicité.....	16

Chapitre II : Etude des reins

1. Les reins.....	18
1. 1. Définition.....	18
1. 2. Organisation générale du rein.....	19
1. 3. Anatomie fonctionnelle des reins.....	20
1. 3. 1. Anatomie macroscopique.....	20
A. Anatomie externe.....	20
B. Anatomie interne.....	20
1. 3. 2. Anatomie microscopique: les néphrons.....	21
A. Structure de néphron.....	22
1. 4. Vascularisation du rein.....	23
1. 4. 1. La vascularisation artérielle.....	23
1. 4. 2. La vascularisation veineuse.....	24
1. 5. Vascularisation rénale et circulation.....	25

1. 6. Physiologie rénale.....	26
1. 6. 1. Les fonctions d'épuration et d'excrétion.....	26
a. La filtration glomérulaire.....	26
b. La résorption tubulaire.....	27
c. La sécrétion tubulaire.....	27
1. 6. 2. Les fonctions de régulation.....	28
1. 6. 2. 1. La régulation acide-base.....	28
1. 6. 3. Les fonctions endocrines.....	28
a. L'érythropoïèse.....	28
b. Le métabolisme phosphocalcique.....	28
1. 6. 4. Fonction métabolique.....	29
2. Les pathologies rénales.....	29
2. 1. Atteintes rénales d'origine métabolique.....	29
2. 1. 1. La néphropathie diabétique.....	30
2. 2. Atteintes rénales d'origine toxique.....	32
2. 2. 1. Néoplasie du parenchyme et des tubules rénaux.....	32
3. L'insuffisance rénale.....	33
3. 1. L'insuffisance rénale aiguë.....	33
3. 2. L'insuffisance rénale chronique.....	33

Chapitre III : Etude de l'extrait standardisé du ginkgo biloba

1. Le ginkgo biloba.....	35
1. 1. Définition.....	35
1. 2. Nom botanique de ginkgo biloba.....	35
1. 3. Description botanique de ginkgo biloba.....	35

1. 3. 1. Les souches mâles et femelles.....	36
1. 3. 2. L'écorce.....	37
1. 3. 3. Les feuilles.....	37
1. 3. 4. Les fleurs.....	37
1. 3. 5. Les fruits.....	38
2. L'extrait de Ginkgo biloba(EGb761) et composition chimique.....	39
2. 1. Définition.....	39
2. 2. Composition chimique.....	40
2. 2. 1. Les flavonoïdes.....	40
A. Définition.....	40
B. Structure.....	41
2. 2. 2. Les terpènes.....	41
A. Les ginkgolides.....	41
a. Ginkgolide A.....	41
b. Ginkgolide B.....	42
c. Ginkgolide C.....	42
B. Bilobalide.....	43
3. Propriétés de l'extrait de Ginkgo biloba (EGb761).....	43
3. 1. Propriétés antioxydantes.....	43
a. Piégeurs de radicaux libres.....	43
b. Effet sur l'oxyde nitrique.....	44
c. Effet sur l'anion superoxyde.....	44
3. 2. Protection d'ADN contre les dommages oxydatifs.....	44
3. 3. Propriétés anti-inflammatoires et immunologiques.....	45

4. Artemisia campestris (modèle d'une plante similaire au ginkgo biloba dans l'Algérie).....	45
4. 1. Généralités.....	46
4. 2. Description botanique.....	46
4. 3. Composition chimique.....	46
4. 4. Activité antioxydante.....	47

Chapitre IV : L'effet de l'extrait standardisé du ginkgo biloba sur les maladies rénales

1. L'effet d'EGb761 sur la néphrotoxicité induite par un composé antitumoral.....	49
2. L'effet d'EGb761 sur les lésions rénales induites par l'hypertension.....	50
3. L'effet d'EGb761 sur des lésions d'ischémie/ reperfusion du rein causés par les métabolites réactifs de l'oxygène (ROM).....	51
4. L'effet d'EGb761 sur la toxicité rénale induite par le tétrachlorure de carbone (CCl4).....	52

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des Tableaux

Tableau N°	Titre	Page
01	Propriétés physico-chimiques du nitrite	2
02	Caractéristiques des différents types de NO synthase humaine	9
03	Effets néfastes potentiels ou avérés des nitrates et nitrites et recommandations aux consommateurs	17
04	Evolution naturelle de la néphropathie diabétique	31

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Structure de la molécule de NO	5
02	Réaction chimique de synthèse du monoxyde d'azote	6
03	Fonctionnement général de NOS	7
04	Structure de la NOS et biosynthèse du NO	11
05	Relation entre nitrates, nitrites et risque pour la santé	14
06	Localisation des reins dans le système urinaire	18
07	Schéma d'une coupe longitudinale de rein	19
08	Coupe sagittale d'un rein avec ses deux couches de tissus : la partie périphérique est le cortex et la partie profonde est la médulla	21
09	Les différentes parties d'un néphron : le corpuscule rénal et les différents tubules	23
10	Vue de face montrant la vascularisation rénale	24
11	Vascularisation et circulation rénale	25
12	l'arbre de <i>Ginkgo biloba</i>	36
13	Feuille de <i>Ginkgo biloba</i>	37
14	Fleur de <i>Ginkgo biloba</i>	38
15	Drupes de <i>Ginkgo biloba</i>	38
16	La structure des constituants de l'EGb 761	40
17	Structure de base des flavonoïdes (phényl-2-benzopyrane)	41
18	Les structures des différents ginkgolides	42
19	Structure de bilobalide	43

Liste des abréviations

ABTS	2,2 azinobis-3-ethylbenzthiazoline-6- sulphonic acid
AGE	Advanced Glycation End Products
AP-1	Activator protein 1
BB	Bilobalide
BH4	Tétrahydrobioptérine
C	Carbone
Ca²⁺	Calcium
CaM	Calmoduline
CaSR	Calcium-sensing receptor
CAT	Catalase
CC14	Tétrachlorure de carbone
CDDP	Cisplatine
CL	Chimioluminescence
Cm	Centimètre
CO	Monoxyde de carbone
CO₂	Dioxyde de carbone
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DJA	Dose journalière admissible
DNA	Acide désoxyribonucléique
DPPH	2,2-diphényl-1-1-picrylhydrazyl
EGb 761	L'extrait de Ginkgo biloba 761
ENOC	NOC endogènes
ENOS	NO synthases endothéliale
EPO	Erythropoïétine
FAD	Flavine adénine dinucléotide

Fe²⁺	Fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique
FMN	Flavine mono nucléotide
GB	Ginkgolide B
GC	Ginkgolide C
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
GPx	Glutathion peroxydase
GSSG	Glutathion oxydé
GSH	Glutathion réduit
H⁺	Hydrogène
H₂	Dihydrogène
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HCO₃⁻	Bicarbonate
HNO₂	Acide nitreux
HO[•]	Radical hydroxyle
I / R	Ischémie / reperfusion
IFN	Interféron gamma
IκB	Inhibitor of kappa B
IL-6	Interleukine 6
IL-1β	Interleukine 1 bêta
INO	Inductible nitric oxide synthase
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDa	kilo Dalton
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC-PK1	Pig Kidney Epithelial cells

L-NAME	N-nitro-L-arginine methyl ester
LPS	Lipopolysaccharide
m²	Mètre carré
MDA	Malondialdéhyde
mg	Milligramme
mg/kg	Milligramme par kilogramme
mg/heure	Milligramme par heure
µm	Micromètre
µg / ml	Microgramme par millilitre
MFO	Oxydases à Fonction Mixte
mL/min	Millilitre/minute
ml/min/an	Millilitre/minute/an
mm	Millimètre
MPO	Myéloperoxydase
N2O3	Trioxyde de diazote
N2O4	Tétraoxyde de diazote
Na⁺/K⁺ ATPase	Sodium/ Potassium adénosine triphosphate synthase
Na⁺/glucose	Sodium/glucose
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NNOS	Neuronal nitric oxide
NO	Monoxyde d'azote
NO2	Dioxyde d'azote
NO2-	Nitrite

NOC	Composés N-nitrosés
NOHA	N-hydroxyarginine
NOS	Nitric oxide synthase
NOx	Oxyde d'azote
O2	Dioxygène
O₂⁻	Anion superoxyde
OH·	Radicaux hydroxyles
ONOO-	Peroxynitrite
P53	Protein 53
P65	Protein 65
PAF	Platelet Activating Factor
PAFR	Platelet Activating Factor receptor
pH	Potentiel hydrogène
Ppm	Partie par million
PTH	Parathormone
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End Products
RNA	Acide ribonucléique
ROM	Métabolites réactifs de l'oxygène
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxyde dismutase
TNFα	Facteurs de nécrose tumorale alpha
Th1	Lymphocytes T helper de type 1
TCP	Tubule contourné proximal
UV	Ultraviolet

Introduction

Le nitrite NO₂⁻ est un ion ubiquitaire naturellement présent dans la biosphère se produisant sous forme de composé constitué d'une partie d'azote et de deux parties d'oxygène (**Kouassi, 2015**). C'est le produit de l'oxydation de l'azote. Il est très instable, très réactif et peut jouer le rôle d'oxydant ou de réducteur, cette grande instabilité explique en partie sa toxicité (**Gunfoud, 2009**).

Le nitrite quelque soit son origine exogène à partir des aliments et de l'eau lorsqu'il dépasse les limites de la dose journalière admissible (**Dariz & Guillard, 1999**), ou endogène à partir du monoxyde d'azote synthétisé par l'iNOS où il est secrété avec des grandes quantités au cours d'une réponse inflammatoire (**Boyer, 2011**), est un composé très toxique (**Julie, 2009**) et son toxicité est due à son capacité de former les composés N-nitrosés (nitrosamines et nitrosamides) (**Chébékoué, 2008**), engendrés après réaction de nitrosation des amines secondaires par le nitrite (**Dariz & Guillard, 1999**). L'effet cancérigène des nitrosamines est organo-spécifique et leur action se fait donc essentiellement via la formation d'intermédiaires réactifs qui agissent avec les groupes nucléophiles des macromolécules cellulaires (DNA, RNA et protéines) (**Chébékoué, 2008**), ce qui conduit à l'apparition de plusieurs pathologies parmi lesquelles les pathologies rénales.

L'extrait standardisé de *ginkgo biloba* a été proposé comme phytothérapie pour limiter les pathologies rénales car il possède de nombreuses propriétés antioxydantes parmi lesquelles la limitation de l'accumulation de nitrite généré lors de la réaction de l'oxyde nitrique avec l'oxygène (**Lefaix, 1997**) et l'inhibition des réactions de nitrosation (**Hallé, 2002**).

Afin de connaître l'effet toxique des nitrites sur les reins ainsi que la limitation de cet effet par l'extrait standardisé de *ginkgo biloba*, nous avons fait cette étude bibliographique. Notre étude a pour but d'étudier théoriquement les mécanismes d'action des nitrites et d'étudier la capacité de l'extrait standardisé de *ginkgo biloba* à réduire l'effet induit par les nitrites sur la réponse rénale.



*CHAPITRE 1 : ETUDE DE
NITRITE*

1. Le nitrite

1. 1. Définition

Le nitrite NO₂⁻ est un ion ubiquitaire naturellement présent dans la biosphère se produisant sous forme de composé constitué d'une partie d'azote et de deux parties d'oxygène (**Kouassi, 2015**).

C'est le produit de l'oxydation de l'azote. Il est très instable, très réactif et peut jouer le rôle d'oxydant ou de réducteur, cette grande instabilité explique en partie sa toxicité (**Gunfoud, 2009**).

1. 2. Propriétés physico-chimiques du nitrite

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques du nitrite (**Chébékoué, 2008**)

Propriétés physico-chimiques	Nitrite
Formule chimique	NO ₂ ⁻
Poids moléculaire	46
Propriétés acido-basiques	Base conjuguée d'acide faible : HNO ₂ (pKa = 3,4)
pH en solution aqueuse	~ 9
Solubilité dans l'eau	Sels très solubles
Volatilité	Non volatile

1. 3. Les sources de nitrite

1. 3. 1. Sources exogènes

1. 3. 1. 1. Alimentation

Les contributeurs majeurs à l'exposition aux nitrites alimentaires sont les produits de viandes, les produits céréaliers (boulangerie), les légumes (betteraves, maïs, épinards, feuilles de navet) et les fruits. Les niveaux sont en général très faibles dans les aliments (de 2,0 à 4,0 mg/kg). C'est le cas particulier des végétaux qui en général ont des teneurs < 1mg/kg. En plus de cela, les niveaux ne sont pas significativement différents entre la plupart des légumes. Ces niveaux peuvent malgré tout, beaucoup augmenter lorsque les légumes sont avariés ou mal conservés. Des niveaux atteignant 400 mg/kg ont justement été rapportés dans de pareils cas.

Les sources majeures de nitrites sont les produits de viandes qui seraient responsables d'environ 70% de l'apport en nitrites alimentaires, dépendamment des quantités de viandes consommées, de leurs origines et types. Cependant, depuis la découverte de la formation possible des NOC dans les aliments, l'ajout des nitrites dans ceux-ci a beaucoup diminué. En effet, compte tenu de cette possibilité de formation de nitrosamines cancérigènes la quantité maximale de nitrate ou de nitrite qui peut être ajoutée est limitée à 200 ppm (**Chébékoué, 2008**).

1. 3. 1. 2. Eau

Les nitrates étant la forme la plus stable des substances azotées, toutes les autres formes azotées y compris les nitrites, auront donc tendance à se transformer en nitrates. C'est donc pour cette raison que les nitrites sont généralement retrouvés sous forme de traces dans l'eau naturelle non contaminée. Cependant, dans les cas de contaminations bactériennes ou de traitement de l'eau par chloramination, une nitrification peut être favorisée et entraîner l'augmentation des concentrations de nitrites dans l'eau tout au long du système de distribution. Ainsi la nitrification qui a lieu dans les systèmes de distribution d'eau chloraminée est généralement responsable d'une augmentation des niveaux de nitrites de l'ordre de 0,2 à 1,5 mg NO₂ (**Chébékoué, 2008**).

1. 3. 2. Sources endogènes

1. 3. 2. 1. Les nitrates

La formation endogène de nitrite, comparée à son apport alimentaire, contribue beaucoup plus à son exposition totale (plus de 90%). Plus précisément le nitrite salivaire, provenant de la réduction bactérienne des nitrates sécrétés dans la bouche, constitue la source majeure de l'exposition totale aux nitrites chez l'humain, mais surtout du nitrite gastrique (chez un individu en santé) qui est l'un des précurseurs des NOC. Les bactéries qui colonisent la région dorsale de la langue convertissent en moyenne 5% des nitrates en nitrites. On estime que cette transformation des nitrates serait responsable de 70 à 80% de l'exposition totale aux nitrites. Il a été estimé qu'approximativement 3,5 mg de nitrites endogènes seraient formés chaque jour. Le nitrate peut aussi être réduit en nitrite dans l'estomac si le pH y est suffisamment élevé (pH > 5) pour permettre la croissance bactérienne. C'est le cas chez les adultes atteints de pathologies gastriques telles que l'atrophie gastrique (achlorhydrie). C'est aussi le cas chez les nourrissons dont le pH gastrique est normalement élevé. C'est d'ailleurs pour cette raison que les nourrissons de moins de 3 mois sont considérés comme étant le principal groupe cible du risque de méthémoglobinémie (**Chébékoué, 2008**).

1. 3. 2. 2. Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un biomédiateur synthétisé par les NO synthases (NOS), une famille de trois isoenzymes. Ces enzymes catalysent l'oxydation de la L -arginine en N-hydroxyarginine (NOHA), puis de celle-ci en NO. Les NOS sont réglées de multiples façons, au niveau transcriptionnel, par la concentration en calcium, par certains de leurs co-facteurs ou par leurs substrats et leurs produits. En faible concentration, NO est un neurotransmetteur et un agent vasodilatateur ; les fortes concentrations l'impliquent dans la réponse immunitaire, comme agent cytotoxique, mais aussi dans nombre de maladies (**Sennequier et al., 1998**).

A. Définition

Le monoxyde d'azote ou l'oxyde nitrique (NO) est un gaz diatomique, hydrophobe impliqué dans de nombreux processus biologiques (**Berger, 2019**), qui possède un électron célibataire, ce qui lui confère une forte réactivité à la fois sur des composés organiques et inorganiques (**Geoffrey, 2017**).

