

UNIVERSITE DE YAOUNDE 1  
UNIVERSITY OF YAOUNDE 1



FACULTE DES SCIENCES  
FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY

**Effets préventifs et curatifs de l'extrait  
aqueux de *Eleusine indica* (Linn) Gaertn.  
(Poaceae) sur l'hépatotoxicité et la  
néphrotoxicité induites chez le rat**

Thèse présentée en vue de l'obtention du Doctorat/Ph.D. en Biologie des Organismes  
Animaux

Option: Physiologie Animale

Par

**TCHOUPOU TCHINDA Hugnette**

Matricule: 09Q1465

*Maître ès-Sciences*

Sous la Direction de:

**DIMO Théophile**

*Professeur*

Année 2021



UNIVERSITE DE YAOUNDE I  
UNIVERSITY OF YAOUNDE I



FACULTE DES SCIENCES  
FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

BP 812- Tél. : (237) 222-56-59

Fax : (237) 233-46-96

CAMEROUN

## ATTESTATION DE CORRECTION

Conformément à l'autorisation de soutenance de Doctorat/Ph.D. N°681-2021/UYI/CRFD/SVSE/URFD-SV/21 de Monsieur le Recteur, la thèse intitulée «Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* (Linn) Gaertn. (Poaceae) sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites chez le rat» a été présentée le Jeudi 04 Novembre 2021 par l'étudiante TCHOUPOU TCHINDA Huguette, Matricule 09Q1465. Le document final a été corrigé suivant les recommandations du jury.

En foi de quoi la présente attestation est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé, le

L'Examineur

  
JATSA B. Hermine  
épre MEGAPTCHÉ

Le Président du Jury

  
D. NJAMEN

Le Chef de Département

  
Charles Félix  
Bilong Bilong  
Professeur

# LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS DE LA FACULTE DES SCIENCES

ANNÉE ACADEMIQUE 2021/2022

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 22 septembre 2021

## ADMINISTRATION

**DOYEN** : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maître de Conférences*

**VICE-DOYEN / DPSAA** : ATCHADE Alex de Théodore, *Maître de Conférences*

**VICE-DOYEN / DSSE** : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

**VICE-DOYEN / DRC** : ABOSSOLO Monique, *Maître de Conférences*

**Chef Division Administrative et Financière** : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal,  
*Maître de Conférences*

**Chef Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche DAASR** :  
AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (37)			
N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épouse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOUGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	Chef DAF / FS
13	BOUDJEKO Thaddée	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
15	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste
16	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
17	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Inspecteur de Service MINESUP
18	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
19	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
20	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste
21	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
22	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste
23	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste

24	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
25	BEBOY EDJENGUELE Sara Nathalie	Chargé de Cours	En poste
25	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
26	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargée de Cours	En poste
27	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
28	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
29	KOTUE TAPTUE Charles	Chargé de Cours	En poste
30	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
31	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
32	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
33	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
34	PECHANGOU NSANGOU Sylvain	Chargé de Cours	En poste
33	FOUPOUPOUOGNIGNI Yacouba	Assistant	En poste
34	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Assistant	En poste
35	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Assistante	En poste
36	OWONA AYISSI Vincent Brice	Assistant	En poste
37	WILFRIED ANGIE Abia	Assistante	En poste

<b>2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (51)</b>			
1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	DAARS/FS
2	BILONG BILONG Charles- Félix	Professeur	Chef de Département
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5	DZEUFJET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
6	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	Vice Doyen/FMSB/UIYI
7	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
8	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
9	KEKEUNOU Sévilor	Professeur	En poste
10	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
11	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
12	NOLA Moïse	Professeur	En poste
13	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
14	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTE
15	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

16	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
17	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
18	JATSA BOUKENG Hermine épse MEGAPTCHÉ	Maître de Conférences	En Poste
19	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
21	MONY Ruth épse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
22	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
23	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste
24	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
25	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
26	BELLET EDIMO Oscar Roger	Chargé de Cours	En poste
27	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
28	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
29	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
30	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
31	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
32	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
33	MOUNGANG Luciane Marlyse	Chargée de Cours	En poste
34	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
35	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
36	NGUEMBOK	Chargé de Cours	En poste
37	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	Chef Div. UBA
38	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
39	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
40	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
41	YEDE	Chargé de Cours	En poste
42	AMPON NSANGO Indou	Assistant	En poste
43	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
44	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistante	En poste
45	FEUGANG YOUNSSI François	Assistant	En poste
46	FOKAM Alvine Christelle Epse KEGNE	Assistante	En poste
47	GONWOUO NONO Legrand	Assistant	En poste
48	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
49	LEME BANOCK Lucie	Assistante	En poste
50	NWANE Philippe Bienvenu	Assistant	En poste
51	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste

<b>3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (31)</b>			
1	AMBANG Zachée	Professeur	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MBOLO Marie	Professeur	En poste
5	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
6	YOUMBI Emmanuel	Professeur	Chef de Département
7	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
8	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
9	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/ MINESUP
12	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	CE / MINRESI
13	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
14	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
15	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
16	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
17	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste
19	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
21	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
22	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
23	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
24	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste
25	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Assistant	En poste
26	KABELONG BANAHOU Louis-Paul-Roger	Assistant	En poste
27	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
28	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
29	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
30	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
31	TEMEGNE NONO Carine	Assistant	En poste

<b>4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (32)</b>			
1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	Chef de Département
2	DJOUFAC WOUUMFO Emmanuel	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	Recteur Univ.Ngaoundere
4	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	Ministre Chargé de

			Miss.PR
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	CT MINRESI
7	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	Vice-Doyen Univ. Bamenda
8	NENWA Justin	Professeur	En poste
9	NGAMENI Emmanuel	Professeur	DOYEN FS UD's
10	NGOMO Horace MANGA	Professeur	Vice Chancellor/UB
11	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
12	EMADACK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
13	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
14	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
15	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
16	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
17	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
18	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
19	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste
20	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	CS/ ENS Bertoua
21	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
22	KENNE DEDZO GUSTAVE	Chargé de Cours	En poste
23	KOUOTOU DAOUDA	Chargé de Cours	En poste
24	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
25	MBEY Jean Aime	Chargé de Cours	En poste
26	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
27	NEBAH Née NDOSIRI Bridget NDOYE	Chargée de Cours	CT/ MINPROFF
28	NYAMEN Linda Dyorisse	Chargée de Cours	En poste
29	PABOUDAM GBAMBIE A.	Chargée de Cours	En poste
30	NJANKWA NJABONG N. Eric	Assistant	En poste
31	PATOUOSSA ISSOFA	Assistant	En poste
32	SIEWE Jean Mermoz	Assistant	En Poste

<b>5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (40)</b>			
1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen/FSE/UIYI
2	GHOGOMU TIH Robert Ralph	Professeur	Dir. IBAF/UDA
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	Chef de Département UDS
4	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
5	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	Directeur/ MINESUP/ Chef de Département
6	WANDJI Jean	Professeur	En poste
7	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	Vice-Doyen / DPSAA
8	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste

10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	Sous/Direct. MINERESI
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	C.E/ MINESUP
20	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	C.S/ MINESUP
21	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
22	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
23	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
24	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	Doyen /FS/ UYI
25	TIH née NGO BILONG E. Anastasia	Maître de Conférences	En poste
26	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
27	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste
28	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
29	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
30	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
31	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
32	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
33	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
34	MUNVERA MFIFEN Aristide	Assistant	En poste
35	NONO NONO Éric Carly	Assistant	En poste
36	OUETE NANTCHOUANG Judith Laure	Assistante	En poste
37	TCHAMGOUE Joseph	Assistant	En poste
38	TSAFFACK Maurice	Assistant	En poste
39	TSAMO TONTSA Armelle	Assistante	En poste
40	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

#### **6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (25)**

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	Chef Div.MINESUP
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP
3	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
5	AMINOUE Halidou	Chargé de Cours	Chef de Département
6	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste



7	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
8	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
9	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
10	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
11	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
12	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	Directeur adjoint Enset. Ebolowa
14	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
15	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste
16	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
17	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste
18	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
19	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
20	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
22	MAKEMBE. S . Oswald	Assistant	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistante	En poste
25	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

#### **7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (35)**

1	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	Chef de Département
2	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	Inspecteur MINESUP
3	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
4	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	En poste
7	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
8	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	Chef service des programmes & Diplômes/FS/UYI
9	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda
10	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste
11	BOGSO ANTOINE MARIE	Chargé de Cours	En poste
12	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	Chef Cellule MINPLAMAT
13	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste

17	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
18	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
19	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
20	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
21	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
22	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
23	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
24	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
25	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargé de Cours	En poste
26	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargée de Cours	En poste
27	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
28	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
29	LOUMNGAM KAMGA Victor	Assistant	En poste
30	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
31	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
32	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
33	OGADOA AMASSAYOGA	Assistant	En poste
34	TCHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste
35	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Assistant	En poste