Le NO est liposoluble, ce qui lui permet de traverser facilement les membranes cellulaires. En général, l'action du NO est locale et proche de son lieu de synthèse. Le NO peut être retrouvé sous différentes formes, NO ou ses dérivés, en fonction du potentiel d'oxydoréduction du milieu dans lequel il se trouve (**Geoffrey, 2017**).

Dans les conditions normales de température et de pression, le monoxyde d'azote (NO) est un gaz incolore à l'état pur. NO est un radical constitué d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène liés par une double liaison (Figure 01) (**Blibek, 2009**).

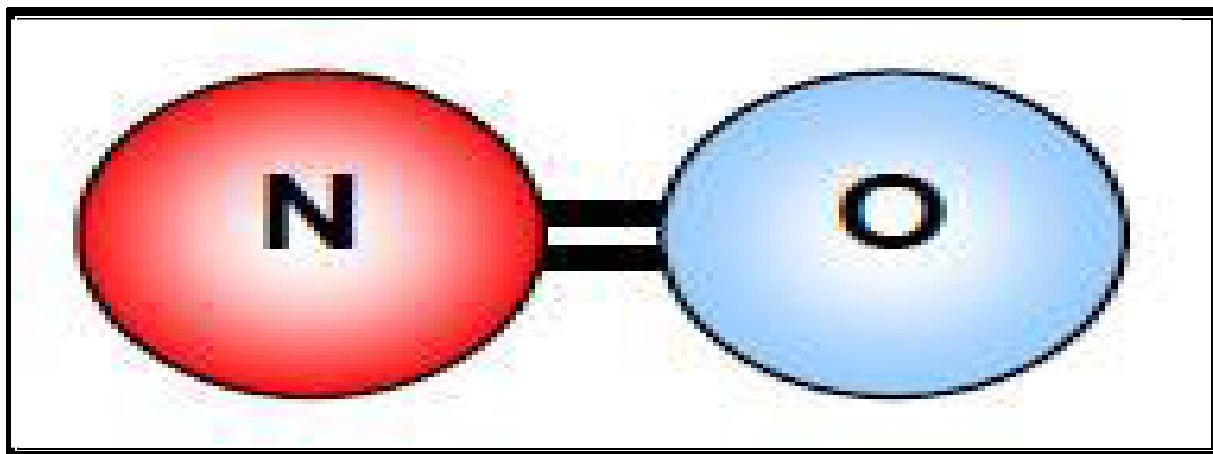


Figure 01 : Structure de la molécule de NO (**Blibek, 2009**)

B. Propriétés physico-chimiques du NO

Le monoxyde d'azote est un composé radicalaire réactif qui se présente sous forme gazeuse. Sa solubilité dans l'eau est comparable à la solubilité du monoxyde de carbone (CO) et de l'oxygène moléculaire (O₂) (Blibek, 2009).

La charge nulle du NO le rend soluble dans les solvants apolaires, ce qui facilite sa diffusion au travers des membranes cellulaires (Blibek, 2009).

C. Biosynthèse du NO

Le NO provient de l'oxydation de la L-arginine par un système très complexe, appelé NO-synthase NOS. La réaction chimique est présentée sur la figure 02.

Les NO synthases catalysent la biosynthèse de NO par deux mono-oxydations successives à partir de la L-arginine via la NG -hydroxy-L-arginine (NOHA) qui est l'intermédiaire clé de la synthèse du NO. Ce mécanisme nécessite l'intervention de plusieurs cofacteurs et groupements prosthétiques. Les NOS consomment du NADPH, la BH₄ (tétrahydrobioptérine), le FAD, la FMN et l'hème (protoporphérine IX de fer) (Figure 03) (Blibek, 2009).

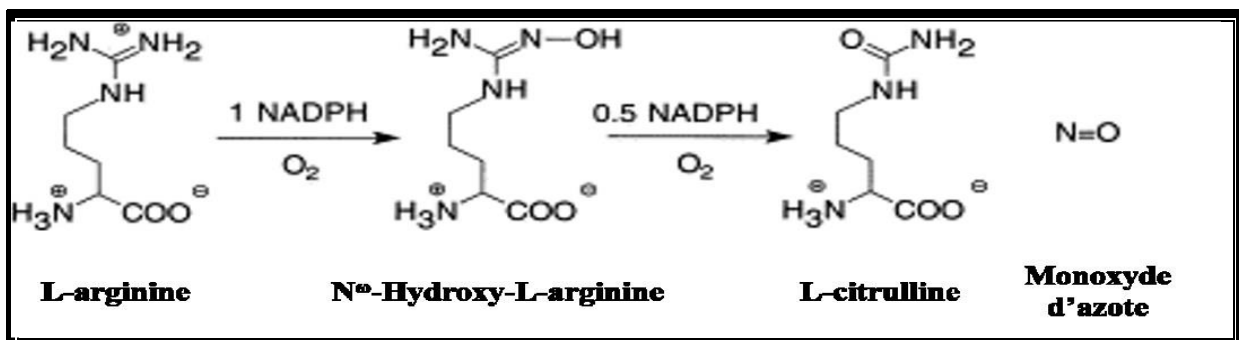


Figure 02 : Réaction chimique de synthèse du monoxyde d'azote (Centeno Báez, 2015)

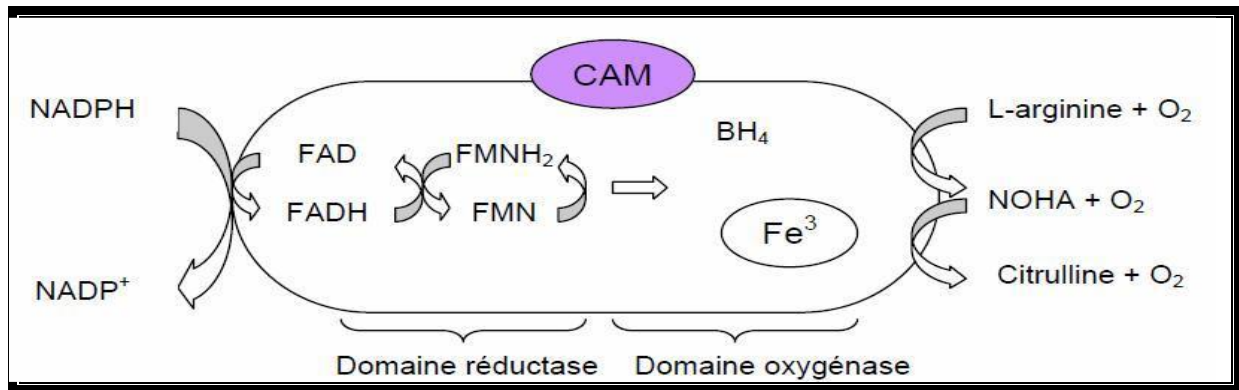


Figure 03 : Fonctionnement général de NOS (Blibek, 2009)

D. Les isoformes de NOS

Il existe 3 isoformes de la NOS chez les mammifères ; une isoforme neuronale (nNOS), une endothéliale (eNOS) et une isoforme inducible (iNOS) présente dans les macrophages (Tableau 02).

- La NOS endothéliale (eNOS) qui est constitutive et impliquée dans la régulation de l'homéostasie vasculaire. Le NO• produit active les guanylatecyclases des cellules cibles, le GMPc formé agit comme second messenger sur des kinases, phosphatases et canaux ioniques en favorisant le relâchement des muscles lisses, la vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'adhésion leucocytaire, et en modulant l'activité des mastocytes.

- La NOS neuronale (nNOS) qui est constitutive. Le NO• joue le rôle de neurotransmetteur, et joue également un rôle dans la relaxation des muscles lisses du tractus gastro-intestinal, respiratoire et génito-urinaire.

- La NOS inducible (iNOS) qui est induite lors de l'inflammation et génère de grandes quantités de NO•. Le NO• produit intervient principalement dans la réaction inflammatoire, l'immunité non spécifique et au cours des processus de réparation tissulaire. L'expression de l'iNOS est induite par des produits bactériens tels que le lipopolysaccharide (LPS) ou les cytokines proinflammatoires (TNF α , IFN γ , IL-6 et IL-1 β). Tout facteur susceptible d'activer NF- κ B entraîne l'expression de l'iNOS. Le NO• est un radical libre qui participe à la plupart des grandes fonctions physiologiques de l'organisme. Il est produit par les macrophages, les cellules

endothéliales, et certains neurones cérébraux et intervient dans le maintien du tonus vasculaire, de la neurotransmission, de la fonction rénale, et dans le système immunitaire non spécifique. Il a des effets protecteurs vis-à-vis du stress oxydant en limitant la peroxydation lipidique et a une activité anti-inflammatoire par limitation du recrutement leucocytaire, et modulation de la toxicité du TNF α , et du LPS. C'est une molécule clé de la signalisation cellulaire (transduction, transcription, respiration mitochondriale) (**Bony, 2010**).

Mais dans certaines conditions pathologiques, il exerce une activité pro-inflammatoire qui est due à la surexpression de l'iNOS ce qui lui confère un rôle ambigu. Dont la superproduction de NO• provoque l'apparition des différentes pathologies parmi lesquelles le diabète. Il intervient dans le stress oxydant par formation de peroxynitrites qui vont endommager les protéines (nitrotyrosine), les lipides et l'ADN. Le NO• peut aussi se combiner aux radicaux organiques pour former des composés moins puissants. Le NO• inhibe la respiration mitochondriale et contribue au maintien de l'homéostasie par régulation des processus apoptotiques. Le NO• joue également un rôle de messager inter et intracellulaire au niveau de la transduction et de la transcription du signal (NF- κ B, AP-1, p53) (**Bony, 2010**).

Tableau 02 : Caractéristiques des différents types de NO synthase humaine (**Denis *et al.*, 2003**)

	nNOS ou NOS-I	iNOS ou NOS-II	eNOS ou NOS-III
Type	Constitutive	Inductible par les cytokines et/ou les endotoxines et constitutive	Constitutive
Localisation cellulaire	Cytosolique	Cytosolique	Cytosolique Membranaire Mitochondriale
Masse Moléculaire en kDa	155	130	140
Localisation du gène humain	Chromosome 12	Chromosome 17	Chromosome 7
Activation	Augmentation de la [Ca ²⁺]	Expression stimulée par cytokines et/ou endotoxines	Augmentation de la [Ca ²⁺]
Inhibition de l'activité	L-NAME	Aminoguanidines et amidines	L-NAME
Composition (en acides aminés)	1434	1153	1294

E. La structure de NOS

La structure enzymatique de NOS consiste en un domaine C-terminal réductase et un domaine N-terminal oxygénase (**Berger, 2019**).

Ces deux domaines sont liés par un domaine de liaison à la calmoduline (CaM). D'autres cofacteurs sont nécessaires pour assurer le fonctionnement des NOS tels que la flavine mononucléotide (FMN), la flavine adénine dinucléotide (FAD), la tétrahydrobioptérine (BH₄) et un groupement hème (**Berger, 2019**).

L'activité de NOS constitutives (nNOS et eNOS) est fortement dépendante de la fixation de Ca²⁺ à la calmoduline. Ces deux NOS permettent une libération de NO en faibles quantités et de courte durée pour une fonction de signalisation. La iNOS est capable de lier la calmoduline en absence de calcium, ce qui induit une production de NO plus importante et de manière prolongée. Cette activité importante est souvent liée à des mécanismes de réponse immunitaire ou le NO joue un rôle toxique. D'autres sources de production de NO existent au niveau animal: par oxydation de l'hydroxylamine ou encore, dans certaines conditions, de façon non-enzymatique par réduction chimique du nitrite dans un environnement acide (Figure 04) (**Berger, 2019**).

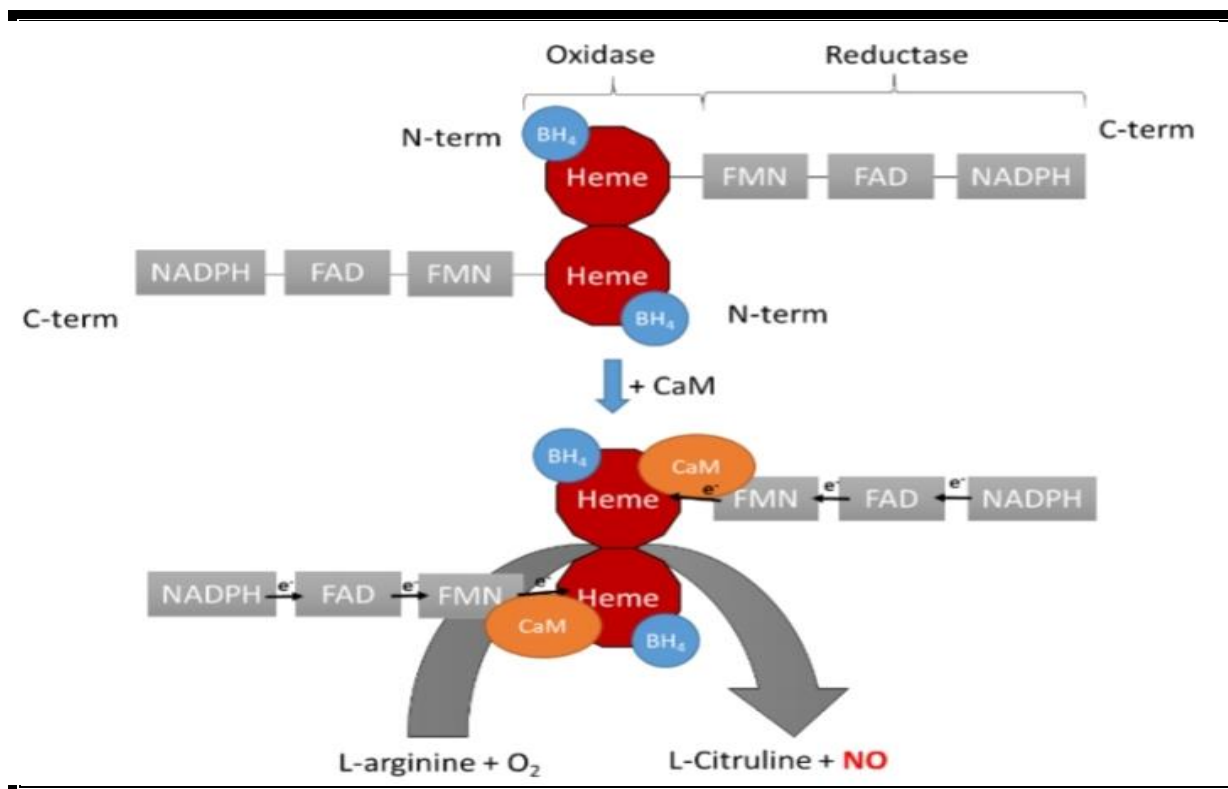


Figure 04 : Structure de la NOS et biosynthèse du NO (Berger, 2019)

F. La toxicité du NO

Au cours d'une inflammation et au forte concentration, le NO produit par iNOS possède une activité cytotoxique (Boyer, 2011), Les cytokines générées par les cellules Th1 induisent la production de NO. Ses effets cytotoxiques fournissent une immunité non spécifique contre les agents infectieux. Le NO joue un rôle important dans la régulation de l'initiation et du développement de la réponse inflammatoire. Sa surproduction est étroitement liée à celle des cytokines proinflammatoires (IL-1, TNF- α et IFN- γ) (Messaoudene, 2013).

Lorsque la réponse inflammatoire est adaptée à une infection, l'expression de la NOS2 est bénéfique et si par contre cette expression est associée à une exacerbation inflammatoire, elle est délétère et constitue un danger (Messaoudene, 2013).

Elle peut entraîner des effets délétères tels que l'inhibition des métabolites intermédiaires, l'apoptose et la production d'un radical oxydant-peroxynitrite-produit de réaction du NO avec l'anion superoxyde (**Blibek, 2009**).

G. Réactivité chimique du NO

Le NO peut réagir avec plusieurs molécules. L'une de ses réactions les plus importantes est sa capacité d'interagir avec l'oxygène moléculaire ou ses dérivés (tels que l'anion superoxyde O_2^-). Les produits de ses réactions sont des molécules azotées très réactives et très hétérogènes telles que le peroxynitrite $ONOO^-$ ou le dioxyde d'azote NO_2 qui induisent l'oxydation des lipides (peroxydation), des protéines et des acides nucléiques, ce qui résulterait en l'altération de l'ADN, l'apoptose et la nécrose cellulaire. Cette cytotoxicité serait à l'origine de l'évolution d'un certain nombre de pathologies (**Zidi, 2018**).

G. a. Réaction avec l' O_2

Dans le cas d'une interaction avec l'oxygène (O_2), le NO est capable de former rapidement le dioxyde d'azote (NO_2). Cette molécule a un pouvoir oxydant et est capable de rapidement capter un électron pour former du nitrite (NO_2^-). Le NO peut aussi interagir avec l'anion superoxyde (O_2^-). Dans ce cas, la molécule formée est le peroxynitrite ($ONOO^-$) (**Geoffrey, 2017**).

G. b. Réaction du NO Avec l' $O_2^{\cdot-}$

La réaction du NO avec l' $O_2^{\cdot-}$ génère un dérivé très réactif qui cause de nombreux dommages intracellulaires, le peroxynitrite ($ONOO^-$) (**Le goffe, 2012**).

La réaction entre le NO et l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) forme $ONOO^-$, molécule réactive pouvant être à l'origine de nitration (addition d'un groupement NO_2) et d'oxydation des protéines, lipides et nucléotides (**Tadie, 2010**).

La réaction entre le NO et l'anion superoxyde est extrêmement rapide, favorisée par la présence en concentration suffisante et équivalente de NO et d'oxygène. Les sources de superoxyde sont essentiellement la mitochondrie et les cellules immunitaires (macrophages et lignées granuleuses) (**Tadie, 2010**).

Une formation accrue de peroxynitrite entraîne une nitration des protéines, une inhibition de la respiration mitochondriale, une altération de l'ADN, une apoptose et une nécrose cellulaire, entraînant des lésions cellulaires et tissulaires. En effet, la nitration des protéines et des enzymes entraîne une modification de leur activité catalytique, de leur capacité d'agir comme signal cellulaire ainsi qu'une modification structurelle du cytosquelette (**Tadie, 2010**).

1. 4. Toxicité des nitrites

Les limites réglementaires sont fixées en fonction de la dose journalière admissible (DJA) qui est la quantité de substances qu'une personne peut ingérer tous les jours, sans danger pour sa santé. Exprimée en mg/kg de poids corporel. C'est un indicateur objectif de la limite d'absorption d'une substance toxique. La DJA des nitrates est de 5 mg/kg. Celle des nitrites est de 0.2 mg/kg (**Dariz & Guillard, 1999**).

Le nitrite est très toxique (**Julie, 2009**), et son toxicité est due à son capacité de former la méthémoglobine et les composés N-nitrosés(NOC) (**Chébékoué, 2008**). Ces derniers engendrés après réaction du nitrite avec les amines secondaires (Figure 05) (**Dariz & Guillard, 1999**).

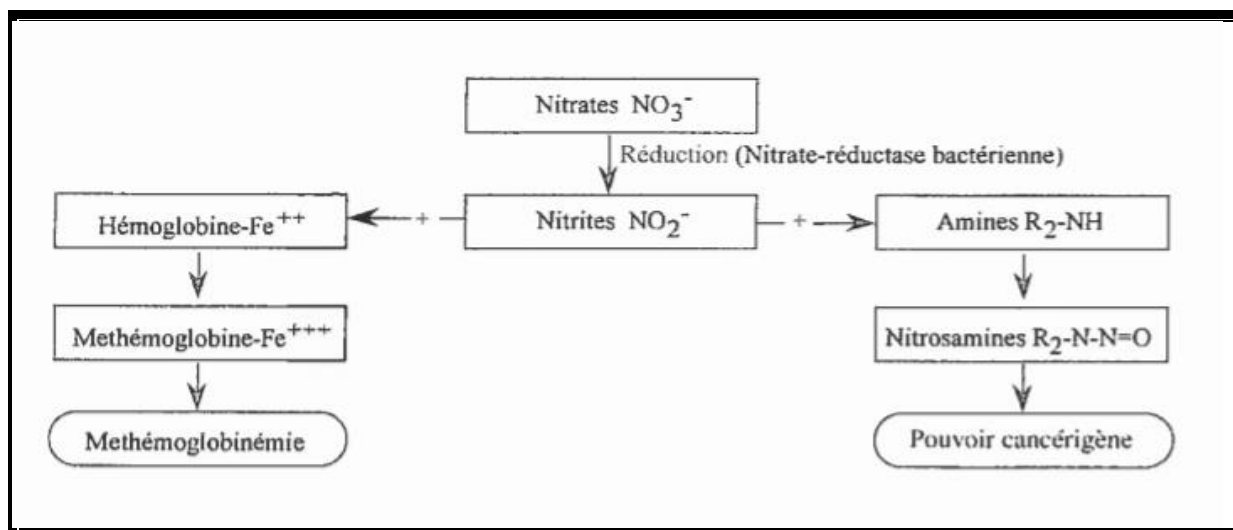


Figure 05 : Relation entre nitrates, nitrites et risque pour la santé (Dariz & Guillard, 1999)

1. 4. 1. La méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie est causée par la capacité réduite du sang à transporter l'oxygène dans l'ensemble de l'organisme. Le nitrite ingéré est absorbé dans le système sanguin et réagit avec l'hémoglobine dans les érythrocytes pour former la méthémoglobine. Cette molécule résulte de l'oxydation du fer (Fe^{2+}) contenu dans la molécule d'hémoglobine en fer (Fe^{3+}), ce qui rend inopérant le transport de l'oxygène vers les tissus par l'hémoglobine (Julie, 2009).

1. 4. 2. Les composés N-nitrosés

A. Définition

De l'interaction d'un composé aminé avec un agent nitrosant, comme les nitrites, résulte la formation de composés N-nitrosés, les nitrosamines et nitrosamides. Ces nitrosamines sont des composés volatiles ou non (Hallé, 2002).

La nitrosation des composés aminés peut se produire soit directement au sein des aliments, soit dans le tube digestif, (ou dans des zones inflammatoires) (Hallé, 2002).

B. Origine et propriétés physico-chimiques

Les composés N-nitrosés constituent une très grande famille de substances dont l'une des caractéristiques est la présence d'un groupement nitro (-N=O) lié à un atome d'azote contenu dans la substance. Ils proviennent essentiellement de l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de certaines substances nitrosables (amines et amides) par les oxydes d'azote (NO_x). On parle alors de réaction de nitrosation (**Chébékoué, 2008**).

Sur le plan structurel, il existe deux groupes principaux de NOC dont la structure générale est : (R1, R2)-N-N=O. Dans le premier groupe qui est celui des N-nitrosamines (= nitrosamines), les radicaux R1 et R2 peuvent être soit des groupements alkyls, soit des groupements aryles, lesquels peuvent être identiques (diakyl, diaryl), ou différents. Dans le second groupe des N-nitrosamides (= nitrosamides) l'un des radicaux R1 ou R2 est un groupement alkyl ou aryle et l'autre un groupement acyle (**Chébékoué, 2008**).

Les propriétés physiques des NOC varient beaucoup en fonction de leurs groupements. Typiquement les nitrosamines peuvent être liquides, lipidiques ou volatiles. Ce sont des composés qui en général sont chimiquement stables (même dans les conditions physiologiques) et se décomposent lentement à la lumière ou en solutions aqueuses acides (**Chébékoué, 2008**).

C'est le cas contraire pour les nitrosamides qui sont très instables dans les solvants aqueux, en milieu neutre et basique, et même au pH physiologique. Ce sont des substances thermodynamiquement instables qui se décomposent à des températures de plus de 100°C, sous la lumière normale et la lumière UV. Elles se transforment en intermédiaires réactifs (alkylant) par décomposition non enzymatique (**Chébékoué, 2008**).

On pourrait aussi catégoriser les NOC en NOC préformés (ou exogènes) et NOC endogènes. Ces derniers proviendraient principalement de la nitrosation de substances nitrosables dans l'organisme dont l'estomac en est le site majeur. Ainsi, après que les nitrites entrent dans l'estomac via le mélange salivaire, deux issues possibles existent. D'une part, ils peuvent être

absorbés dans la circulation sanguine d'où ils induiront la formation de méthémoglobine. D'autre part, en présence de substances nitrosables, ils pourront induire dans le milieu acide de l'estomac la formation de NOC endogènes (ENOC) (Chébékoué, 2008).

Par ailleurs, la réaction de nitrosation peut aussi avoir lieu hors de l'organisme et les NOC qui en sont issus sont dits « préformés ». Le nitrite et les NOx peuvent aussi réagir avec les amines et les amides dans les solvants inorganiques ou les lipides dans lesquels ils sont solubles pour former les NOC (Chébékoué, 2008).

C. Toxicité et cancérogénicité

Les nitrosamines quant à elles, exercent leur pouvoir cancérigène suite à une activation métabolique prônée par les Oxydases à Fonction Mixte (MFO) microsomales. Leur action se fait donc essentiellement via la formation d'intermédiaires réactifs qui agissent avec les groupes nucléophiles des macromolécules cellulaires (DNA, RNA et protéines) (Chébékoué, 2008).

De façon générale, l'effet cancérigène des nitrosamines est organo-spécifique. En plus de cette spécificité, le site d'action des nitrosamines est grandement influencé par la structure chimique de ses radicaux : la longueur de la chaîne alkyl par exemple (Chébékoué, 2008).

Les nitrosamides, cancérigènes puissants, sont des agents alkylants directs qui agissent directement sur leur site de formation ou d'application. C'est pourquoi elles sont capables de former des adduits avec l'ADN sur leur site de formation (Chébékoué, 2008).

Tableau 03 : Effets néfastes potentiels ou avérés des nitrates et nitrites et recommandations aux consommateurs (Adeinat, 2018)

LES NITRATES ET LES NITRITES
Autorisés dans :
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrites : charcuteries et produits à base de viande... • Nitrates : fromages, charcuteries, poissons préparés et produits à base de viande... <p>Les nitrates peuvent être retrouvés naturellement dans certains légumes à concentration plus élevées dans les légumes feuilles (épinards, laitue, feuilles de céleri, feuilles de betterave...). Ils jouent un rôle dans les processus de fermentation du fromage pour empêcher le gonflement</p>
Effets néfastes potentiels ou avérés :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Formation de nitrosamines pour lesquelles l'induction de lésions cancéreuses chez l'Homme et l'animal est avérée dans l'estomac, l'œsophage et le nasopharynx mais incertaine dans la vessie, le col de l'utérus et le cerveau. ➤ Formation de méthémoglobine par oxydation du fer de l'hémoglobine, constituant une entrave aux échanges respiratoires dans le corps humain.
Recommandations :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réduction de la consommation des aliments riches en nitrates et surtout en nitrites. ➤ Limiter la consommation de charcuterie à 25 g/j. ➤ Vigilance face à la consommation chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants + surconsommation chez les adultes. <p>Limiter les apports en nitrites (additifs) et nitrates alimentaires (additifs + légumes feuilles) chez les nourrissons et jeunes enfants (1 à 3 ans), en particulier dans un contexte d'affection gastro-intestinale associé à une déshydratation, pouvant potentiellement induire le « syndrome du bébé bleu ».</p>



*CHAPITRE 2 : ETUDE
DES REINS*

1. Les reins

Le rein est un organe pair, appartient à l'appareil urinaire qui comprend également la vessie, les uretères reliant la vessie aux reins et l'urètre reliant la vessie à l'extérieur (Figure 06). Son rôle est important puisqu'il sert de filtre qui sépare les déchets circulant dans le sang et les élimine en produisant l'urine (Gaudelot, 2017).



Figure 06: Localisation des reins dans le système urinaire (Gaudelot, 2017)

1. 1. Définition

Le rein humain est un organe très important du corps. Il a de nombreuses fonctions importantes à l'intérieur du corps humain, parmi tous les travaux, la filtration du sang et La formation d'urine sont les principales fonctions importantes. Le rein forme le système urinaire

et il est également connu comme le principal organe excréteur du corps humain (Pallabi, 2018). Les reins filtrent environ 180 litres de sang par jour pour produire 1,5 à 2 litres d'urine et sont donc les organes essentiels à la régulation et au contrôle de la composition interne de l'organisme (Muller, 2002).

1.2. Organisation générale du rein

Chacun des deux reins est relié à la circulation sanguine par une artère rénale et une veine rénale. Le parenchyme rénal, entouré d'une "capsule" fibreuse en périphérie du rein, est subdivisé en une zone extérieure dite "corticale" (ou "Cortex") et en une zone interne dite «médullaire» (ou "Médulla"). Ce parenchyme est organisé en lobes séparés par des veines et des artères interlobaires définissant des "colonnes de Bertin". Entre les zones corticales et médullaires, ces vaisseaux se subdivisent en artérioles et veines interlobulaires. La zone médullaire d'un lobe forme une "pyramide de Malpighi", se terminant par une "papille" «qui abouche dans un "calice", point de départ des voies urinaires. Au centre du rein, les calices fusionnent en un "bassinnet" recueillant l'urine, lui-même relié à l'"uretère" (Figure 07) (Bignon, 2017).

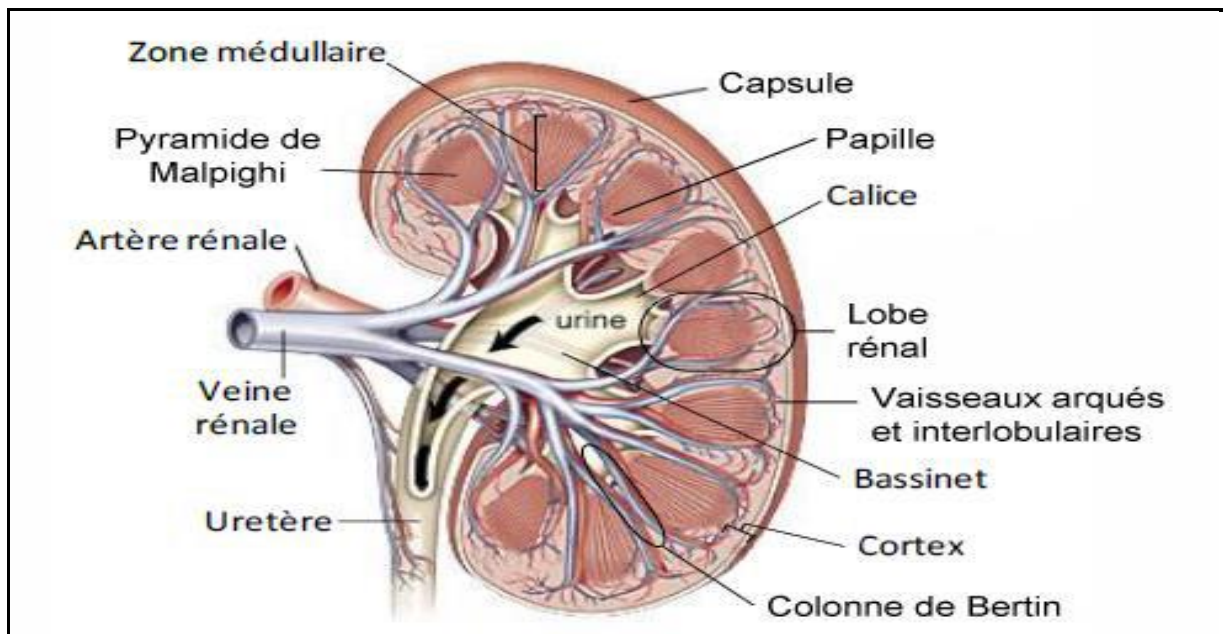


Figure 07: Schéma d'une coupe longitudinale de rein (Bignon, 2017)

1. 3. Anatomie fonctionnelle des reins

1. 3. 1. Anatomie macroscopique

A. Anatomie externe

Les reins humains sont deux organes de couleur brun rougeâtre, en forme de haricot, d'environ 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Ils pèsent à peu près 150 grammes chacun chez l'adulte. Ils sont situés immédiatement sous le diaphragme, de chaque côté de la colonne vertébrale (**Kévin, 2014**). Ils sont présents à gauche et à droite de la moelle épinière (colonne vertébrale) (**Pallabi, 2018**).

Le rein droit est légèrement plus bas que le gauche en raison de la présence du foie dans l'abdomen supérieur droit (**Gwinnutt, M. J, 2012**).

Le pôle supérieur du rein gauche se trouve au niveau de la 12^e vertèbre thoracique et son pôle inférieur à la 3^e vertèbre lombaire. Le pôle supérieur du rein droit se trouve au niveau de la 1^{ère} vertèbre lombaire et son pôle inférieur au bas de la 3^e vertèbre lombaire (**Wood & greenwell, 2010**).