<b>8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (21)</b>			
1	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	Chef de Département
2	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	VICE-DOYEN / DSSE
3	NWAGA Dieudonné M.	Professeur	En poste
4	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
5	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
6	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
7	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
8	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste
9	BODA Maurice	Chargé de Cours	En poste
10	BOUGNOM Blaise Pascal	Chargé de Cours	En poste
11	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
12	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargée de Cours	En poste
13	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste
14	ESSONO Damien Marie	Assistant	En poste
15	LAMYE Glory MOH	Assistant	En poste
16	MEYIN A EBONG Solange	Assistante	En poste
17	MONI NDEDI Esther Del Florence	Assistante	En poste

18	NKOUDOU ZE Nardis	Assistant	En poste
19	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistante	En poste
20	TAMATCHO KWEYANG Blandine Pulchérie	Assistante	En poste
21	TOBOLBAÏ Richard	Assistant	En poste

<b>9. DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (44)</b>			
1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
3	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	Vice-Recteur. UN
4	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
5	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste
6	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
7	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
8	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	Chef de Département
9	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
10	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
11	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
12	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen FS Univ/Bda
13	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
14	WOAFO Paul	Professeur	En poste
15	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste
16	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	DG/HYDRO Mekin
17	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
18	ENYEGUE A NYAM épse	Maître de Conférences	En poste
19	EYEBE FOU DA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
20	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
21	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
22	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
23	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
24	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
25	SAIDOU	Maître de Conférences	Chef de centre/IRGM/MINRESI
26	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
27	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
28	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
29	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	Directeur/ENS/UYI
30	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
31	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
32	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
33	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	Chef Cell. MINADER
34	MBONO SAMBA Yves	Chargé de Cours	En poste

	Christian U.		
35	MELI'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
36	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
37	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	DA/Univ Inter Etat/Sangmalima
38	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste
39	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Assistant	En poste
40	DJIOTANG TCHOTCHOU Lucie Angennes	Assistante	En poste
41	LAMARA Maurice	Assistant	En poste
42	OTTOU ABE Martin Thierry	Assistant	En poste
43	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste
44	WANDJI NYAMSI William	Assistant	En poste

<b>10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (42)</b>			
1	BITOM Dieudonné	Professeur	Doyen / FASA / UDs
2	FOUATEU Rose épse YONGUE	Professeur	En poste
3	NDAM NGOUPAYOU Jules- Remy	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	Chef de Département
5	NGOS III Simon	Professeur	En poste
6	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
7	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste
8	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	Vice-Doyen / DRC
9	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	Directeur/Projet Barrage Memve'ele
10	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
11	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
12	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Uma
13	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	CT/ MINIMDT
14	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
15	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
16	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
17	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	Chef service Maintenance & du Matériel/UYII
18	TCHAKOUNTE J. épse NUMBEM	Maître de Conférences	Chef.cell / MINRESI
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	Chef Div. /MINTP
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	DG/ART
23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste

24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	Sec. D'Etat/MINMIDT
29	LAMILEN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	CD/Uma
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargée de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
39	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
40	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste
41	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
42	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	En poste

**Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de  
Yaoundé I**

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	8 (01)	14 (10)	13 (05)	05 (02)	<b>40 (18)</b>
BPA	15 (01)	8 (06)	18 (05)	10 (03)	<b>51 (15)</b>
BPV	07 (01)	9 (01)	8 (06)	07 (01)	<b>31 (9)</b>
CI	10 (01)	09 (02)	10 (02)	03 (0)	<b>32 (5)</b>
CO	6 (0)	21 (05)	05 (02)	08 (02)	<b>40 (9)</b>
IN	2 (0)	1 (0)	14 (01)	08 (01)	<b>25 (2)</b>
MAT	2 (0)	8 (0)	15 (01)	09 (02)	<b>34 (7)</b>
MIB	3 (0)	5 (03)	06 (01)	06 (02)	<b>20 (6)</b>
PHY	15 (0)	14 (02)	09 (03)	08 (03)	<b>46 (8)</b>
ST	7 (1)	15 (01)	18 (05)	02 (0)	<b>42 (7)</b>
<b>Total</b>	<b>75 (5)</b>	<b>104 (30)</b>	<b>116 (31)</b>	<b>66 (16)</b>	<b>361 (86)</b>

Soit un total de **361 (86)** dont :

- Professeurs **75 (5)**
- Maîtres de Conférences **104 (30)**
- Chargés de Cours **116 (31)**
- Assistants **66 (16)**

( ) = Nombre de Femmes

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail :

Au seigneur Dieu Tout Puissant ;

A la famille Tchinda.

## REMERCIEMENTS

Je tiens ici à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de ce travail:

- Au Professeur DIMO Théophile qui a bien voulu m'accepter dans son unité de recherche et qui malgré ses multiples occupations a merveilleusement dirigé ce travail. Je vous remercie particulièrement pour votre rigueur scientifique, votre exigence, votre généreuse disponibilité et vos encouragements qui m'ont permis de partager votre expérience et vos connaissances scientifiques ;
- Au Professeur KAMTCHOUING qui en collaboration avec la société de Cytologie Pathologie et Développement (CPD) a bien voulu mettre à notre disposition au laboratoire le matériel pour les études histologiques. Je vous remercie pour votre soutien technique ;
- Au Professeur NGUEGUIM TSOFAK Florence et au Docteur GOUNOUE KAMKUMO Raceline qui au travers de leurs encouragements et de leur disponibilité ont toujours été à mon écoute malgré leurs occupations quotidiennes, m'ont poussé à donner le meilleur de moi. Je vous remercie pour votre aide dans les corrections de cette thèse ;
- Au Professeur JATSA BOUKENG Hermine qui au travers de sa disponibilité, de ses conseils, de sa patience et de son sens aigu du travail m'a poussé à donner le meilleur de moi pendant la rédaction de ce travail. Je ne saurais jamais assez vous en remercier ;
- Aux Docteurs ABOUBAKAR OUMAROU Bibi-Farouck et BELLA NDZANA Thierry qui ont été des grands frères pour moi. Par leurs précieuses remarques et critiques m'ont tenu la main tout au long de ce travail. Je vous exprime ma profonde gratitude et puissiez-vous trouver à travers ce document le fruit de vos multiples efforts ;
- Aux docteurs METCHI Mireille, MBALLA Marguerite, NGOUNGOURE Chantal et ZEMO Franklin qui m'ont apporté de précieux conseils et encouragements. Je vous remercie du fond du cœur ;
- Au Professeur BILONG BILONG Charles Felix, Chef de Département de BPA qui m'a apporté un appui technique dans la réalisation de cette thèse. Je vous témoigne ma gratitude ;
- A tous les enseignants de Physiologie Animale qui m'ont fait bénéficier de leurs conseils, compétences et connaissances. Je vous remercie pour vos connaissances mises à ma disposition ;
- A mes camarades de promotion notamment les Docteurs ESSAMA MBIDA Désirée, KAMENI mireille, MENGUE Sandrine et NDJI Lebeau, FANKEM Gaëtan,

AMFOUO MELI Yannick qui dans leur élan de dynamisme, m'ont assisté tout au long de mes manipulations et même de la rédaction de ce mémoire. Je vous prie de trouver en ces mots la matérialisation de ma reconnaissance ;

- A tous les étudiants du Laboratoire de Physiologie Animale, en particulier à MBOLANG Lohik, ZE Mireille, FIFEN Rodrique, FOU DA Yannick, TCHEUTCHOUA Yannick qui m'ont apporté une atmosphère amicale au sein du laboratoire. Je vous remercie pour votre soutien indéfectible et pour vos encouragements ;

- Au Docteur NJIAZA Joseph qui m'a particulièrement aidé lors de la rédaction des articles de cette thèse. Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité et pour les connaissances transmises ;

- A monsieur TCHINDA FONGANG Maximilien, mon grand frère, qui m'a soutenu physiquement et surtout financièrement. Je ne saurais assez t'exprimer ma reconnaissance ;

- A la grande famille de la Cité du Christ Ressuscité (CCR) qui m'a apporté un soutien spirituel et moral indéfectible. Je vous souhaite d'être toujours dans l'abondance en toutes circonstances ;

- A la famille AYISSI qui m'a soutenue dans mes moments de joie et de peine. Je vous prie de recevoir ma profonde gratitude ;

- A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et dont les noms auraient été omis. Je vous témoigne ma gratitude.