Les reins sont enveloppés d'une capsule fibreuse résistante qui leur donne un aspect brillant. Ils sont entourés de tissu adipeux (**Kévin, 2014**).

B. Anatomie interne

Une coupe sagittale d'un rein montre, sous la capsule conjonctive, deux couches de tissu: une partie périphérique située sous la capsule fibreuse, appelée zone corticale ou cortex, d'aspect granuleux, et une partie plus profonde appelée zone médullaire ou médulla, constituée d'une douzaine de formations tissulaires en forme de cônes, d'aspect strié, appelées pyramides de Malpighi. Leurs pointes hilaires sont percées de pores urinifères formant la papille aboutissant dans un calice. Ces pores permettent à l'urine de se déverser dans le bassinnet, entonnoir collecteur d'urine, qui communique directement avec l'uretère. La base périphérique de chaque pyramide de Malpighi est surmontée de fins prolongements appelés pyramides de

Ferrein (on en compte environ 500 par rein). Les pyramides de Malpighi sont séparées les unes des autres par les colonnes de Bertin (Figure 08) (Kévin, 2014).

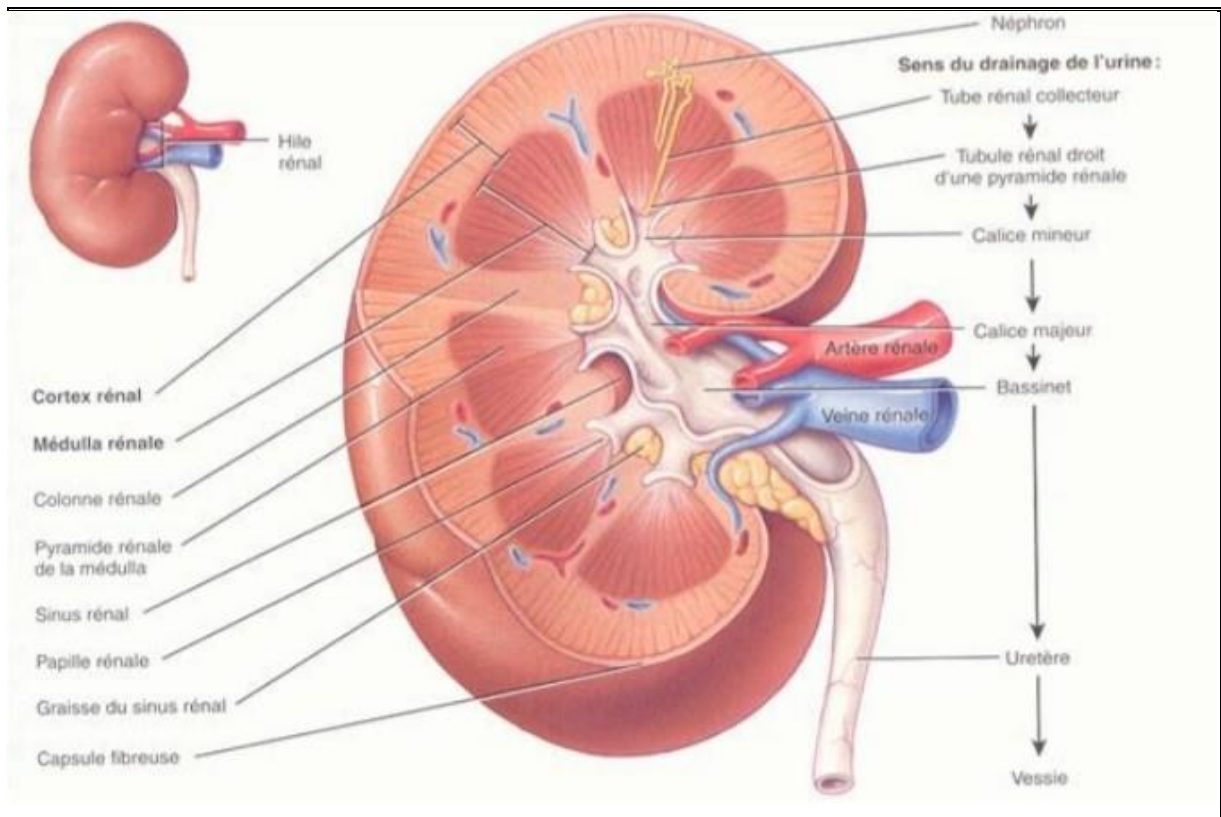


Figure 08: Coupe sagittale d'un rein avec ses deux couches de tissus : la partie périphérique est le cortex et la partie profonde est la médulla (Kévin, 2014)

1. 3. 2. Anatomie microscopique: les néphrons

Les deux couches de tissu d'un rein sont formées par l'arrangement organisé de tubules microscopiques appelés néphrons. Un néphron mesure environ 300 µm de long et constitue l'unité structurale et fonctionnelle du rein. On compte plus d'un million de néphrons par rein, tous capables de former de l'urine, unis par un tissu intermédiaire où cheminent vaisseaux et nerfs. Le rein est incapable de régénérer de nouveaux néphrons et leur nombre diminue avec le vieillissement ou les maladies rénales (Kévin, 2014).

Les néphrons ont tous la même structure de base, mais, suivant leur position dans le rein, on en distingue deux types : les néphrons corticaux (environ 80%) qui sont situés presque entièrement dans le cortex, et les néphrons juxtamédullaires (20%) qui pénètrent profondément dans la médulla où le tissu interstitiel est plus abondant (**Kévin, 2014**).

Les néphrons corticaux, à glomérules superficiels, sont caractérisés par de courtes boucles de Henlé; et les néphrons juxtamédullaires par de longues boucles de Henlé descendant vers la papille. De plus, l'apport vasculaire des néphrons corticaux diffère de celui des néphrons juxtamédullaires (**Atherton, J. C, 1972**). Il comprend de nombreux capillaires sanguins ayant un rôle important dans les échanges sanguins et urinaires. Chaque néphron est formé de plusieurs segments mis bout à bout, commençant par le corpuscule rénal, suivi par les différents tubules rénaux, chacun ayant une fonction particulière et étant associé à des vaisseaux sanguins spécialisés (**Kévin, 2014**).

A. Structure de néphron

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il permet la formation d'urine. Un néphron est constitué d'un glomérule et d'un tube rénal (**Nguyen, 2009**).

Les néphrons sont entourés de tissu interstitiel où cheminent vaisseaux et nerfs et sont Chacun composés d'un glomérule, d'un tube proximal avec un tube contourné (TCP) puis un Tube droit, un tube intermédiaire (portion fine, branche fine descendante, et ascendante de l'anse de Henlé), un tube distal avec un tube droit (pars recta, branche large ascendante de l'anse de Henlé), puis la macula densa et un tube contourné (pars convoluta), qui se jette dans Le système des canaux collecteurs (Figure 09) (**Normand, 2019**).

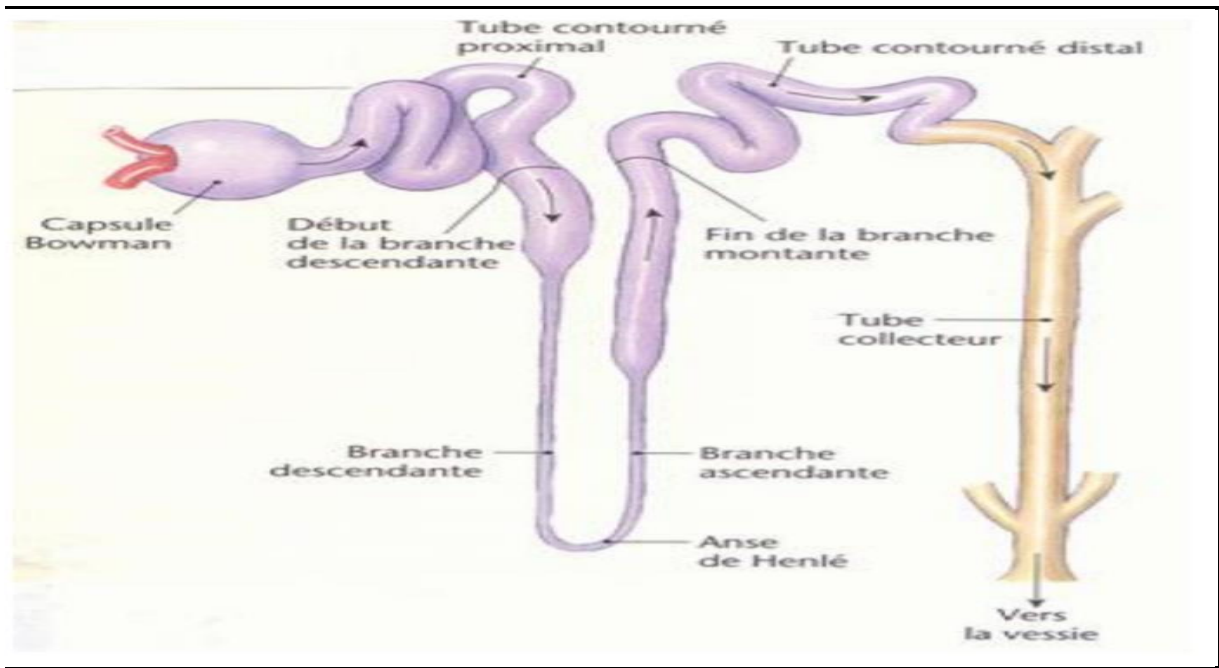


Figure 09: Les différentes parties d'un néphron : le corpuscule rénal et les différents tubules
(Kévin, 2014)

1. 4. Vascularisation du rein

1. 4. 1. La vascularisation artérielle

Les deux artères rénales ont pour origine la face latérale de l'aorte. L'artère rénale droite est la plus longue mesurant 7cm de longueur et 7mm de diamètre elle chemine derrière la veine cave inférieure et la veine rénale droite et elle est oblique en bas et en dedans, l'artère rénale gauche est plus courte mesurant 5cm de longueur et 7mm de diamètre, elle se trouve derrière la veine rénale gauche, le corps du pancréas et les vaisseaux spléniques (Ouassil, 2017).

A l'intérieure du parenchyme rénale la distribution artérielle est de type terminal chaque artère rénale se divise au hile en deux branches terminales principales un rameau antérieur dit pré-pyélique qui donne des branches qui vascularisent la partie ventrale du rein et un rameau Postérieur dit rétro pyélique qui donne des branches qui vascularisent la partie dorsale du rein. Enfin les collatérales de l'artère rénale sont :

L'artère surrénalienne inférieure.

L'artère urétérique supérieure (Figure 10) (Ouassil, 2017).

1. 4. 2. La vascularisation veineuse

La veine rénale provient de la réunion des troncs pré-pyélique et rétro pyélique au niveau du bord médial du sinus rénal et en avant des artères rénales. La veine rénale droite est courte mesurant 3cm de longueur et horizontale. La veine rénale gauche est plus longue mesurant 7cm de longueur passe en avant de l'aorte juste distalement à l'artère mésentérique supérieure, avant de se jeter dans la veine cave inférieure (Figure 10) (Ouassil, 2017).

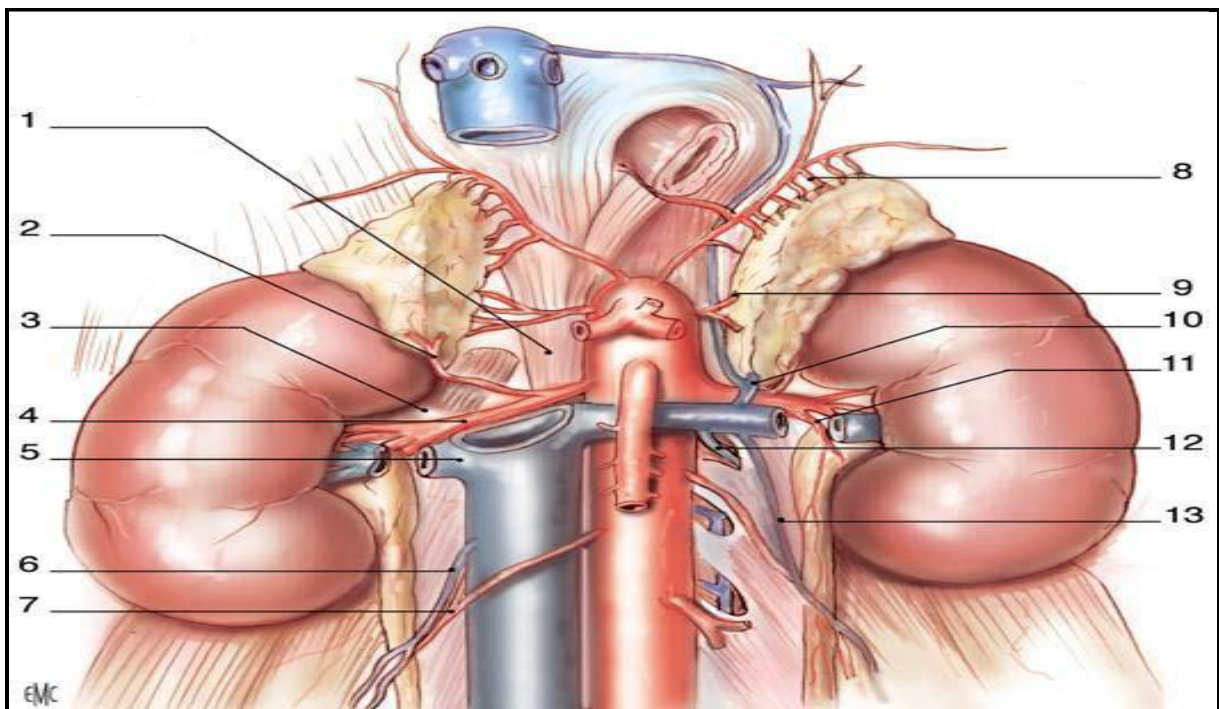


Figure 10: Vue de face montrant la vascularisation rénale (Ouassil, 2017)

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 1. Pilier droit du diaphragme. | 2. Artère surrénale inférieure droite. |
| 3. Muscle grand psoas. | 4. Artère rénale droite. |
| 5. Veine rénale droite. | 6. Veine gonadique droite. |
| 7. Artère gonadique droite. | 8. Artère surrénale supérieure gauche. |
| 9. Artère surrénale moyenne gauche. | 10. Veine surrénale inférieure gauche. |
| 11. Rameau urétéral. | 12. Arc réno-azygo-lombaire. |
| 13. Veine gonadique gauche. | |

1. 5. Vascularisation rénale et circulation

La vascularisation du rein est assurée par l'artère rénale qui entre par le hile et se divise successivement en petites artères : les artères interlobaires, disposées dans les colonnes de Bertin, montent jusqu'aux pyramides où elles se courbent (d'où leur appellation alors d'artères arciformes ou arquées) ; ces artères donnent naissance aux artères interlobulaires (ou radiales ou corticales) disposées entre les pyramides de Ferrein ; de chacune de ces artères naissent les artérioles afférentes cheminant entre les pyramides de Malpighi, chacune d'entre elles étant destinée à apporter le sang à un néphron. Le réseau vasculaire forme alors un système porte : le sang s'écoule de l'artériole afférente dans un réseau de capillaires au niveau du glomérule. Ces capillaires se rejoignent et aboutissent à l'artériole efférente par laquelle le sang quitte le glomérule ; l'artériole efférente se divise très vite en un autre réseau de capillaires qualifiés de péri-tubulaires car ils entourent le tubule. Le sang des capillaires passera de même successivement dans des veines interlobulaires, puis des veines arquées, des veines interlobaires, pour aboutir à la veine rénale par laquelle le sang quitte le rein (Figure 11) (Kévin, 2014).

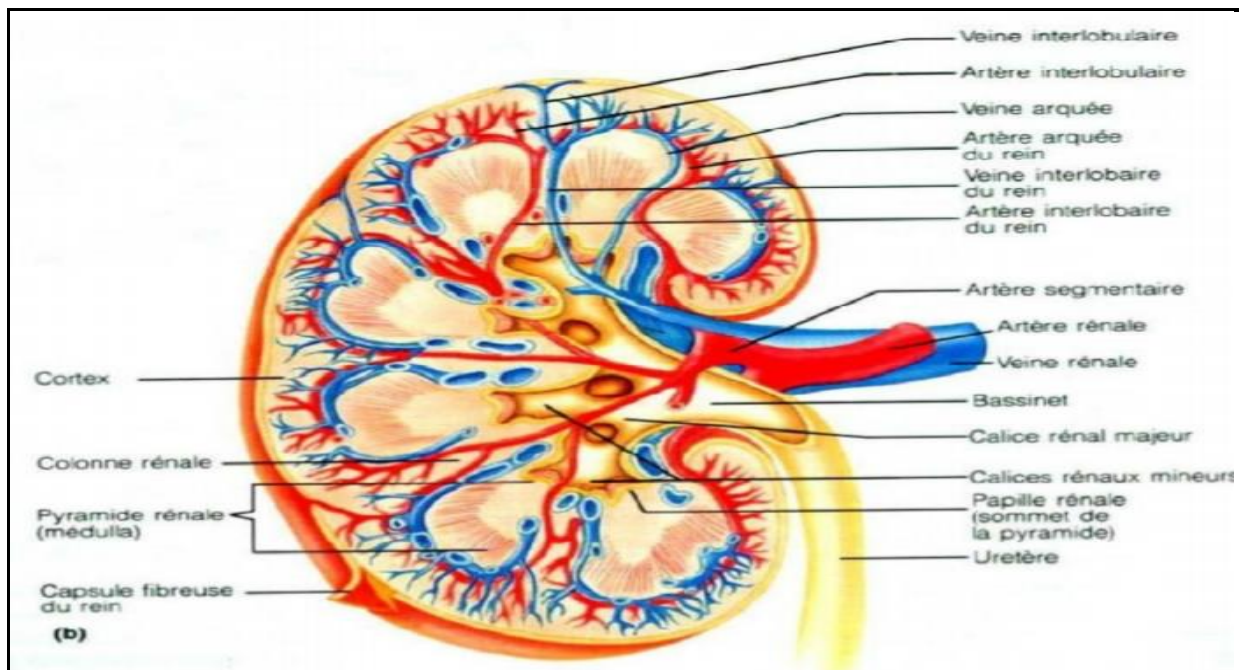


Figure 11: Vascularisation et circulation rénale (Ben khalil, 2013)

1. 6. Physiologie rénale

Si l'on se réfère à l'appareil urinaire, le rôle le plus connu des deux reins consiste en la production de l'urine. Les bassinets et les uretères la drainent vers la vessie, où elle s'accumule jusqu'à son évacuation par l'urètre. Ce ne sont donc que des éléments évacuateurs. Le rein n'exerce pas uniquement une fonction d'épuration et d'excrétion. Il s'agit également d'un organe régulateur qui assure un équilibre acido-basique (pH) du sang. Enfin, il possède une fonction endocrine qui joue un rôle considérable dans la régulation des métabolismes de l'organisme (**Rabiller, 2013**).

1. 6. 1. Les fonctions d'épuration et d'excrétion

Chaque jour, les reins transforment plus de 150 litres de plasma en environ 1 à 1,8 litres de liquide hautement concentré et spécialisé : l'urine. Ils excrètent donc dans l'urine les déchets métaboliques et les ions en excès, et renvoient dans le sang les substances nécessaires dans les bonnes proportions. Bien que les poumons et la peau concourent aussi à l'excrétion, l'élimination des déchets azotés, des toxines et des médicaments relève principalement des reins. La formation de l'urine est le résultat de trois processus : la filtration glomérulaire, la résorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (**Rabiller, 2013**).

a. La filtration glomérulaire

La filtration du plasma au niveau du glomérule est la première étape de l'élaboration de l'urine (**Atherton, J. C, 1972**).

L'étape de filtration se passe au niveau du glomérule qui agit comme un filtre. Il s'agit d'un processus passif et non sélectif. Le filtrat formé est essentiellement du plasma sanguin dépourvu de protéines plasmatiques. Les protéines et les globules sanguins sont normalement trop gros pour passer à travers la membrane de filtration constituée de l'endothélium du capillaire glomérulaire, de la membrane basale et du feuillet viscéral de la capsule glomérulaire ; la présence de protéines ou de globules sanguins dans l'urine traduit généralement une atteinte de la membrane de filtration. On appelle débit de filtration glomérulaire (DFG), le volume de

liquide filtré par le rein par unité de temps. Cette mesure sert notamment à quantifier l'activité du rein et est utilisée pour diagnostiquer une anomalie de la fonction rénale. Le DGF est estimé en mL/min. Chez un patient sain, il est normalement compris entre 90 et 140 mL/min. Il diminue avec l'âge (**Rabiller, 2013**).

b. La résorption tubulaire

Il est bien établi qu'une très grande fraction du filtrat glomérulaire (60 à 80%) est réabsorbée le long des tubules proximaux (**Atherton, J. C, 1972**).

Outre les déchets et les ions en excès qui doivent être éliminés du sang, le filtrat contient un grand nombre de substances utiles (notamment de l'eau, du glucose, des acides aminés et des ions) qui doivent être réabsorbés et renvoyés dans le sang. La réabsorption tubulaire débute aussitôt que le filtrat pénètre dans les tubules contournés proximaux. Les cellules tubulaires sont des « transporteurs » : elles extraient du filtrat les substances indispensables et les font diffuser, dans l'espace extracellulaire où le sang des capillaires péri-tubulaires les absorbe. Il se produit une réabsorption passive (par exemple, l'eau par osmose), bien que la réabsorption de la plupart des substances se fasse par des mécanismes de transport actif, lesquels sont très sélectifs et utilisent des transporteurs membranaires (pompes (ex : pompe Na^+/K^+ ATPase) et co-transporteurs (ex : co-transporteur $\text{Na}^+/\text{glucose}$). Les transporteurs sont nombreux pour les substances qui doivent être réabsorbées, mais rares ou inexistants pour les substances inutiles à l'organisme. C'est pourquoi certaines substances essentielles (comme le glucose et les acides aminés) sont en général entièrement réabsorbées du filtrat. A l'opposé, certains déchets azotés sont faiblement réabsorbés ou ne le sont pas du tout. C'est le cas de l'urée (**Rabiller, 2013**).

c. La sécrétion tubulaire

Il s'agit en quelque sorte de « l'inverse » de la réabsorption. Des substances telles que les ions H^+ (hydrogène), les ions K^+ (potassium) et la créatinine diffusent des capillaires tubulaires vers le filtrat en traversant les cellules tubulaires ou diffusent directement des cellules tubulaires au filtrat pour être éliminées dans l'urine. Ce processus semble important dans l'élimination des substances qui ne se trouvent pas déjà dans le filtrat (comme certains médicaments et certaines

toxines) ou dans la régulation du pH sanguin. L'urine est composée principalement de déchets azotés et de substances inutiles pour l'organisme (**Rabiller, 2013**).

1. 6. 2. Les fonctions de régulation

1. 6. 2. 1. La régulation acide-base

Le plus important système tampon contrôlant l'équilibre acide-base est le couple bicarbonate acide carbonique. Il permet de maintenir un pH vers 7,40. Le rein agit en parallèle avec le poumon pour réguler le pH ; le rein régule le taux de bicarbonate et les poumons régulent la pression artérielle en acide carbonique. Ces deux facteurs sont liés par la relation :

$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow CO_2 + H_2O$. Le rein agit principalement en sécrétant les ions H^+ et en réabsorbant les ions bicarbonates (**Jaillet, 2017**).

1. 6. 3. Les fonctions endocrines

a. L'érythropoïèse

Le rein synthétise l'érythropoïétine (EPO) permettant de maintenir un taux d'hémoglobine stable dans l'organisme. L'érythropoïèse est dépendante de l'oxygénation car elle est sécrétée en réponse à une hypoxie cellulaire afin de stimuler la production des globules rouges par la moelle osseuse (**Jaillet, 2017**).

b. Le métabolisme phosphocalcique

L'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement les intestins, les os, les parathyroïdes et le rein. L'absorption du calcium et du phosphore dépend entre autres de l'action de la vitamine D active. Environ 20 % du calcium ingéré est effectivement absorbé puis excrété par le rein. Leurs concentrations plasmatiques sont soumises à une régulation fine asservie alors que la quantité plasmatique totale est infime comparativement au stock osseux. La régulation de leur concentration dépend de la parathormone (PTH), de la vitamine D active ou calcitriol. La sécrétion de PTH est stimulée par la diminution de la concentration plasmatique de calcium par l'intermédiaire d'un récepteur sensible au calcium (CaSR). La PTH circulante

va alors stimuler la production de calcitriol par le rein et augmenter la réabsorption rénale de calcium (**Gueutin et al., 2011**).

1. 6. 4. Fonction métabolique

Avec le foie, les reins sont les seuls organes capables de néoglucogénèse. En cas de Jeûne prolongé, le rein peut assurer jusqu'à 50 % de la néoglucogénèse (**Ben khailil, 2013**).

2. Les pathologies rénales

Le nitrite est un composé très toxique (**Julie, 2009**), et son toxicité est due à son capacité de former les composés N-nitrosés (nitrosamines et nitrosamides) (**Chébékoué, 2008**), engendrés après réaction de nitrosation des amines secondaires par le nitrite (**Dariz & Guillard, 1999**). L'effet cancérigène des nitrosamines est organo-spécifique et Leur action se fait donc essentiellement via la formation d'intermédiaires réactifs qui agissent avec les groupes nucléophiles des macromolécules cellulaires (DNA, RNA et protéines) (**Chébékoué, 2008**). Ce qui conduit à l'apparition des plusieurs pathologies parmi lesquelles les pathologies rénales chroniques.

Les pathologies rénales chroniques, ou néphropathies chroniques, peuvent toucher indifféremment les trois compartiments : glomérulaire, vasculaire et tubulo-interstitiel. Les atteintes rénales sont nombreuses et peuvent avoir pour origine des causes métaboliques et toxiques (**Julie, 2009**).

2. 1. Atteintes rénales d'origine métabolique

Le diabète est devenu une des causes principales d'insuffisance rénale terminale. On considère que 15 à 30% des patients diabétiques développent des atteintes rénales après 10 à 15 ans de diabète. Le lien entre diabète et néphropathie diabétique est l'hyperglycémie chronique. En effet, le glucose peut interagir avec les protéines et cette glycosylation aboutit à la formation de « produits terminaux de glycation avancée » (ou AGE, Advanced Glycation

End Products). Ces protéines ainsi modifiées interagissent avec des récepteurs spécifiques (RAGE, AGE Receptor) présents à la surface des cellules inflammatoires [monocytes/macrophages] et des podocytes [cellules épithéliales glomérulaires]. Ceci entraîne la libération de cytokines proinflammatoires et la production d'un stress oxydant ayant un retentissement extrêmement délétère au niveau du glomérule et du rein en général (**Julie, 2009**).

Le diabète de type 1 est une maladie qui touche préférentiellement les personnes les plus jeunes et provient d'une destruction progressive des cellules β du pancréas, qui sécrètent l'insuline, la destruction de ces cellules conduisant généralement à une insulino-pénie totale (l'hyperglycémie devient cliniquement manifeste quand 80% à 90% des cellules β sont atteintes) conduisant à une baisse de la tolérance au glucose. L'insuffisance insulinaire conduisant au diabète de type 1 (**Derouiche, 2016**).

Le développement du diabète de type 1 est le résultat de l'interaction synergique de différents facteurs, dont l'aboutissement est la destruction des cellules β pancréatiques (**Derouiche, 2016**).

Divers nitrosamines ont été proposées comme facteurs potentiellement diabéto-gènes (**Ayache et al., 2015**). En effet, certains travaux ont montré que les nitrosamines pouvaient avoir une toxicité sur la cellule β . Or, ces produits sont formés à partir de nitrites, fréquemment utilisés pour la conservation des viandes (**Thomas, 2013**).

2. 1. 1. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une pathologie complexe et est la résultante de plusieurs interactions notamment hémodynamiques et métaboliques, due à l'hyperglycémie qu'entraîne le diabète qui atteint alors les petits vaisseaux, notamment ceux du rein, entraînant la production de produits de glycation dérégulant ainsi le fonctionnement du rein par plusieurs processus. L'atteinte rénale est donc une des complications majeures du diabète (**Boccaro, 2015**).

Cette néphropathie se caractérise par une protéinurie permanente, une diminution du DFG et une élévation de la pression artérielle. Elle est dépistée grâce à l'albumine urinaire, c'est-à-

dire que l'on dose l'albumine dans les urines, celle-ci doit être inférieure à 30 mg/24h pour être normale, la micro-albuminurie c'est-à-dire l'excrétion urinaire d'albumine entre 30 et 300 mg/24H est le premier signe détectable d'une atteinte rénale associée au diabète et c'est donc à cette découverte qu'il faut agir pour ralentir l'évolution de la maladie et éviter une protéinurie permanente c'est-à-dire une macro- albuminurie, où l'albumine urinaire est supérieure à 300 mg/24h (Boccaro, 2015).

La néphropathie diabétique de type 1 a été décomposée en 5 stades par Mogensen, l'histoire est similaire pour le diabète de type 2 (Tableau 04) (Boccaro, 2015).

Tableau 04 : Evolution naturelle de la néphropathie diabétique (Boccaro, 2015)

EVOLUTION NATURELLE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE	
Stade	Caractéristique
Stade 1	Hyperfiltration glomérulaire, réversible
Stade 2	Filtration normale et normo-albuminurie
Stade 3	Microalbuminurie et débit de filtration glomérulaire normal
Stade 4	Protéinurie
Stade 5	Insuffisance rénale chronique avec évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (diminution du débit de filtration glomérulaire de 10ml/min/an)

Le premier stade correspond à une hyperfiltration c'est-à-dire à une augmentation de la filtration glomérulaire due à une hypertrophie des glomérules et tubules proximaux. Ce stade apparait précocement après le début du diabète et est réversible.

Le deuxième stade est un stade silencieux, la filtration glomérulaire reste dans les limites de la normale et il n'y a aucun signe clinique ou biologique d'atteinte rénale. Il va y avoir par contre un épaissement de la membrane basale glomérulaire.

Le troisième stade est le stade où la néphropathie débute, il va falloir agir afin de ralentir l'évolution de la maladie, car c'est à ce stade où il y a une élévation de l'albumine urinaire, comprise entre 30 et 300mg/ 24H. A ce stade, les lésions histologiques sont présentes.

Le quatrième stade correspond à un stade de néphropathie avéré où il y a macro-albuminurie c'est-à-dire à une protéinurie supérieure à 300mg /24h, et apparition d'autres complications liées au diabète.

Le dernier stade est le stade qui conduit à l'insuffisance rénale terminale, où il faut absolument qu'un traitement de suppléance soit mis en place. Il y a une destruction progressive des glomérules et tubules rénaux.

La néphropathie diabétique n'est donc pas une fatalité, il faut la dépister assez tôt grâce à l'albumine urinaire qui est le marqueur de référence, afin de mettre en place un traitement précoce pour stabiliser et faire régresser la pathologie et donc d'éviter le dernier stade de la maladie qui est alors irréversible (**Boccaro, 2015**).

2. 2. Atteintes rénales d'origine toxique

2. 2. 1. Néoplasie du parenchyme et des tubules rénaux

Des agents chimiques, physiques et virologiques ont été associés avec les tumeurs des cellules rénales chez les animaux et les humains. Les carcinogènes chimiques connus pour provoquer des tumeurs des cellules rénales comprennent les nitrosamines, les amines aromatiques (colorants, caoutchouc, charbon, industrie du gaz), les nitrosées, les triphosphates, le cadmium, les aflatoxines et le plomb (**Bidault, 2009**).

3. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale correspond à l'altération du fonctionnement des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Cela s'accompagne de déséquilibres en eau et en minéraux dans l'organisme, pouvant mener à une situation mortelle. L'insuffisance rénale peut être aiguë (temporaire et réversible) ou chronique (persistante) (**Kévin, 2014**).


3. 1. L'insuffisance rénale aiguë

Les reins filtrent un litre de sang par minute et produisent l'urine pour éliminer les déchets. Le but est d'éviter l'accumulation de toxines dans le sang. L'insuffisance rénale aiguë est définie par la détérioration rapide (quelques heures ou quelques jours) de la fonction excrétrice rénale. C'est une chute brutale du débit de filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale aiguë provoque un syndrome d'urémie aiguë qui met en jeu le pronostic vital du patient. Ce syndrome résulte d'une accumulation croissante de déchets azotés comme l'urée et la créatinine et des troubles hydro-électrolytiques (une hyperkaliémie notamment). Ce syndrome est la conséquence de la diminution de la filtration glomérulaire et de l'incapacité du tubule à assurer l'élimination des ions H⁺ et K⁺ et à concentrer les urines. L'insuffisance rénale aiguë est une urgence médicale. Elle peut apparaître au cours d'états pathologiques très divers et elle est habituellement réversible après traitement (**Kévin, 2014**).