## SOMMAIRE

<b>DEDICACE</b> .....	<b>xiii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>xv</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>xvi</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>xix</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>xxv</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>xxvii</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>xxviii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xxx</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I: REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1 LE FOIE</b> .....	<b>6</b>
<b>I.1.1 Structure du foie</b> .....	<b>6</b>
<b>I.1.2 Fonctions du foie</b> .....	<b>7</b>
<b>I.1.3 Les facteurs de risque de l'hépatotoxicité</b> .....	<b>9</b>
<b>I.1.4 Pathologies hépatiques</b> .....	<b>10</b>
<b>I.2 LE REIN</b> .....	<b>11</b>
<b>I.2.1 Structure du rein</b> .....	<b>11</b>
<b>I.2.2 Fonctions du rein</b> .....	<b>13</b>
<b>I.2.3 Facteurs de risque de la néphrotoxicité</b> .....	<b>16</b>
<b>I.2.4 Pathologies rénales</b> .....	<b>16</b>
<b>I.3 STRESS OXYDANT ET INSUFFISANCE HEPATIQUE OU RENAL</b> .....	<b>18</b>
<b>I.3.1 Généralités sur le stress oxydant</b> .....	<b>18</b>
<b>I.3.2 Systèmes de défenses antioxydants</b> .....	<b>19</b>
<b>I.4 MODELES EXPERIMENTAUX DE L'HEPATOTOXICITE ET DE LA NEPHROTOXICITE</b> .....	<b>22</b>
<b>I.4.1 Quelques modèles d'induction de l'hépatotoxicité</b> .....	<b>22</b>

I.4.2 Quelques modèles d'induction de la néphrotoxicité .....	24
<b>I.5 TRAITEMENT DE L'HEPATOTOXICITE ET DE LA NEPHROTOXICITE .....</b>	<b>26</b>
I.5.1 Traitement de l'hépatotoxicité.....	27
I.5.2 Traitement de la néphrotoxicité .....	27
I.5.3 Phytothérapie dans la prise en charge de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité ..	28
<b>I.6 TOXICITE DES SUBSTANCES.....</b>	<b>29</b>
I.6.1 Toxicité aiguë.....	29
I.6.2 Toxicité subchronique .....	30
I.6.3 Toxicité chronique .....	30
<b>I.7 CONNAISSANCES GENERALES SUR <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>30</b>
I.7.1 Systématique.....	30
I.7.2 Morphologie.....	31
I.7.3 Phytogéographie.....	32
I.7.4 Données ethnopharmacologiques .....	32
I.7.5 Etudes pharmacologiques .....	32
I.7.6 Phytochimie .....	32
<b>CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>33</b>
<b>II.1 MATERIEL .....</b>	<b>34</b>
II.1.1 Animaux d'expérimentation.....	34
II.1.2 Matériel végétal .....	34
<b>II.2 METHODES .....</b>	<b>34</b>
II.2.1 Préparation de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....	34
II.2.2 Substances d'expérimentation.....	36
II.2.3 Evaluation des propriétés hépatoprotectrices et néphroprotectrices de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....	37
II.2.4 Evaluation des effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les paramètres hémodynamiques .....	40
II.2.5 Collecte des échantillons et préparation des homogénats d'organes.....	42

<b>II.2.6 Analyses biochimiques .....</b>	<b>43</b>
<b>II.2.7 Analyses histologiques.....</b>	<b>59</b>
<b>II.2.8 Activité antioxydante de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> in vivo .....</b>	<b>62</b>
<b>II.2.9 Screening phytochimique qualitatif.....</b>	<b>67</b>
<b>II.2.10 Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>68</b>
<b>II.2.11 Analyse statistique des resultats.....</b>	<b>70</b>
<b>CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>71</b>
<b>III.1. RESULTATS.....</b>	<b>72</b>
<b>III.1.1 Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par le chlorure de mercure .....</b>	<b>72</b>
<b>III.1.2 Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par la L-NAME.....</b>	<b>98</b>
<b>III.1.3 Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par la gentamicine .....</b>	<b>124</b>
<b>III.1.4 Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>149</b>
<b>III.1.5 Evaluation de la toxicite de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>150</b>
<b>III.2 DISCUSSION .....</b>	<b>156</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>168</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>171</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>175</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1: Coupe histologique du foie humain .....</b>	<b>6</b>
<b>Figure 2: Anatomie interne du rein humain .....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 3: Photographie de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>31</b>
<b>Figure 4: Protocole de préparation de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 5: Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque .....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 6: Courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines totales.....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 7: Courbe d'étalonnage pour le dosage de la catalase .....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 8: Courbe d'étalonnage pour le dosage des nitrites .....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 9: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'évolution pondérale des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>73</b>
<b>Figure 10: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>75</b>
<b>Figure 11: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la PAL et le taux de bilirubine totale des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>76</b>
<b>Figure 12: Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de protéines sériques et tissulaires, et le taux d'albumine des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>78</b>
<b>Figure 13: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le profil lipidique et l'index athérogène des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>80</b>
<b>Figure 14: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de glucose sérique des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>82</b>

<b>Figure 15: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et sur le débit de filtration glomérulaire des animaux traités au chlorure de mercure ....</b>	<b>83</b>
<b>Figure 16: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 17: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'osmolalité sérique des animaux traité au chlorure de mercure .....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 18: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>87</b>
<b>Figure 19: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>88</b>
<b>Figure 20: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>90</b>
<b>Figure 21: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de MDA des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 22: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la SOD des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>93</b>
<b>Figure 23: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la catalase des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>94</b>
<b>Figure 24: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de GSH des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>95</b>
<b>Figure 25: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de nitrites des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>96</b>

<b>Figure 26: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur la pression artérielle moyenne (A) et la fréquence cardiaque (B) des animaux traités au chlorure de mercure.....</b>	<b>97</b>
<b>Figure 27: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'évolution pondérale des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>99</b>
<b>Figure 28: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités à la L-NAME.....</b>	<b>102</b>
<b>Figure 29: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la PAL et de la bilirubine totale des animaux traités à la L-NAME .</b>	<b>103</b>
<b>Figure 30 Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de protéines sériques et tissulaires, et le taux d'albumine des animaux traités à la L-NAME.....</b>	<b>105</b>
<b>Figure 31: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le profil lipidique et l'index athérogène des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>108</b>
<b>Figure 32: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de glucose sérique des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>109</b>
<b>Figure 33: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et sur le débit de filtration glomérulaire des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>111</b>
<b>Figure 34: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>112</b>
<b>Figure 35: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'osmolalité sérique des animaux traités à la L-NAME.....</b>	<b>113</b>
<b>Figure 36: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités à la L-NAME.</b>	<b>114</b>

<b>Figure 37: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>115</b>
<b>Figure 38: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités à la L-NAME...</b>	<b>117</b>
<b>Figure 39: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de MDA des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>119</b>
<b>Figure 40: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la SOD des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>120</b>
<b>Figure 41: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la catalase des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>121</b>
<b>Figure 42: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de GSH des animaux traités à la L-NAME.....</b>	<b>122</b>
<b>Figure 43: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de nitrites des animaux traités à la L-NAME.....</b>	<b>124</b>
<b>Figure 44: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'évolution pondérale des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>125</b>
<b>Figure 45: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>127</b>
<b>Figure 46: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la PAL et le taux de bilirubine totale des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>128</b>
<b>Figure 47: Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux de protéines sériques et tissulaires et le taux d'albumine des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>130</b>
<b>Figure 48: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les paramètres du profil lipidique et sur l'index athérogène des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>133</b>

<b>Figure 49: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>135</b>
<b>Figure 50: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>137</b>
<b>Figure 51: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>138</b>
<b>Figure 52: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>139</b>
<b>Figure 53: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités à la gentamicine</b>	<b>141</b>
<b>Figure 54: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de MDA des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>143</b>
<b>Figure 55: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la SOD des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>144</b>
<b>Figure 56: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'activité de la catalase des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>145</b>
<b>Figure 57: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur de la GSH des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>146</b>
<b>Figure 58: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le taux de nitrites des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>148</b>
<b>Figure 59: Effets curatifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur la pression artérielle moyenne (A) et la fréquence cardiaque (B) des animaux traités à la gentamicine .....</b>	<b>149</b>



<b>Figure 60: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'évolution pondérale en toxicité aiguë chez les mâles (A) et chez les femelles (B).....</b>	<b>151</b>
<b>Figure 61: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur l'évolution pondérale en toxicité subchronique chez les mâles (A) et chez les femelles (B) .....</b>	<b>152</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I: Capacité de réabsorption des différentes parties du tubule rénal .....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau II: Classes de médicaments néphroprotecteurs .....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau III: Classification de toxicité aiguë en fonction des valeurs de la DL<sub>50</sub> par voie orale .....</b>	<b>29</b>
<b>Tableau IV: Composition alimentaire des animaux.....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau V: Protocole de dosage de l'ALAT.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau VI: Protocole de dosage de l'ASAT .....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau VII: Protocole de dosage de la phosphatase alcaline.....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau VIII: Protocole de dosage de la bilirubine totale .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau IX: Protocole de dosage des protéines totales .....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau X: Protocole de dosage de l'albumine sérique .....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau XI: Protocole de dosage du cholestérol total .....</b>	<b>49</b>
<b>Tableau XII: Protocole de dosage des triglycérides .....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau XIII: Protocole de dosage du HDL-cholestérol.....</b>	<b>52</b>
<b>Tableau XIV: Protocole de dosage du glucose sérique .....</b>	<b>53</b>
<b>Tableau XV: Protocole de dosage de la créatinine .....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau XVI: Protocole de dosage de l'urée.....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau XVII: Protocole de dosage de l'acide urique .....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau XVIII: Protocole de dosage du sodium.....</b>	<b>58</b>
<b>Tableau XIX: Protocole de dosage du potassium.....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau XX: Etapes de la déshydratation.....</b>	<b>60</b>
<b>Tableau XXI: Etapes de la coloration à l'hématoxyline éosine et au trichrome de van Geison.....</b>	<b>61</b>