3. 2. L'insuffisance rénale chronique

On définit l'IRC par la défaillance progressive et irréversible des grandes fonctions du rein. En effet, on observe une réduction progressive du nombre de néphrons fonctionnels : on parle de réduction néphronique. La perte des fonctions est lente, insidieuse (car le trouble fonctionnel n'est pas décelable avant la destruction des trois quarts du tissu rénal), et progressive, suite à des lésions glomérulaires, tubulaires, interstitielles ou vasculaires. En effet, les quatre secteurs du parenchyme rénal (glomérules, tubes, interstitium et vaisseaux) peuvent être affectés. Or, l'évaluation de la fonction rénale s'effectue par la mesure du débit de filtration glomérulaire. Sa valeur normale est de 120 mL/min par 1,73 m². Donc, chaque minute, les reins épurent 120

mL de déchets azotés du sérum. On peut donc définir l'insuffisance rénale chronique par une baisse progressive et irréversible du DFG (**Kévin, 2014**).



*CHAPITRE 3 : ETUDE DE
L'EXTRAIT STANDARDISE
DE GINKGO BILOBA*

1. Le *ginkgo biloba*

1. 1. Définition

Le *Ginkgo biloba*, est la plus ancienne espèce d'arbre vivant au monde, arbre dioïque à feuilles caduques est le seul survivant d'un ordre largement représenté jusqu'à la fin de l'ère tertiaire. D'origine orientale, il est caractérisé par des organes reproducteurs particuliers et par un fruit d'odeur nauséabonde (un ovule fécondé à arille pulpeuse). Il a été introduit en Europe au début du XVIII^{ème} siècle et il est cultivé en Corée, en Chine, dans le sud-ouest de la France et aujourd'hui, il est largement planté aux États-Unis, tant pour sa valeur ornementale que pour sa capacité à résister aux insectes et à la pollution (**Pasteur, 2013**).

Nom Latin: *Ginkgo biloba* L

Nom anglais : *Ginkgo*

Synonymes : Arbre aux Ecus

Partie utilisée : Feuilles (**Decock, 2019**)

1. 2. Nom botanique de *ginkgo biloba*

Cette plante appartient:

A la classe des Gymnospermes,

A l'ordre des Ginkgoales,

A la famille des Ginkgoaceae,

Au genre *Ginkgo*,

Et à l'espèce *biloba* L (**Cadet, 2017**).

1. 3. Description botanique de *ginkgo biloba*

Le *Ginkgo biloba* est un grand arbre pouvant atteindre 30 à 40 m de hauteur (Figure 12). Il s'agit d'une espèce dioïque, c'est à dire qu'on distingue le *ginkgo* femelle (plus trapu et plus large il porte des gros ovules à pulpe orange) et du *ginkgo* mâle (**Mingeon, 2014**).



Figure 12 : l'arbre de *Ginkgo biloba* (Mingeon, 2014)

1. 3. 1. Les souches mâles et femelles

Le Ginkgo est une espèce dioïque, il existe donc des souches mâles et des souches femelles. L'inflorescence mâle présente sous la forme de châtons cylindriques contenant les sacs polliniques et assurant la reproduction. L'inflorescence femelle est reconnaissable, elle porte deux petits ovules libres, ovales, jaune/vert, qui, lorsque la fécondation a lieu, donne un ovule à la texture d'une drupe et a une odeur nauséabonde caractéristique lorsqu'il est écrasé. La distinction entre les plans femelles et mâles n'est pas chose aisée lorsqu'ils sont jeunes, on ne peut donc pas savoir quel adulte nous obtiendrons avant la floraison. Il faut attendre vingt à trente ans avant d'obtenir les fleurs (Cadet, 2017).

1. 3. 2. L'écorce

L'écorce, elle, évolue avec le temps, en passant du brun au gris, du lisse au fendillé puis sinueux (Cadet, 2017).

1. 3. 3. Les feuilles

Les feuilles vertes du ginkgo sont typiques et permettent une reconnaissance facile de cet arbre. En forme d'éventail, elles se composent de deux lobes, feuille bilobée, ce qui donne le nom à l'espèce biloba. Le long pétiole est le point de départ de minces nervures parallèles sillonnant la feuille, il n'y a pas de nervure centrale et peut atteindre dix à quinze centimètres de long. Elles sont caduques et changent de couleur en automne en prenant une vive couleur jaune d'or (Figure 13) (Cadet, 2017).

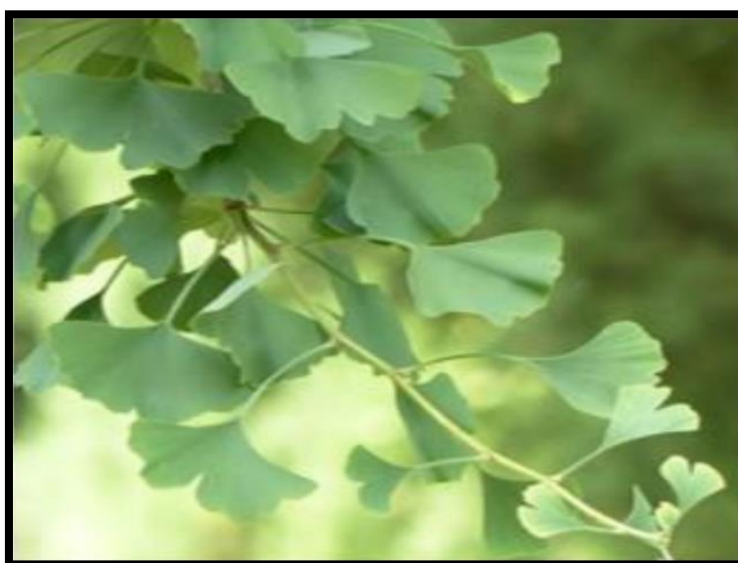


Figure 13 : Feuille de *Ginkgo biloba* (Fafine, 2019)

1. 3. 4. Les fleurs

Les fleurs sont unisexuées. Les fleurs mâles, de petite taille, sont regroupées en inflorescences (chaton). Les fleurs femelles sont réduites à un ou deux ovules nus (Figure 14) (Mingeon, 2014).



Figure 14 : Fleur de *Ginkgo biloba* (Fafine, 2019)

1. 3. 5. Les fruits

Les fruits sont caractérisés par une odeur désagréable. Il s'agit en fait de drupes charnues résultant de la fécondation d'un ovule : ils ne sont portés que par les arbres femelles (Figure 15) (Mingeon, 2014).



Figure 15 : Drupes de *Ginkgo biloba* (Fafine, 2019)

2. L'extrait de Ginkgo biloba(EGb761) et composition chimique

2. 1. Définition

Les extraits de feuilles de Ginkgo biloba sont utilisés en thérapeutique depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise, et dans les pharmacopées chinoises modernes, les feuilles et les fruits sont recommandés pour traiter les problèmes cardiaques et pulmonaires.

L'EGb 761 est un extrait sec en poudre préparé à partir de feuilles de Ginkgo biloba. Il s'agit d'un mélange normalisé de plusieurs constituants chimiques différents; ses deux principales classes de composés sont les glycosides flavonoïdes et les terpénoïdes.

La fraction flavonoïde est principalement composée de trois flavonols: la quercétine, le kaempférol et l'isorhamnetine, qui sont liés à un sucre. La fraction terpénoïde est composée de ginkgolides et de bilobalides (**Packer, 1997**).

L'extrait Egb761 décrit dans la pharmacopée européenne est l'extrait le plus utilisé dans la majorité des études publiées. Il est également retrouvé dans certains phytomédicaments à base de ginkgo tels que le tanakan® et le Ginkor Fort®. Il est standardisé à 22-27% de flavonoïdes, 2,6-3,2% de bilobalides et à 2,8-3,2% de ginkgolides (A, B ou C). En dehors de cet extrait, ces taux sont probablement très variables d'un produit à l'autre, notamment au niveau des compléments alimentaires (Figure 16) (**Cadet, 2017**).

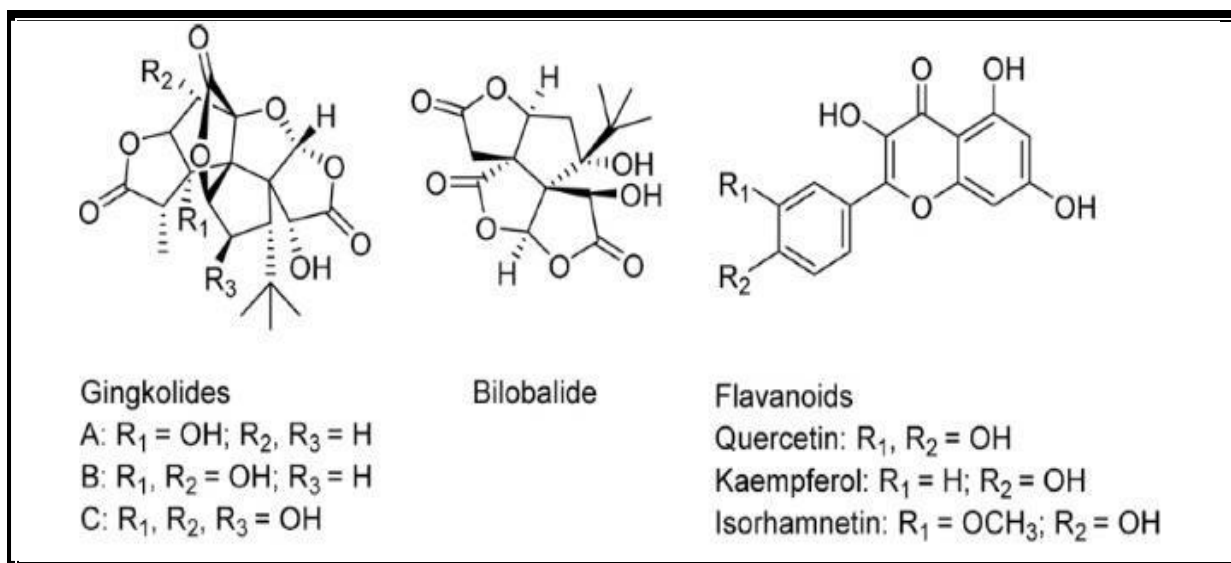


Figure 16 : La structure des constituants de l'EGb 761 (Zuoet *al.*, 2017)

2. 2. Composition chimique

2. 2. 1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes ou bioflavonoïdes ou encore appelés polyphénols font partie des composés phénoliques (Cadet, 2017).

A. Définition

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6 000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux. Les flavonoïdes sont rencontrés dans les fruits et les légumes. Des boissons telles que le vin rouge, le thé, le café et la bière en contiennent également des quantités importantes. Les flavonoïdes sont retrouvés également dans plusieurs plantes médicinales (Ghedira, 2005).

B. Structure

L'enchaînement des atomes qui constitue la base des flavonoïdes est composé de 15 atomes de carbones organisés en C6-C3-C6, c'est une structure chimique qu'on appelle phényl-2-benzopyrane et elle est divisée en deux unités aromatiques A et B (C6) jointes par une chaîne C (C3). Chacun de ces cycles porte un nom différent, le cycle A est nommé cycle phloroglucinol, le cycle B est appelé cycle catéchol si un atome d'hydrogène est en position 5' ou cycle pyrogalloyl s'il s'agit d'un groupement hydroxyle et le cycle C quant à lui est nommé cycle pyrane (Figure 17) (Bouras, 2015).

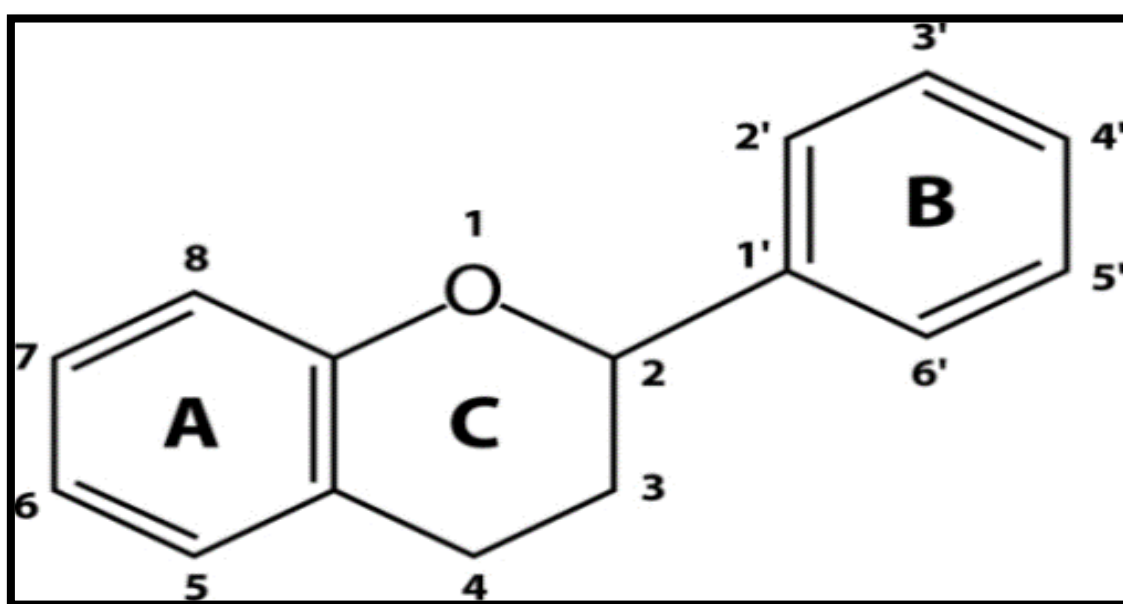


Figure 17: Structure de base des flavonoïdes (phényl-2-benzopyrane) (Bouras, 2015)

2. 2. 2. Les terpènes

A. Les ginkgolides

a. Ginkgolide A

Le ginkgolide A est un antagoniste efficace du PAF, qui est un messager dérivé des phospholipides qui est impliqué dans la réponse immunitaire à l'infection et aux dommages neuronaux dus à l'ischémie et aux lésions excitotoxiques. Les lésions inflammatoires

provoquent une augmentation de la production de PAF, qui peut agir comme messenger autocrine, paracrine ou endocrinien pour induire des protéines inflammatoires par activation du récepteur du PAF (PAFR) (Nash & Shah, 2015).

b. Ginkgolide B

Le ginkgolide B est un puissant inhibiteur du PAF (Platelet Activating Factor), médiateur impliqué dans de nombreux processus tels que l'agrégation plaquettaire, la formation de thrombus ou encore l'allergie. Les ginkgolides exercent également une activité anti-inflammatoire (Mingeon, 2014).

c. Ginkgolide C

Le ginkgolide C est un constituant moins étudié de l'EGb 761 qui a des substitutions OH sur chacune des positions R, qui affectent son affinité et sa stabilité. Comparé au GB, le GC s'est révélé être un antagoniste du PAF environ 25 fois moins puissant. Ceci est attribué à la présence de la substitution 7β -OH non présente sur les autres ginkgolides (Figure 18) (Nash & Shah, 2015).