<b>Tableau XXII: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase .....</b>	<b>64</b>
<b>Tableau XXIII: Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites .....</b>	<b>66</b>
<b>Tableau XXIV: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le poids relatif des organes des animaux traités au chlorure de mercure .....</b>	<b>74</b>
<b>Tableau XXV: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le poids relatif des organes des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>99</b>
<b>Tableau XXVI: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, et la fréquence cardiaque des animaux traités à la L-NAME .....</b>	<b>101</b>
<b>Tableau XXVII: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le poids relatif des organes des animaux traités à la gentamicine.....</b>	<b>126</b>
<b>Tableau XXVIII: Composés bioactifs de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> .....</b>	<b>150</b>
<b>Tableau XXIX: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur le poids relatif de quelques organes chez les mâles (A) et les femelles (B) .....</b>	<b>153</b>
<b>Tableau XXX: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur quelques paramètres hématologiques chez les mâles (A) et chez les femelles (B) .....</b>	<b>154</b>
<b>Tableau XXXI: Effets de l'extrait aqueux de <i>Eleusine indica</i> sur quelques paramètres biochimiques chez les mâles (A) et chez les femelles (B) .....</b>	<b>155</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ALAT: Alanine aminotransférase
- ASAT: Aspartate aminotransférase
- DFG: Débit de filtration glomérulaire
- DPPH: 2,2-Diphényl-2 picrylhydrazyl
- EDTA: Ethylène diamine tétra-acétique
- ERO: Espèce réactive oxygénée
- FC: Fréquence cardiaque
- GSH: Glutathion réduit
- HDL: *Hight Density Lipoprotein*
- HgCl<sub>2</sub>: Chlorure de mercure
- HMG-CoA:  $\beta$ -hydroxyméthylglutaryl CoA
- LDL: *Low Density Lipoprotein*
- L-NAME: L- N<sup>G</sup>-nitro- arginine methyl ester
- MDA: Malondialdéhyde
- NO: Monoxyde d'azote
- NOS: Monoxyde d'azote synthase
- OCDE: Organisation pour la coopération et le développement économique
- OMS: Organisation mondiale de la santé
- PA: Pression artérielle
- PAD: Pression artérielle diastolique
- PAL: Phosphatase alcaline
- PAM: Pression artérielle moyenne
- PAS: Pression artérielle systolique
- SOD: Superoxyde dismutase

## RESUME

Les hépatopathies et les néphropathies sont des pathologies courantes, d'origine multifactorielle incluant les facteurs environnementaux, nutritionnels et comportementaux (lait de toilette, savon,...), les plantes médicinales, les médicaments conventionnels et/ou les produits chimiques et les hépatopathies virales. La prise en charge de ces pathologies présente des limites dues aux effets indésirables des médicaments conventionnels, ce qui motive le recours aux ressources naturelles. *Eleusine indica* (Linn) Gaertn (Poaceae) est utilisé dans les régions du Centre et du Sud Cameroun pour soigner les problèmes de jaunice et d'insuffisance rénale. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur des modèles d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité induites par le chlorure de mercure, la L-NAME ou la gentamicine chez le rat.

La pathologie a été évaluée à partir des analyses biochimiques et histologiques des fonctions hépatiques et rénales. Pour évaluer les effets de l'extrait de plante sur les différents modèles de la pathologie, 25 rats ont été répartis en 5 groupes recevant le NaCl (0,9 %, ip) pour le témoin normal ; le chlorure de mercure (0,02 mg/kg, sc), ou la L-NAME (30 mg/kg, ip) ou la gentamicine (100 mg/kg, ip) pour le témoin négatif ; le vérapamil (0,5 mg/kg), ou le losartan (12,5 mg/kg) ou l'aspirine (80 mg/kg) pour le témoin positif ; et l'extrait de plante aux doses respectives de 100 mg/kg et 200 mg/kg pour les groupes tests. Au terme de chaque série expérimentale, les paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) des animaux ont été mesurés par la méthode sanglante. Après sacrifice des animaux, les paramètres biochimiques de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine totale, protéines totales, albumine, profil lipidique et glucose) et rénale (créatinine, urée, acide urique, sodium, potassium) ont été évalués par la méthode colorimétrique. Le DFG et l'osmolalité ont été calculés. L'analyse des paramètres du stress oxydant tissulaire a été menée. La phytochimie qualitative de l'extrait a été évaluée. Les limites d'utilisation de l'extrait aqueux de *E. indica* ont été déterminées en expérience de toxicité aiguë et de toxicité subchronique.

L'administration du chlorure de mercure, de la L-NAME ou de la gentamicine aux rats a significativement modifié ( $p < 0,05$ ) au niveau hépatique, l'activité des transaminases et de la phosphatase alcaline, la bilirubinémie, la protéinémie, le profil lipidique et la glycémie. Les atteintes rénales étaient caractérisées par des altérations significatives du

taux de créatinine, d'urée, d'acide urique, de potassium, de sodium, du débit de filtration glomérulaire et de l'osmolalité. L'histologie a révélé une atteinte du parenchyme hépatique marquée par une infiltration leucocytaire, une fibrose et une dilatation des sinusoides, et au niveau rénal une infiltration leucocytaire, une fibrose et une expansion mésengiale. Les taux de MDA, de GSH et de nitrites, et les activités de la SOD et de la catalase ont été significativement modifiés après administration du chlorure de mercure, de la L-NAME et de la gentamicine. L'extrait aqueux de *Eleusine indica* a significativement amélioré ( $p < 0,05$ ) l'activité des transaminases et de la phosphatase alcaline, le taux de bilirubine totale et des protéines totales chez les rats en traitement préventif et curatif. De même, la cholestérolémie, la triglycéridémie et la glycémie ont significativement été améliorées après administration de l'extrait. *Eleusine indica* a significativement prévenu et corrigé les altérations de la fonction rénale en diminuant ( $p < 0,05$ ) les taux sériques de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique et du potassium, et en augmentant de manière significative ( $p < 0,05$ ) le taux de la filtration glomérulaire, du sodium et de l'osmolalité. La micrographie du foie et des reins des rats ayant reçu l'extrait aqueux de *E. indica* a montré une architecture proche de celle des rats normaux. L'extrait de plante a significativement amélioré l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase, ainsi que les taux de MDA, de GSH et des nitrites. La phytochimie qualitative a révélé la présence des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des tanins, des glycosides cardiaques, des phénols et des sucres réducteurs. La  $DL_{50}$  de l'extrait en toxicité aiguë était supérieure à 5000 mg/kg, suggérant une toxicité relativement faible. En toxicité subchronique, le taux de globules rouges et d'hémoglobine a significativement augmenté comparé aux rats normaux. Les paramètres biochimiques ont montré une réduction significative ( $p < 0,05$ ) du taux sérique de la bilirubine totale, une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de HDL.

L'ensemble de ces résultats montre que l'extrait aqueux de *E. indica* posséderait des activités protectrices et correctrices des dommages induits au niveau du foie et des reins par le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine, probablement à travers ses propriétés antioxydantes et, justifieraient son utilisation dans le traitement traditionnel de la jaunisse et de l'insuffisance rénale.

**Mots clés:** *Eleusine indica*, gentamicine, chlorure de mercure, L-NAME, hépatopathies, néphropathies, stress oxydant, toxicité.

## ABSTRACT

Liver disease and nephropathy are common pathologies of multifactorial origin including environmental, nutritional and behavioral factors (toilet milk, soap, etc.), medicinal plants, conventional drugs and/or chemicals and viral liver disease. The management of these pathologies presents limits due to the undesirable effects of conventional drugs, which motivates the use of natural resources. *Eleusine indica* (Linn) Gaertn (Poaceae) is used in the Central and Southern regions of Cameroon to treat yellowing and kidney failure. The main objective of this study was to evaluate the preventive and curative effects of the aqueous extract of *Eleusine indica* on models of hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by mercury chloride, L-NAME or gentamicin in the rat.

The pathology was assessed from biochemical and histological analyzes of hepatic and renal functions. To assess the effects of the plant extract on the different models of the pathology, 25 rats were divided into 5 groups receiving NaCl (0.9 %, ip) for the normal control; mercury chloride (0.02 mg/kg, sc), or L-NAME (30 mg/kg, ip) or gentamicin (100 mg/kg, ip) for the negative control; verapamil (0.5 mg/kg), or losartan (12.5 mg/kg) or aspirin (80 mg/kg) for the positive control; and the plant extract at the respective doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg for the test groups. At the end of each experimental series, the hemodynamic parameters (arterial pressure and heart rate) of the animals were measured by the blood method. After sacrifice of the animals, the biochemical parameters of hepatic function (ALT, AST, PAL, total bilirubin, total proteins, albumin, lipid profile and glucose) and renal function (creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium) were evaluated by the colorimetric method. The GFR and osmolality were calculated. The analysis of the parameters of tissue oxidative stress was carried out. The qualitative phytochemistry of the extract was evaluated. The limits for use of the aqueous extract of *E. indica* have been determined in an experiment for acute toxicity and subchronic toxicity.

Administration of mercury chloride, L-NAME or gentamicin to rats significantly modified ( $p < 0.05$ ) in the liver, the activity of transaminases and alkaline phosphatase, bilirubinemia, proteinemia, lipid profile and blood sugar. Renal impairment was characterized by significant alterations in creatinine, urea, uric acid, potassium, sodium, glomerular filtration rate and osmolality. Histology revealed liver parenchymal involvement marked by leukocyte infiltration, fibrosis and sinusoid dilation, and renal leukocyte infiltration, fibrosis and mesangial expansion. The levels of MDA, GSH and

nitrites, and the activities of SOD and catalase were significantly altered after administration of mercury chloride, L-NAME and gentamicin. The aqueous extract of *Eleusine indica* significantly improved ( $p<0.05$ ) the activity of transaminases and alkaline phosphatase, the level of total bilirubin and total protein in rats in preventive and curative treatment. Likewise, cholesterolemia, triglyceridemia and blood sugar were significantly improved after administration of the extract. *Eleusine indica* significantly prevented and corrected alterations in renal function by decreasing ( $p<0.05$ ) serum levels of creatinine, urea, uric acid and potassium, and by significantly increasing ( $p<0.05$ ) the rate of glomerular filtration, sodium and osmolality. Micrographs of the liver and kidneys of rats given the aqueous extract of *E. indica* showed an architecture similar to that of normal rats. The plant extract significantly improved catalase and superoxide dismutase activity, as well as levels of MDA, GSH and nitrites. Qualitative phytochemistry revealed the presence of alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, cardiac glycosides, phenols and reducing sugars. The acute toxicity  $LD_{50}$  of the extract was greater than 5000 mg/kg, suggesting relatively low toxicity. In subchronic toxicity, the level of red blood cells and hemoglobin significantly increased compared to normal rats. The biochemical parameters showed a significant reduction ( $p<0.05$ ) in the serum level of total bilirubin, a significant increase ( $p<0.05$ ) in the level of HDL.

All these results show that the aqueous extract of *E. indica* would have protective and corrective activities of the damage induced at the level of the liver and the kidneys by mercury chloride, L-NAME and gentamicin, probably through its antioxidant properties and, would justify its use in the traditional treatment of jaundice and renal failure.

**Key words:** *Eleusine indica*, gentamicin, mercury chloride, L-NAME, liver disease, nephropathy, oxidative stress, toxicity.





# **INTRODUCTION**

Les pathologies métaboliques, les infections virales et parasitaires, la pollution environnementale et les overdoses médicamenteuses sont des causes fréquentes des atteintes hépatique et rénale (Mehta *et al.*, 2004 ; Uchino *et al.*, 2005 ; Alshawsh *et al.*, 2011). Des atteintes toxiques du foie et des reins définissent respectivement l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité. Le foie et les reins jouent un rôle essentiel dans la biotransformation et l'élimination des métabolites toxiques. Cinquante pour cents (50 %) des défaillances hépatique et rénale sont d'origine médicamenteuse. Les atteintes hépatique et rénale peuvent survenir de manière consécutive à l'affection de l'un des deux organes (foie et reins) à cause de l'importante relation physiologique qui existe entre les deux (Marieb, 1999). De nombreuses substances exogènes sont majoritairement transformées et excrétées par le foie et les reins (Guénard *et al.*, 2001). L'insuffisance hépatique conduit à l'altération du métabolisme des graisses et contribue finalement aux lésions rénales par dépôts lipidiques intrarénaux. De même, les troubles fonctionnels des reins aboutissent à l'accumulation des déchets dans le corps et participent finalement à une insuffisance hépatique (Silbernagl et Lang, 2000).

Les maladies hépatiques comptent pour près de 2 millions de décès par année dans le monde (Asrami *et al.*, 2019). En 2017, la prévalence mondiale des maladies rénales chroniques était de 9,1 % (Carrey, 2020). Au Nigéria, 77 % des femmes utilisent de manière régulière des produits éclaircissants à base de mercure avec pour conséquences les atteintes hépatiques et rénales chroniques (PNUE, 2008 ; Ladizinski *et al.*, 2011). Au Cameroun, de 2009 à 2014, un rapport du Centre Hospitalier Universitaire de Yaoundé révélait que sur 240 cas de néphropathies, 18,3% étaient d'origine médicamenteuse, parmi lesquels 11,4 % étaient dûs à l'administration de la gentamicine (Nkoyock *et al.*, 2016). Une complication des maladies rénales est l'hypertension, car environ 7 % de toutes les hypertensions peuvent être attribuées à des maladies rénales (Silbernagl et Lang, 2000). En 2018, les statistiques ont rapporté qu'à l'hôpital de district de Baham, sur 526 patients recensés, 40,9 % étaient hypertendus (Simo *et al.*, 2020). Le chlorure de mercure est rencontré dans les crèmes et les savons destinés à éclaircir la peau (Ladizinski *et al.*, 2011). La L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthylester (L-NAME) est un inhibiteur du monoxyde d'azote synthase (NOS) qui empêche la relaxation endothéliale causant l'hypertension artérielle et le déclin de la fonction rénale (Therrien, 2005). La gentamicine est un antibiotique utilisé pour le traitement des infections bactériennes et la néphrotoxicité est le principal effet secondaire observé (Khattab, 2012).

Les conséquences des atteintes hépatiques et néphrotiques sont le déclenchement des réactions immunitaires, l'altération morphofonctionnelle des organes, la tuméfaction des tissus desdits organes et le déséquilibre homéostatique de l'organisme (Brenner, 2000 ; Nguyen, 2009 ; Protzer *et al.*, 2012 ; Thariat *et al.*, 2012). Ces pathologies peuvent engendrer des complications telles que le développement de l'ascite, de l'hypertension portale pour l'hépatotoxicité ; de l'hypertension artérielle et l'hyperuricémie entre autres pour la néphrotoxicité. Les affections hépatiques et rénales sont associées à une exposition aux toxiques, à une overdose médicamenteuse ou à des pathologies métaboliques (l'hypertension ou le diabète).

La prise des médicaments hépatoprotecteurs, l'utilisation des vaccins et l'amélioration de l'hygiène de vie sont des traitements utilisés pour l'hépatotoxicité (Hao et Breyer, 2007), alors que l'utilisation des antihypertenseurs et des agents modifiant le métabolisme lipidique (statines) sont des traitements utilisés pour la néphrotoxicité (Dubé *et al.*, 2010). En dépit des avancées médicales pour le traitement de ces pathologies, les approches médicinales conventionnelles restent limitées en ce sens qu'elles sont accompagnées des effets indésirables multiples, elles sont souvent très coûteuses, elles ne sont pas uniformément réparties dans les régions (indisponibilité dans les zones rurales) des pays en développement et elles se buttent au refus des populations du fait de leur toxicité (Stickel et Schuppman, 2007). Ainsi, la recherche des substances aux potentiels pharmacologiques élevés, disponibles, aux effets indésirables réduits et à moindre coût est devenu un axe de recherche prioritaire dans le monde (Adeyemi *et al.*, 2009).

D'après l'OMS (2002), la médecine traditionnelle serait utilisée par environ 75 % de la population mondiale. Parmi les plantes médicinales utilisées de manière empirique dans le traitement de diverses affections hépatiques et rénales, notre attention s'est portée sur *Eleusine indica*, plante de la famille des Poaceae. Les racines de la plante sont spécialement utilisées en Malaisie comme antihypertenseur, et pour traiter les problèmes d'oligurie et de rétention urinaire (Al-Zubairi *et al.*, 2011). Des études antérieures ont montré que *Eleusine indica*, en extrait aqueux (décoction de la plante entière) aurait un effet antioxydant et anti-inflammatoire chez le rat (Iqbal et Gnanara, 2012 ; Sagnia *et al.*, 2014). Au Cameroun, dans les Régions du Centre et du Sud, *Eleusine indica* est habituellement utilisée pour soigner les troubles hépatiques et rénaux selon les informations fournies par le tradipraticien. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de

*Eleusine indica* sur des modèles expérimentaux d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité induites chez le rat.