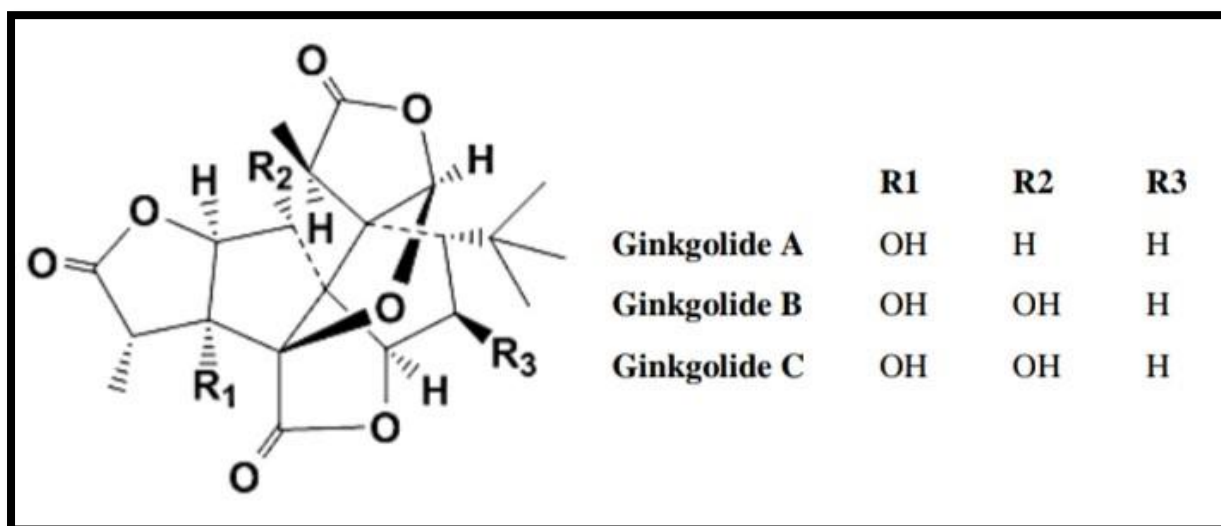


Figure 18 : Les structures des différents ginkgolides (Mingeon, 2014)

B. Bilobalide

Le BB est un terpène trilactone qui représente environ 2,9% de l'EGb 761 normalisé, mais, bien que structurellement similaire aux ginkgolides, il n'est pas un antagoniste direct du PAF. Semblable aux ginkgolides, BB a montré d'autres propriétés bénéfiques en plus de son effet sur le PAF. Des études récentes soutiennent les propriétés anti-inflammatoires du BB grâce à la réduction de l'inflammation neuronale après une lésion I / R, une inflammation induite par l'hypoxie et une douleur inflammatoire (Figure 19) (Nash & Shah, 2015).

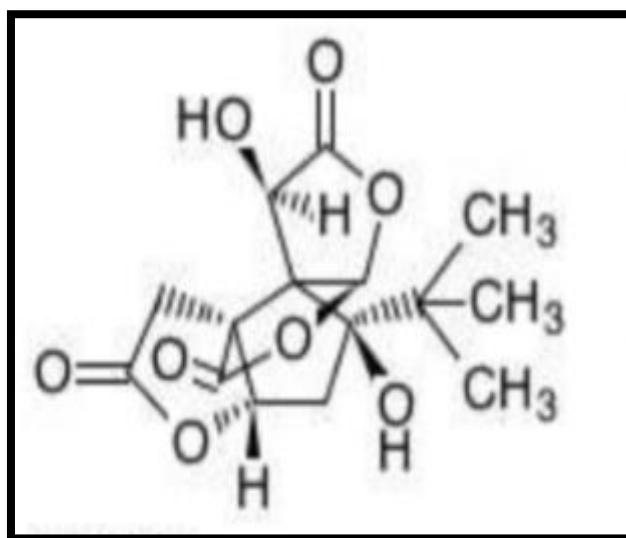


Figure 19 : Structure de bilobalide (Mingeon, 2014)

3. Propriétés de l'extrait de Ginkgo biloba (EGb761)

3. 1. Propriétés antioxydantes

a. Piégeurs de radicaux libres

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles ($\text{OH}\cdot$), anions superoxydes ($\text{O}_2\cdot^-$) et radicaux peroxylipidiques, selon la réaction suivante :



De plus, certains composés phénoliques des plantes (ceux qui peuvent être rapidement oxydés en quinones grâce à la consommation des agents nitrosants) inhibent les réactions des nitrosations (Hallé, 2002).

b. Effet sur l'oxyde nitrique

L'EGb 761 peut piéger l'oxyde nitrique, Il inhibe l'oxyde nitrique induit par l'oxydation de l'hémoglobine. De plus, lorsque l'oxyde nitrique est généré à partir de nitroprussiate de sodium, l'extrait limite l'accumulation de nitrite générée lors de la réaction de l'oxyde nitrique avec l'oxygène. Cet effet de l'EGb 761 peut être la conséquence de son réaction avec les autres oxydes d'azote (NO₂, N₂O₃, N₂O₄) et le peroxydinitrite (ONOO⁻), qui semblent des intermédiaires possibles dans l'oxydation de l'oxyde nitrique en nitrite (Lefaix, 1997).

c. Effet sur l'anion superoxyde

L'anion superoxyde (O₂⁻) fabriqué en ajoutant un électron à la molécule d'oxygène, est formé in vivo de diverses manières, par exemple par activités de la chaîne de transport d'électrons des mitochondries, du système de la xanthine oxydase et des phagocytes tels que les neutrophiles. La génération de superoxyde contribue à la conversion en radical hydroxyle (HO[•]) par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence d'un ion métallique, tel que le cuivre ou le fer.

Comme démontré par des expériences in vitro, l'EGb 761 peut piéger (O₂⁻) lorsqu' il est généré par irradiation avec des rayons gamma. De plus, EGb 761 peut inhiber l'activité de la xanthine oxydase d'une manière dépendante de la dose qui interfère avec la formation d'O₂ (Lefaix, 1997).

3. 2. Protection d'ADN contre les dommages oxydatifs

Un niveau excessif de radicaux libres peut attaquer l'ADN et causer des dommages, ce qui provoque des mutations et, par conséquent, des manifestations physiques des dommages. Il a

été constaté que l'EGB 761 (25-100 µg / ml) améliore la capacité des antioxydants en inhibant la génération de ROS et les dommages à l'ADN oxydant (Zuo *et al.*, 2017).

3. 3. Propriétés anti-inflammatoires et immunologiques

De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire.

Les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T. Leur effet sur les lymphocytes B ou T peut être variable: en effet, les flavones (apigénine, lutéoline et 7,3',4' hydroxyflavone) et les flavonols (kaempférol, quercétine et myricétine) inhibent la prolifération des lymphocytes T alors que la myricétine est active sur les lymphocytes B. L'effet antiprolifératif des flavonoïdes pourraient s'expliquer par leur capacité à inhiber l'activité de certaines protéines kinases (protéine Kinase C ou protéine tyrosine kinase). Par ailleurs, les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (Kebieche, 2009).

4. *Artemisia campestris* (modèle d'une plante similaire au ginkgo biloba dans l'Algérie)

L'Algérie possède une flore végétale riche et diversifiée. Parmi les plantes médicinales qui constituent le couvert végétal, se trouve le genre *Artemisia*, ce dernier est largement distribué surtout dans les régions semi arides. De nombreuses espèces de ce genre sont utilisées en médecine traditionnelle parce qu'elles renferment plusieurs molécules douées d'activités thérapeutiques, parmi les espèces les plus connues se trouve *Artemisia campestris*. Cette plante largement utilisée pour traiter les troubles digestives, les ulcères, les brûlures, la diarrhée, ...etc. a constitué le sujet de plusieurs études qui ont déterminé leurs compositions chimiques, ainsi que les propriétés biologiques.

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail de recherche dont le but principal est d'étudier les activités antioxydantes et antimicrobiennes des différents extraits organiques d'*A. campestris* (Boudjouref, 2011).

4. 1. Généralités

Le genre *Artemisia* appartient à la famille des Astéracées: c'est l'un des genres le plus répandu et le plus étudié de cette famille; il contient un nombre variable d'espèces allant jusqu'à 400 espèces. Il a été rapporté que le genre *Artemisia* est riche en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les acides cafféoylquinic, les coumarines, les huiles essentielles, les stérols et les acétylènes. Les espèces qui appartiennent au genre *Artemisia* possèdent des propriétés thérapeutiques, elles sont non seulement utilisées dans la médecine traditionnelle, mais aussi dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique (Boudjouref, 2011).

4. 2. Description botanique

Artemisia campestris est un arbuste aromatique à tiges robustes, d'une hauteur de 30 à 80 cm.

Cette plante possède des capitules très petits, étroits (1 à 1,5 mm) ovoïdes ou coniques, à involucre scarieux, ne contient que 3 à 8 fleurs de couleur jaunâtre bordées de rouge, et à pédoncule muni de poils blanchâtres à brunâtre. Les feuilles d'*Artemisia campestris* sont glabres de couleur verte foncée, les inférieures dipinnatiséquées, les supérieures pinnatiséquées, les basales pétiolées et auriculées, les tiges sont ligneuses à la base striée (Boudjouref, 2011).

4. 3. Composition chimique

De nombreuses études chimiques ont révélé que la partie aérienne d'*Artemisia campestris* est riche en métabolites secondaires tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les huiles essentielles.

La composition chimique de l'huile essentielle varie selon le chimiotype considéré, elle varie également selon les conditions géographiques et climatiques (température, altitude,

précipitation, hauteur, direction du vent, heures de soleil, etc.), et selon la phase de développement de la plante.

Plusieurs études ont rapporté la composition des huiles essentielles d'*Artemisia campestris*, l'huile essentielle est analysée par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-MS), ont identifié dans une espèce de Camargue 51 composés et caractérisés, les plus abondants sont : γ -terpinène, capillène, 1-phenyl-2,4-pentadiyne, spathulenol, methyleugenol, p-cymène et β -pinène.

Les constituants les plus abondants d'une espèce de Tunisie sont : β -pinène (24,2-27,9 %), p-cymène (17.4–22.3%) et α -pinène (4.1–11.0%), ces constituants représentent plus de 45 % de l'huile totale.

Le contenu phénolique total, les flavonoïdes, les dérivés hydroxycinnamiques, les dérivés hydrox benzoïques de l'extrait éthanolique (80%) de la partie aérienne d'*Artemisia campestris* ont été déterminés par des méthodes spectrophotométriques. Les flavonoïdes identifiés chez *Artemisia campestris* sont: flavone (apéginie), flavonol (kaempférol 7-méthyle), flavanone (naringénine), dihydroflavonols (taxifoline-7-méthyle).

Les feuilles d'*Artemisia campestris* contiennent aussi des alcaloïdes, des saponines (Boudjouref, 2011).

4. 4. Activité antioxydante

La partie aérienne d'*Artemisia campestris* possède des activités antioxydantes significatives.

En effet cette plante est riche en composés doués d'activité antioxydante tels que: les flavonoïdes, les polyphénols et les tanins, ces différents constituants exercent ses actions antioxydantes en inhibant la production de l'anion superoxyde, l'hydroxyle, comme ils inhibent la peroxydation lipidique au niveau des microsomes. Dans une étude précédente l'activité antioxydante de l'extrait aqueux d'*Artemisa campestris* a été testée par la méthode de DPPH (2,2-diphenyl-1-1-picrylhydrazyl), les résultats obtenus ont montré que l'extrait aqueux possède une activité antioxydante élevée.

Un autre travail à étudié l'activité antioxydante de trois extraits de la partie aérienne d'*Artemisia campestris* (huile essentielle, extrait aqueux, extrait éthanolique 50%) en utilisant trois méthodes différentes: la méthode de DPPH, la technique de décoloration du β -carotène et la méthode d'ABTS (2,2 azinobis-3-ethylbenzthiazoline-6- sulphonic acid), ils ont trouvé que l'huile d'*Artemisia campestris* possède une faible activité antioxydante, alors que les extraits aqueux et organiques montrent une activité antioxydante importante en comparaison à celle de l'huile essentielle (**Boudjouref, 2011**).



*CHAPITRE 4 : L'EFFET DE
L'EXTRAIT STANDARDISE
DU GINKGO BILOBA SUR
LES MALADIES RENALES*

Des nombreuses travaux ont été fait afin d'étudier l'effet de l'extrait standardisé du ginkgo biloba sur les pathologies rénales quelconque les causes : métaboliques, toxiques, ou inflammatoires.

1. L'effet d'EGb761 sur la néphrotoxicité induite par un composé antitumoral

Une autre étude a montré que le cisplatine (CDDP) est un puissant composé antitumoral largement utilisé avec un effet secondaire notable de néphrotoxicité induisant un stress oxydatif et une apoptose dans les reins. L'extrait standardisé des feuilles des arbres Ginkgo biloba, étiqueté EGb761 (EGb), est disponible sur le marché pour ses effets bénéfiques. Le but de cette étude était d'étudier la capacité de l'EGb à prévenir l'effet néphrotoxique du CDDP et les mécanismes impliqués (**Jie Song et al., 2013**).

Les résultats ont montré que le traitement EGb restaurait les niveaux de créatinine, MDA, NO, SOD, CAT, GPx et GSSG / GSH dans les reins après injection de CDDP. EGb a également montré une tendance à diminuer les taux élevés de translocation de NF- κ B et de caspase-3 dans les reins traités par CDDP (**Jie Song et al., 2013**).

L'utilisation d'une autre lignée cellulaire épithéliale tubulaire proximale de rein porcine (LLC-PK1), constatant que l'EGb inhibait en conséquence l'accumulation de ROS et l'augmentation d'iNOS induite par le CDDP in vitro. EGb a également atténué la dégradation d'I κ B et la phosphorylation de p65 NF- κ B déclenchée par CDDP dans les cellules LLC-PK1. Mais EGb n'a pas réussi à influencer la cascade de caspases stimulée par CDDP (**Jie Song et al., 2013**).

Ces résultats suggèrent que l'effet néphroprotecteur d'EGb pourrait être médié non seulement par son activité antioxydante bien connue mais également par son activité anti-inflammatoire (**Jie Song et al., 2013**).

2. L'effet d'EGb761 sur les lésions rénales induites par l'hypertension

L'extrait de feuilles de Ginkgo biloba a été largement utilisé dans le monde entier pour protéger contre les dommages cellulaires induits par le stress oxydatif et améliorer la circulation sanguine (**Abdel-Zaher, 2018**).

Méthode: Le rôle protecteur potentiel de l'extrait de feuille normalisé de Ginkgo biloba (EGb761) sur les lésions rénales induites par l'hypertension a été étudié chez le rat. L'hypertension a été induite chez le rat par L-NAME (**Abdel-Zaher, 2018**).

Résultat: un traitement répété avec EGb761 a produit des réductions progressives de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne (**Abdel-Zaher, 2018**).

De plus, l'EGb761 a augmenté les réductions progressives de la pression artérielle induites par le losartan. Une élévation marquée induite par l'hypertension des taux rénaux de malondialdéhyde (MDA) et de nitrite et une réduction du taux réduit de glutathion (GSH) ont été inhibées par EGb761 (**Abdel-Zaher, 2018**).

De plus, l'EGb761 a inhibé les augmentations induites par l'hypertension des niveaux de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), d'interleukine 6 (IL-6) et d'interleukine 1 (IL-1 β) dans les tissus rénaux (**Abdel-Zaher, 2018**).

De plus, le traitement avec EGb761 a inhibé la diminution induite par l'hypertension dans l'expression des protéines de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et l'augmentation des expressions protéiques de la NO synthase inductible (iNOS), du TNF- α , de l'IL-6 et de l'IL-1B dans les tissus rénaux. L'EGb761 a amélioré les effets du losartan sur les niveaux de stress oxydatif, de nitrite et de marqueurs inflammatoires des tissus rénaux et sur l'expression des protéines d'eNOS, iNOS, TNF- α , IL-6 et IL-1B (**Abdel-Zaher, 2018**).

Conclusion: Ces résultats indiquent que l'EGb761 a la capacité de protéger contre les lésions rénales induites par l'hypertension (**Abdel-Zaher, 2018**).

3. L'effet d'EGb761 sur des lésions d'ischémie/ reperfusion du rein causés par les métabolites réactifs de l'oxygène (ROM)

De plus de preuves suggèrent que les métabolites réactifs de l'oxygène (ROM) jouent un rôle dans la pathogenèse des lésions d'ischémie / reperfusion (I / R) dans le rein.

Cette étude a été conçue pour déterminer l'effet protecteur possible de l'extrait de Ginkgo biloba (EGb) sur les lésions d'ischémie / reperfusion rénale (I / R) (Sener, G et al., 2005).

Les rats albinos Wistar ont été unilatéralement néphrectomisés, et 15 jours plus tard, ils ont été soumis à 45 min d'occlusion pédiculaire rénale suivie de 6 h de reperfusion (Sener, G et al., 2005).

De l'extrait de Ginkgo biloba (EGb) (50 mg kg⁽⁻¹⁾ jour⁽⁻¹⁾) ou une solution saline a été administré deux fois, 15 minutes avant l'ischémie et immédiatement avant la période de reperfusion. À la fin de la période de traitement, tous les rats ont été décapités (Sener, G et al., 2005).

Des échantillons de rein ont été prélevés pour examen histologique ou détermination des niveaux rénaux de malondialdéhyde (MDA) et de glutathion (GSH), de l'activité de la myéloperoxydase (MPO) et de la teneur en collagène (Sener, G et al., 2005).