Spécifiquement il s'est agit:

- de déterminer les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine chez les rats à travers l'analyse de quelques paramètres biochimiques des fonctions hépatique et rénale, et sur l'histologie ;
- de mesurer le potentiel antioxydant de l'extrait aqueux de *Eleusine indica in vivo* ;
- de réaliser la phytochimie de l'extrait afin de déterminer les différentes classes des composés bioactifs présents ;
- d'étudier la toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Eleusine indica*.

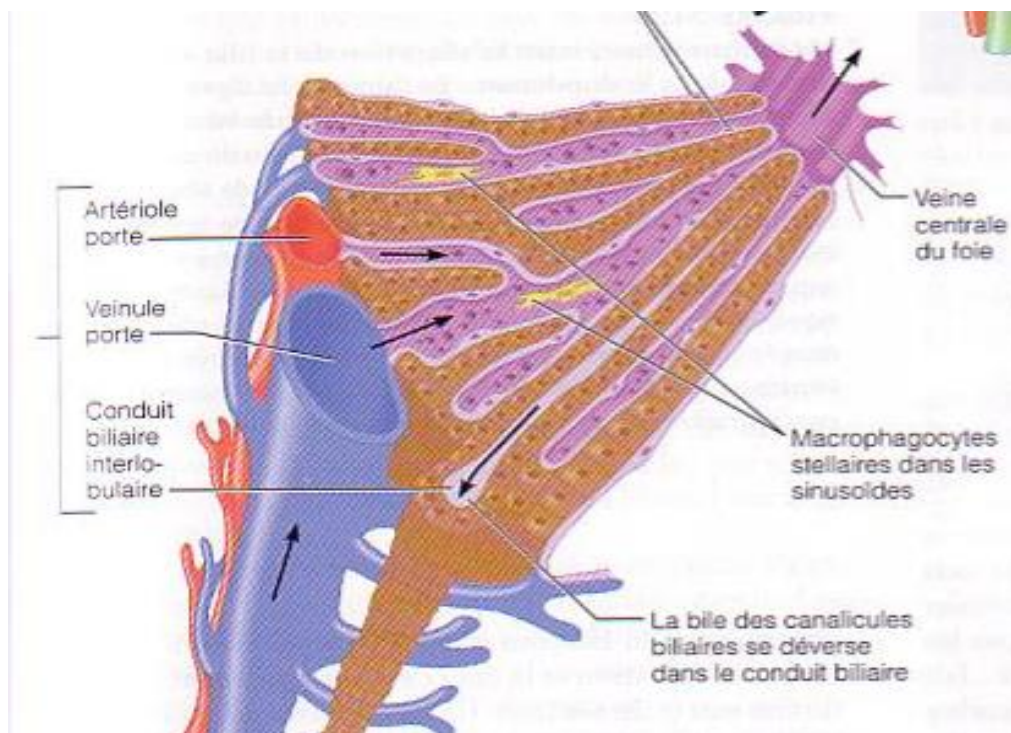


**CHAPITRE I:  
REVUE DE LA  
LITTERATURE**

## I.1 LE FOIE

### I.1.1 Structure du foie

Le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme. Il pèse environ 1,5 kg chez l'Homme et est situé sous le diaphragme. Le foie est divisé en quatre lobes: le lobe droit, le lobe gauche, le lobe caudé et le lobe carré. Le ligament falciforme du foie suspend le foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure. Le sang y arrive par la veine porte et l'artère hépatique (artérioles qui acheminent au foie un sang artériel riche en oxygène) et y ressort par les veines sus-hépatiques qui débouchent dans la veine cave inférieure (veinule porte qui achemine un sang veineux chargé de nutriments en provenance des viscères digestifs). Le foie est constitué d'unités structurales et fonctionnelles appelées lobules hépatiques qui eux-mêmes sont constitués d'hépatocytes. Chaque lobule est constitué d'hépatocytes qui sont traversés par une veine centrale. Les sinusoides du foie, capillaires sanguins, passent entre les hépatocytes et renferment des macrophages stellaires ou cellules de Küpffer qui ont pour rôle de débarrasser le sang des débris tels que les bactéries et les globules rouges usés (Figure 1) (Sherwood, 2006).



**Figure 1: Coupe histologique du foie humain (Marieb, 1999)**

## **I.1.2 Fonctions du foie**

Le foie est impliqué dans de nombreuses fonctions complexes à savoir: la détoxification des substances, la formation de la bile, les fonctions métaboliques (métabolisme des lipides, protéines et glucides), la défense immunitaire, la synthèse et le stockage des substances et ainsi que l'excrétion des déchets (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019).

### **I.1.2.1 Détoxification des substances**

Les cellules hépatiques sont dotées d'un système enzymatique très riche qui assure le métabolisme de nombreuses drogues, des médicaments et des substances nocives qui arrivent de la circulation splanchnique, et les empêche de passer dans la circulation générale. Le foie convertit les composés lipophiles en agents hydrophiles. Il détoxifie les composés pouvant être toxiques pour faciliter leur excrétion dans l'urine ou la bile, ceci rendant le foie particulièrement vulnérable aux lésions médicamenteuses (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019).

### **I.1.2.2 Formation de la bile**

La bile est une solution alcaline vert jaunâtre contenant des sels biliaires, des pigments biliaires, du cholestérol, des graisses neutres, des phospholipides et divers électrolytes produit par les cellules hépatiques (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019).

**-Les sels biliaires:** ce sont des dérivés du cholestérol qui ont pour fonction d'émulsifier les graisses c'est-à-dire de les disperser.

**-Les pigments biliaires:** dont le principal est la bilirubine (résidu de la partie hème de l'hémoglobine qui apparaît lors de la dégradation des globules rouges usés). La bilirubine est métabolisée dans l'intestin grêle par les bactéries et l'urobilinogène, l'un de ses produits de dégradation confère aux fèces leur couleur brune.

### **I.1.2.3 Fonctions métaboliques**

Le foie assure le maintien de la glycémie dans les valeurs normales. Sous l'influence des hormones, le foie emmagasine le glucose sous forme de glycogène lorsque la glycémie est élevée, et libère le glucose lorsque la glycémie baisse. Il peut également convertir certaines substances non glucidiques (acides aminés, lipides et les corps cétoniques) en glucose lorsque les réserves hépatiques en glycogène sont épuisées. Le foie capte les acides gras et les estérifie en triglycérides. Il lie les triglycérides avec le cholestérol, les phospholipides et une

apoprotéine pour former une lipoprotéine hydrophobe qui passe dans le sang où elle est utilisée dans le transport du cholestérol ou mise en réserve dans les adipocytes. Il intervient également dans la transformation du cholestérol en acides biliaires. Le foie est responsable de la production des protéines sanguines telles que la prothrombine, le fibrinogène, l'albumine et la plus part des globulines autres que les gammaglobulines. La prothrombine et le fibrinogène sont des facteurs de coagulation impliqués dans la formation des caillots sanguins. L'albumine est une protéine qui maintient l'environnement isotonique du sang de telle sorte que les cellules du corps ne perdent pas l'eau en présence des fluides corporels. Le foie est le siège de la désamination des acides aminés, et de la transformation de l'ammoniac en urée. Il synthétise de nombreuses protéines structurales et fonctionnelles à partir des acides aminés (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019).

#### **I.1.2.4 Fonction de défense immunitaire**

Le foie est un organe du système immunitaire à travers la fonction des cellules de Küpffer qui longent les sinusoides. Les cellules de Küpffer sont des macrophages fixes qui font partie du système phagocytaire mononucléaire avec les macrophages de la rate et des ganglions lymphatiques. Les cellules de Küpffer jouent un important rôle en capturant et en digérant les bactéries, les champignons, les parasites et les débris cellulaires. L'important volume de sang passant à travers le système porte hépatique et le foie permet à ces cellules de rapidement nettoyer un large volume sanguin (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019). Le foie est également composé des cellules naturelles tueuses, des CD<sub>4+</sub> et CD<sub>8+</sub>, des cellules dendritiques et des lymphocytes (Lapierre et Alvarez, 2007).

#### **I.1.2.5 Fonction endocrine et de stockage du foie**

Le foie intervient dans la conversion chimique de l'hormone thyroïdienne en sa forme la plus active. L'hormone thyroïdienne module le métabolisme du corps, ce dernier étant la vitesse en laquelle le processus et les réactions biochimiques complexes se produisent. De plus, le foie sécrète l'«insulin-like growth factor 1» (IGF-1), hormone qui favorise la croissance cellulaire. L'angiotensinogène est une autre hormone fabriquée par le foie. Cette hormone fait partie d'un système complexe qui régule les taux de sodium et de potassium dans les reins et joue un rôle dans le contrôle de la pression artérielle. De plus, le foie régule les taux d'hormones en décomposant et en éliminant ces messagers chimiques du corps lorsqu'ils ne sont plus requis. Le foie stocke plusieurs nutriments essentiels, vitamines et minéraux provenant de la circulation sanguine, conduits par le système porte hépatique. Le



glucose est transporté jusqu'aux hépatocytes sous l'influence de l'insuline et est stocké sous forme de glycogène. Les hépatocytes absorbent aussi et stockent les acides gras. Le stockage de ces nutriments permet au foie de maintenir l'homéostasie du glucose sanguin. Le foie stocke également les vitamines et minéraux tels que les vitamines A, D, E, K et B<sub>12</sub>, le fer et le cuivre dans le but de produire un apport constant de ces substances essentielles aux tissus de l'organisme. Cet organe est aussi impliqué dans la transformation du surplus d'acides aminés en acides gras et urée (Sherwood, 2006; Daniel, 2019).

#### **I.1.2.6 Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères**

Le foie aide à décomposer les vieux globules rouges en produits de dégradation, notamment la bilirubine et autres pigments biliaires. Le foie extrait ces produits du sang pour les éliminer par les urines et les selles. L'élimination de l'ammoniac présent dans le corps est une des fonctions essentielles du foie. Cet ammoniac qui provient de deux sources principales, la désamination des acides aminés et la synthèse par les bactéries du tube digestif, est transformé en urée qui sera éliminé ultérieurement dans les urines. Le foie dégrade également les hormones et joue un rôle important l'élimination des déchets (Sherwood, 2006 ; Daniel, 2019).

#### **I.1.3 Les facteurs de risque de l'hépatotoxicité**

La toxicité du foie est le plus souvent due à la transformation des agents toxiques ou des médicaments en des métabolites réactifs toxiques (principalement par les cytochromes P<sub>450</sub> hépatiques). Ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme la conjugaison du glutathion et les époxides hydrolases. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. La toxicité peut également être liée à une apoptose de l'hépatocyte ou à des dysfonctionnements mitochondriaux avec production d'un excès de radicaux libres entraînant une peroxydation lipidique, des lésions de la membrane cellulaire, puis la mort cellulaire. Cette toxicité peut être responsable des différentes pathologies au niveau hépatique (Moul et bab, 2009).

### I.1.4 Pathologies hépatiques

Le foie peut être sujet à plusieurs atteintes et dysfonctionnements tels que les calculs biliaires, l'ictère, la cholestase, l'hypertension porte, la fibrose et cirrhose, l'insuffisance hépatique et les hépatites (virales, médicamenteuses et toxiques) (Sherwood, 2006 ; (Noureddine et Dagmar, 2011).

❖ **Calculs biliaires:** il s'agit de cristaux de bile formés soit à partir de la précipitation du cholestérol, soit à partir des pigments biliaires tels que la bilirubine non conjuguée.

❖ **Ictère:** il s'agit d'une augmentation anormale de la concentration de la bilirubine au niveau du foie se caractérisant par une coloration jaune de l'œil et de la peau pour des valeurs de bilirubine encore plus élevées. On distingue 3 types d'ictères à savoir l'ictère préhépatique (qui survient lors de l'augmentation de la production de la bilirubine résultant d'une hémolyse), l'ictère intrahépatique (qui survient après altération spécifique de la capture, de la conjugaison ou de la sécrétion de la bilirubine par les hépatocytes) et l'ictère extrahépatique par obstruction des voies biliaires.

❖ **Cholestase:** il s'agit d'une diminution ou d'un arrêt de la sécrétion de la bile. Elle est due à une altération intrahépatique, une granulomatose, l'action des médicaments, une concentration élevée d'œstrogènes, un rejet de greffe ou à une obstruction extrahépatique des voies biliaires.

❖ **Hypertension porte:** il s'agit de l'augmentation de la pression sanguine au niveau de la veine porte causée par le rétrécissement du lit vasculaire hépatique. Elle peut avoir des causes préhépatiques (thrombose de la veine porte), posthépatique (insuffisance du cœur droit) et intrahépatique (cirrhose, stéatose et obstruction des petites et grosses veines hépatiques).

❖ **Stéatose:** c'est une accumulation anormale d'un type de corps gras (triglycérides) à l'intérieur des cellules hépatiques. Elle est causée par la consommation excessive d'alcool, l'obésité, les toxines, certains médicaments (corticoïdes), une résistance à l'insuline.

❖ **Insuffisance hépatique:** il s'agit de l'ensemble des manifestations en rapport avec une diminution ou un arrêt des fonctions des hépatocytes. Elle est la conséquence des lésions des hépatocytes dues aux hépatites aiguës et chroniques. Il en découle une diminution de la synthèse de l'albumine, des facteurs de coagulation et du cholestérol.

## ❖ Fibrose et cirrhose

- **Fibrose:** c'est une augmentation pathologique de collagène du foie par les fibroblastes. Le plus souvent elle est la dernière phase d'une inflammation chronique ou de la cicatrisation d'une blessure.

- **Cirrhose:** c'est une maladie du foie au cours de laquelle se déroulent de façon plus ou moins simultanée des phénomènes de nécrose, d'inflammation, de fibrose, de régénération nodale, et la formation d'anastomoses vasculaires. Elle est le plus souvent causée par un abus de la consommation de l'alcool, mais également par une carence en ATP, la formation accrue de métabolites de l'oxygène très réactifs, la carence en antioxydants et/ou une atteinte des enzymes protectrices.

- **Hépatites:** il s'agit des inflammations du foie qui peuvent être aiguës ou chroniques.

- **Hépatites aiguës:** elles sont celles qui évoluent sur moins de 3 mois. Elles sont causées par les virus (de type A, B, C, D, et E, ou le cytomégalovirus), par les toxiques (mercure) et les médicaments (abus de la prise des antibiotiques, du paracétamol), par les bactéries et les parasites (résultant des affections telles que la tuberculose).

- **Hépatites chroniques:** Elles sont celles qui évoluent depuis plus de 6 mois et dont les causes sont les mêmes que celles des hépatites aiguës.

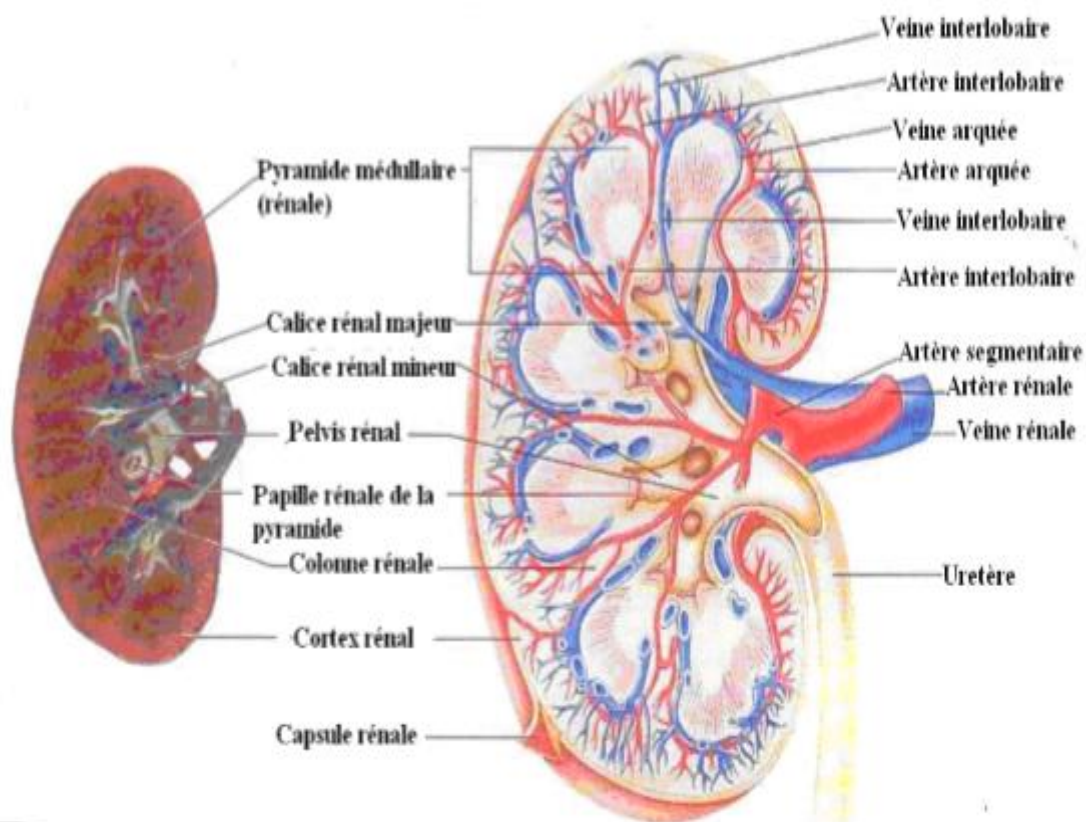
Les paramètres biochimiques pour l'évaluation de l'intégrité hépatique sont: l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL) (Wittekind, 1995 ; Karthikeyan *et al.*, 2006), la gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$  GT) et les protéines totales (Noureddine et Dagmar, 2011), la bilirubine totale (Pepato *et al.*, 2004), le profil lipidique (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides) (Cerisier *et al.*, 2004), et le glucose (Bechmann *et al.*, 2012).