La production d'oxydants réactifs a été contrôlée par dosage de chimioluminescence (CL), Les concentrations de créatinine et d'urée dans le sang ont été mesurées pour l'évaluation de la fonction rénale (Sener, G et al., 2005).

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et le lactate déshydrogénase (LDH) ont également été analysés dans des échantillons de sérum (Sener, G et al., 2005).

L'ischémie / reperfusion a provoqué une diminution significative du niveau de GSH, qui s'est accompagnée d'une augmentation significative du niveau de MDA, de l'activité MPO et de la teneur en collagène des tissus rénaux. De même, de créatinine, ainsi que les LDH et TNF-alpha, étaient élevés dans le groupe I / R par rapport au groupe témoin (Sener, G et al., 2005).

En revanche, le traitement EGb a inversé tous ces indices biochimiques, ainsi que les altérations histopathologiques induites par I / R. Les résultats impliquent que les ROM jouent un rôle causal dans les lésions rénales induites par l'I / R et que l'EGb exerce des effets rénoprotecteurs et des activités antioxydantes (Sener, G *et al.*, 2005).

4. L'effet d'EGb761 sur la toxicité rénale induite par le tétrachlorure de carbone (CCl4)

Les feuilles de ginkgo biloba sont utilisées en phytothérapie en Chine depuis 5000 ans, l'extrait de feuille standardisé du *ginkgo biloba* a des effets bénéfiques dans le traitement des maladies liées à l'âge, cardiovasculaires et neurologiques (Chávez-Morales *et al.*, 2017).

Le but de cette étude était d'étudier les effets rénoprotecteurs de l'extrait de Ginkgo biloba (GbE) contre la toxicité d'une dose unique et relativement faible de tétrachlorure de carbone (CCl4). Chez les rats Wistar mâles adultes, nous avons déterminé le flux urinaire, la concentration de protéines totales dans l'urine, la concentration de glucose dans l'urine et la concentration de malondialdéhyde (MDA) dans le cortex rénal. Aussi la comparaison des lésions histologiques causées par CCl4 (Chávez-Morales *et al.*, 2017).

Le tétrachlorure de carbone a augmenté la concentration urinaire des protéines totales et la concentration rénale de MDA; cependant, il n'a pas modifié le flux urinaire, la concentration urinaire de glucose (Chávez-Morales *et al.*, 2017).

Morphologiquement, CCl4 a généré des dommages tubulaires plus intenses dans le cortex interne des reins. L'extrait de GbE a neutralisé les effets de CCl4 sur la concentration de protéines totales dans l'urine, la concentration de MDA rénale et les changements histologiques rénaux (Chávez-Morales *et al.*, 2017).

En conclusion, les principaux effets toxiques produits par CCl4 ont été empêchés par le GbE, probablement en raison de leurs propriétés antioxydantes (Chávez-Morales *et al.*, 2017).

Conclusion

Afin de connaître l'effet toxique des nitrites sur les reins ainsi que la limitation de cet effet par l'extrait standardisé de *ginkgo biloba*, nous avons fait cette étude bibliographique.

A la lumière des résultats de cette étude nous avons conclu que : d'une part le nitrite quelque soit son origine exogène à partir des aliments et de l'eau lorsqu' il dépasse Les limites de la dose journalière admissible (**Dariz & Guillard, 1999**), ou endogène à partir du monoxyde d'azote synthétisé par l'iNOS où il est secrété avec des grandes quantités au cours d'une réponse inflammatoire stimulée par les cytokines (**Boyer, 2011**), est un composé très toxique (**Julie, 2009**) et son toxicité est due à son capacité de former les composés N-nitrosés (nitrosamines et nitrosamides) (**Chébékoué, 2008**), engendrés après réaction de nitrosation des amines secondaires par le nitrite (**Dariz & Guillard, 1999**). L'effet cancérigène des nitrosamines est organo-spécifique et leur action se fait donc essentiellement via la formation d'intermédiaires réactifs qui agissent avec les groupes nucléophiles des macromolécules cellulaires (DNA, RNA et protéines) (**Chébékoué, 2008**), ce qui conduit à l'apparition de plusieurs pathologies parmi lesquelles les pathologies rénales.

D'autre part : l'extrait standardisé de *ginkgo biloba* possède des propriétés antioxydantes telle que la limitation de l'accumulation des nitrites générées lors de la réaction de l'oxyde nitrique avec l'oxygène (**Lefaix, 1997**) et l'inhibition des réactions de nitrosation (**Hallé, 2002**). Ainsi que des propriétés anti- inflammatoires et la capacité de moduler le fonctionnement du système immunitaire (**Kebieche, 2009**), et donc de limiter les pathologies rénales induites par les nitrites.

Références bibliographiques

A

Abdel-Zaher, A. O., Farghaly, H., El-Refaiy, A., & Abd-Eldayem, A. M. 2018. Protective effect of the standardized leaf extract of Ginkgo biloba (EGb761) against hypertension-induced renal injury in rats. *Clinical and Experimental Hypertension*, vol. 40, n° 8, p. 703-714

Adeinat, L. (2018). L'impact des colorants et des conservateurs de l'industrie alimentaire sur notre santé. (Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Poitiers). 223p.

Atherton, J. C. 1972. Renal physiology. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 10, n°44, p. 236-245

Ayache, S., Bouchahdane, I., & Khalfallaoui, S. (2015). Etude épidémiologique du diabète insulino-dépendant dans la wilaya de Guelma. (Mémoire de maîtrise, Université 8 mai 1945 Guelma). 107p.

B

Ben khalil, F. (2013). Méthodes d'exploration biologique de la fonction glomérulaire rénale : état de l'art. (Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Souissi, Rabat). 210p.

Berger, A. (2019). Contribution des phyto-globines et des nitrate réductases à la régulation de l'oxyde nitrique et de la fixation de l'azote dans la symbiose *Medicago truncatula* / *Sinorhizobium meliloti*. (Thèse de doctorat, Ecole Doctorale Sciences de La vie et de la santé, Université Cote d'azur). 340p.

Bidault, C. (2009). Urologie et néphrologie des ruminants. (Thèse de Doctorat, École Nationale Vétérinaire D'alfort). 315p.

Bignon, Y. (2017). Physiologie et Physiopathologie des transports transépithéliaux du tubule proximal : mise en évidence du rôle de la sous-unité Kir 4.2 et analyse d'un mutant de ClC-5 impliqué dans la maladie de Dent. (Thèse de doctorat en physiologie, physiopathologie et thérapeutique, Université Pierre et Marie Curie de Paris).239p.

Blibek, K. (2009). Etude de la modulation de la NO synthase 2 par l'extrait des pépins de raisin au cours de l'hydatidose humaine : impact sur la production du monoxyde d'azote. (Mémoire de fin d'étude en génie biologique, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene faculté des sciences biologiques).62p.

Boccaro, E. (2015). La diététique de l'insuffisance rénale chronique. (Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université des sciences pharmaceutiques et des sciences biologiques de Nantes).122p.

Bony, E. (2010). Composition chimique et propriétés anti-inflammatoires de l'huile de pulpe d'awara (*Astrocaryum vulgare* M). (Thèse de Doctorat, École Doctorale: Sciences des Procédés-Sciences des Aliments, Languedoc). 236p.

Boudjouref, M. (2011). Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L. (Mémoire de magister en biochimie appliquée, Université Ferhat Abbes de Sétif). 64p.

Bouras, M. (2015). Etude comparative et optimisation de prétraitements des écorces de bois pour l'extraction des composés phénoliques. (Thèse de Doctorat, Université de Technologie de Compiègne). 264p.

Boyer, L. (2011). Rôle du Monoxyde d'Azote (NO) et des NO Synthases dans la Physiopathologie de la BPCO et de ses complications cardiovasculaires. (Thèse de Doctorat, Université Paris-Est Créteil). 121p.

C

Cadet, E. (2017). Etude phytochimique et emplois de plantes veinotoniques. (Thèse de Doctorat, Université de Lorraine). 99p.

Centeno Báez, C. (2015). Rôle de la synthèse inductible du monoxyde d'azote dans les maladies proinflammatoires et la résistance à l'insuline associée à l'obésité. (Thèse de doctorat en Physiologie-Endocrinologie, Université Laval de Canada).151p.

Chávez-Morales R.M, F. Jaramillo-Juárez, M.L. Rodríguez-Vázquez, M.C. Martínez-Saldaña, F.A. Posadas del Río, & J.A. Garfias-López. 2017. The *Ginkgo biloba* extract (GBE) protects the kidney from damage produced by a single and low dose of carbon tetrachloride in adult male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 69, n° 7, p. 430-434

Chébékoué, S. F. (2008). Évaluation du risque cancérigène associé à la contamination de l'eau potable de puits municipaux par les nitrates/nitrites dans certaines régions rurales du Québec. (Mémoire de maîtrise en santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal).144p.

D

Dariz, V., & Guillard, A. 1999. Nitrites et nitrates dans les produits alimentaires. *Le point sur la normalisation*, vol. 10, n°947, p.179-189

Decock, C. (2019). Le foie et la phytothérapie. (Thèse de Doctorat, Université de Lille). 130p.

Denis Galeraud, S. Lambard, &S. Carreau. 2003. Le système NO/NOS : son implication dans les fonctions testiculaires. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VII)*, n° 6, p. 274-279

Derouiche, S. (2016). Effet de la supplémentation en zinc sur le statut du zinc et des aspects biochimiques chez des rats sains et diabétiques nourris avec un régime alimentaire riche en cuivre et calcium. (Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar Annaba). 181p.

F

Fafin, M. G. (2019). Réalisation de fiches techniques et pédiatriques accessibles par flash codes sur les plantes médicinales du jardin botanique de l'enva. (Thèse de Doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire D'alfort, Créteil). 325p.

G

Gaudelot, K. (2017). Rôle de miR-21 dans la progression tumorale et la chimiorésistance des carcinomes rénaux à cellules claires. Etude de la boucle de régulation entre miR-21 et PPAR α . (Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, Université du droit et de la santé - Lille II).116p.

Geoffrey, R. (2017). Production de monoxyde d'azote par les staphylocoques à coagulase négative : implication de l'oxyde nitrique synthase de *Staphylococcus xylosus*. (Thèse de doctorat, Ecole Doctorale Sciences de La vie, Santé, Agronomie, Environnement, Université Clermont Auvergne).186p.

Ghedira, K. 2005. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, n° 4, p. 162-169

Gueutin Victor, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis, & Nicolas Janus. 2011. La physiologie rénale. *J Pharm Clin*, vol. 30, n° 4, p. 209-214

Gunfoud, N. (2009). Qualité des eaux de consommation dans la région de Constantine Teneur en nitrates et nitrites. (Mémoire de stage en sciences alimentaires et nutrition, Université Mentouri de Constantine).52p.

Gwinnutt, M. J. 2012. Renal physiology- part 1. Anaesthesia Tutorial of the Week, vol. 11, n°1, p. 1-11

H

Hallé, V. C. H. (2002). Consommation de viande et cancer colorectal chez l'homme : une revue de l'épidémiologie et des mécanismes. (Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse).120p.

J

Jaillet, C. (2017). Prise en charge du patient insuffisant rénal chronique : organisation d'un parcours de soins a la sortie d'hospitalisation. (Thèse de doctorat, Université de Bourgogne, Dijon). 81p.

Jie Song, Dan Liu, Liang Feng, Zhenhai Zhang, Xiaobin Jia, & Wei Xiao.2013. Protective Effect of Standardized Extract of Ginkgo biloba against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Hindawi Publishing Corporation*, p.1-11

Julie, C. (2009). Étude des concentrations toxiques de nitrite dans les cours d'eau d'un bassin versant agricole. (Thèse de doctorat en Sciences de l'eau, Université du Québec, Canada). 144p.

Julie, K. (2009). Le récepteur B1 Des Kinases Dans La fibrose Rénale : Des Mécanismes Au Potentiel Thérapeutique. (Thèse de Doctorat, Ecole doctorale : Biologie-Santé-Biotechnologie). 146p.

K

Kebieche, M. (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. (Thèse de Doctorat en biochimie, Université Mentouri Constantine faculté des Sciences de la Nature et de la Vie). 124p.

Kévin, D. (2014). Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale. (Thèse de doctorat, Université Angers). 125p.

Kouassi, A. P. (2015). Recherche d'alternatives aux nitrates et nitrites dans les produits carnés. (Mémoire de maîtrise en génie agroalimentaire, Université Laval de Canada).191p.

L

Lefaix-Droy, M. T. 1997. Effect of the antioxidant action of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) on aging and oxidative stress. *Age*, vol. 20, p. 141-149

Le goffe, C. (2012). Le monoxyde d'azote en odontologie. (Thèse de doctorat en chirurgie dentaire, Université de formation et de recherche d'odontologie de Nantes).78p.

M

Messaoudene, D. (2013). Rôle des cytokines et du monoxyde d'azote dans les dysfonctionnements immunitaires et l'immunosurveillance des patients atteints de la maladie

de Behcet. (Thèse de Doctorat en biochimie –immunologie, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene). 136p.

Mingeon, C. (2014). La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse : étude de six plantes médicinales. (Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier). 99p.

Muller, D. (2002). Etude in vitro de la réabsorption tubulaire proximale de l'uranium. Conséquences fonctionnelles. (Thèse de doctorat en sciences biologiques et médicales, Université Victor Segalen Bordeaux 2). 238p.

N

Nash, Kevin M, & Zahoor A. Shah. 2015. Current Perspectives on the Beneficial Role of *Ginkgo biloba* in Neurological and Cerebrovascular Disorders. *Integrative Medicine Insights*, vol. 10, p. 1-9

Nguyen, T. (2009). Insuffisance rénale chronique: épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'Hôpital National Pédiatrique de Hanoi et analyse histologique de l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénaux. (Thèsededoctorat, Université de Toulouse). 128p.

Normand, L. (2019). Apport de la TEP-IRM en imagerie fonctionnelle rénale pour l'évaluation des mesures de néphroprotection. (Thèse de doctorat, école Doctorale Inter-Disciplinaire Sciences Santé, Paris). 141p.

O

Ouassil, S. (2017). La néphrectomie laparoscopique transpéritonéale pour les reins inflammatoires et les pyonéphroses : faisabilité et efficacité. (Thèse de doctorat en médecine, Université Cadi Ayyad faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech). 118p.

P

Packer L. 1997. Antioxidant Action of Ginkgo Biloba Extract (EGB 761). *Food and Free Radicals*, p. 75-84

Pallabi, P. 2018. Some Information about the Morphology and Anatomy of the Human. *Journal of Morphology and Anatomy*, vol. 4, n°1, p. 1-4

Pasteur, L. (2013). La maladie d'alzheimer : intérêt des molécules d'origine naturelle. (Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse 3 Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques). 113p.

R

Rabiller, J. (2013). Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. (Thèse de doctorat, Université Angers). 211p.

S

Sener, G., Sehirli, O., Oğünç A, V., Cetinel, S., Gedik, N., & Sakarcın, A. 2005. Ginkgo Biloba Extract Ameliorates Ischemia Reperfusion-Induced Renal Injury in Rats. *National library of medicine*, vol. 52, n°3, p. 216-222

Sennequier Nicolas, Sandrine, & Vadon-Le Goff. 1998. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): mécanisme, régulation et contrôle. *médecine/sciences*, vol. 14, n° 11, p. 1185-1195

T

Tadie, J. M. (2010). Rôles clinico-biologiques du monoxyde d'azote produit par les voies aériennes. (Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, Université Paris Est-Creteil Val de Marne faculté de médecine école doctorale des sciences de la vie et de la santé).113p.

Thomas, E. (2013). Prévention du diabète gestationnel par des mesures hygiéno-diététiques dans une population de patientes à risque. (Thèse de Doctorat, Université de Lorraine). 121p.

W

Wood, D., & greenwell, T. 2010. Surgical anatomy of the kidney and ureters. Basic science, vol. 3, n°7, p. 314-316

Z

Zidi, S. (2018). Rôle des cytokines et du monoxyde d'azote dans les désordres immuno-inflammatoires associés à la pathogénèse du ptérygion. (Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar. Annaba). 156p.

Zuo Wei, Feng Yan, Bo Zhang, Jiantao Li, & Dan Mei. 2017. Advances in the Studies of Ginkgo Biloba Leaves Extract on Aging-Related Diseases. *Aging and Disease*, vol. 8, n° 6, p. 812-826