## I.2 LE REIN

### I.2.1 Structure du rein

Les reins sont des organes en forme de grain de haricot situés de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein a deux parties distinctes : le cortex externe et la médullaire interne. Le cortex est formé d'une zone parenchymateuse sous-capsulaire qui se prolonge par les colonnes de Bertin disposées entre des zones de médullaire. La médullaire est composée d'une série de structures : les pyramides de Malpighi. La base des pyramides est contiguë à la zone interne du cortex et forme des courts rayons qui pénètrent dans la zone corticale : les pyramides de Ferrein. Le sommet des pyramides est dirigé par le hile rénal. L'extrémité de

chaque pyramide constitue une papille. Chaque rein humain comporte 10 à 18 pyramides médullaires, et donc 10 à 18 papilles qui débouchent dans les calices collecteurs. Chaque pyramide médullaire, avec la capsule corticale qui lui correspond, constitue un lobe structurel et fonctionnel du rein. Le pelvis rénal ou bassinnet se prolonge vers l'intérieur par deux ou trois calices rénaux majeurs, qui se ramifient à leur tour en deux calices mineurs qui communiquent avec l'uretère. Les artères et les veines rénales constituent respectivement les voies d'arrivée et de sortie du sang irriguant le parenchyme rénal. L'innervation du rein et de l'uretère est fournie par le plexus rénal. Chaque rein contient plus d'un million de néphrons, unité fonctionnelle du rein, qui filtrent le sang. Ceux-ci sont constitués d'un corpuscule rénal associé à un tubule rénal. Le corpuscule rénal est constitué de la capsule de Bowman et du glomérule. Le tubule rénal est constitué de la partie proximale, de l'anse de Henlé et de la partie distale. Le tube rénal collecteur recueille l'urine provenant des nombreux néphrons. Le glomérule est le siège de la filtration initiale du sang arrivant des artérioles afférentes, alors que les tubules sont le lieu de contrôle de la concentration et de la composition du sang retournant à la circulation générale, ainsi que de la concentration et le contenu de l'urine définitive (Figure 2) (Sherwood, 2006).



**Figure 2 : Anatomie interne du rein humain (Marieb, 1999)**

## **I.2.2 Fonctions du rein**

La principale fonction du rein est de débarrasser le plasma des produits finaux du métabolisme et des substances chimiques étrangères en excès (tels que la créatinine). Il régule également la balance hydrique et ionique, l'osmolalité des fluides, les concentrations des électrolytes, la pression artérielle et la balance acide-base. La sécrétion, le métabolisme et l'excrétion des hormones, ainsi que la néoglucogénèse sont assurés par le rein (Guyton et Hall, 2006 ; Sherwood, 2006).

### **I.2.2.1 Formation de l'urine**

Le filtrat glomérulaire et l'urine sont bien différents. Le filtrat glomérulaire contient les mêmes éléments que le plasma sanguin, sauf les protéines. Une fois rendu dans les tubules rénaux collecteurs, le filtrat glomérulaire a perdu la plus grande partie d'eau, des nutriments et des ions essentiels qu'il contenait à l'origine. L'urine qui reste, est composé principalement des déchets métaboliques et de substances inutiles pour l'organisme. L'élaboration de l'urine et l'ajustement de la composition du sang se fait en trois processus à savoir: la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire (Sherwood, 2006).

#### **i) La filtration glomérulaire**

La filtration glomérulaire est un processus passif et non sélectif au cours duquel les liquides et les solutés sont poussés à travers une membrane par la pression hydrostatique. Le filtrat glomérulaire ainsi formé se trouve dans la chambre glomérulaire, qui s'abouche au tubule contourné proximal. En général, la membrane de filtration laisse librement passer vers le tubule les molécules présentes dans le sang dont le diamètre est inférieur à 3 nm, soit l'eau, le glucose, les acides aminés et les déchets azotés. Par conséquent, ces substances sont habituellement plus concentrées dans le sang que dans le filtrat glomérulaire. La concentration des protéines, principalement l'albumine, engendre dans les capillaires glomérulaires une pression oncotique. La présence de protéines ou de globules sanguins dans l'urine traduit généralement une atteinte de la membrane de filtration (Sherwood, 2006).

Dans les conditions physiologiques, le débit de filtration glomérulaire est de 120 mL/min et correspond à la quantité totale de filtrat formé par les reins en une minute. Le débit de filtration glomérulaire est directement proportionnel à la pression nette de filtration. Par conséquent, une variation d'une des pressions agissant au niveau de la membrane de filtration

modifie la pression nette de filtration et, par le fait même, le débit de filtration glomérulaire (Sherwood, 2006).

## ii) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est un mécanisme de transport transépithélial qui débute aussitôt que le filtrat pénètre dans les tubules contournés proximaux. La réabsorption se fait à travers les parois de l'épithélium tubulaire. Il y'a deux types de réabsorptions tubulaires: la réabsorption active (substances organiques et électrolytes) et la réabsorption passive (eau et substances liposolubles comme l'urée). Les reins sains réabsorbent presque complètement tous les nutriments organiques tels que le glucose et les acides aminés afin de maintenir ou de rétablir les concentrations plasmatiques normales. Par ailleurs, les reins ajustent la vitesse et le degré de la réabsorption de l'eau et de nombreux ions en réaction à des signaux hormonaux (Tableau I).

**Tableau I: Capacité de réabsorption des différentes parties du tubule rénal** (Sherwood, 2006)

Partie du tubule		Substances réabsorbées
Tubule contourné proximal		Ions Na <sup>+</sup> , glucose, acides aminés, vitamines, K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>3-</sup> , eau, urée, solutions liposolubles et petites protéines
Anse du néphron	Partie descendante	Eau
	Partie ascendante	Ca <sup>2+</sup> et Mg <sup>2+</sup>
Tubule contourné distal		Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup> , eau
Tubule rénal collecteur		Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>3-</sup> , Na <sup>+</sup> , H <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , eau et urée

## iii) Sécrétion tubulaire

L'incapacité des cellules tubulaires à réabsorber certaines substances vitales pour l'organisme est appelée sécrétion tubulaire. La sécrétion est considérée comme l'inverse de la réabsorption. Les substances telles que les ions H<sup>+</sup>, les ions K<sup>+</sup>, la créatinine, les ions ammonium et certains acides organiques passent des capillaires péri-tubulaires au filtrat en traversant les cellules tubulaires ou passent directement des cellules tubulaires au filtrat. La

sécrétion a lieu non seulement dans le tubule contourné proximal, mais aussi dans la partie corticale du tubule rénal collecteur et dans les extrémités du tubule contourné distal.

### **I.2.2.2 Fonction endocrine du rein**

Le rein possède de véritables fonctions endocrines puisqu'il synthétise des facteurs hormonaux agissant sur lui-même ou sur les organes cibles. Le système rénine-angiotensine-aldostérone permet la régulation de la pression artérielle. La vitamine D est métabolisée au niveau du foie et est hydroxylée par le rein pour former la 1-25 dihydroxy-vitamine D, qui est le métabolite actif permettant l'absorption intestinale de calcium. Le déficit en hydroxylation rénale va entraîner une hypocalcémie, qui est un des facteurs stimulant les parathyroïdes. Le rein synthétise l'érythropoïétine qui stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. L'insuffisance rénale entraîne une anémie par déficit d'érythropoïétine (Mansour, 2014).

### **I.2.2.3 Fonction de régulation de la pression artérielle**

Le rein participe à la régulation de la pression artérielle systémique. D'une part, il contrôle le volume plasmatique, l'un des déterminants de la pression artérielle en ajustant les sorties des ions sodium aux entrées. D'autre part, il produit une enzyme, la rénine qui clive l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine 1. Ce peptide est hydrolysé en angiotensine 2. Le système rénine-angiotensine est un régulateur essentiel reliant les volumes intracellulaires à l'homéostasie de la pression artérielle (Guénard *et al.*, 2001 ; Sherwood, 2006).

### **I.2.2.4 Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères**

Le rein assure l'élimination des produits terminaux du métabolisme, en particulier les métabolites azotés provenant de la dégradation des protéines (urée), des acides nucléiques (acide urique) et de l'excès de substances inorganiques d'origine alimentaire (eau, sodium, potassium, etc). De nombreuses substances étrangères à l'organisme introduites accidentellement (toxiques) ou administrées dans un but thérapeutique (médicament) sont pour une grande part excrétées par le rein et le foie (Guénard *et al.*, 2001 ; Sherwood, 2006).

### **I.2.2.5 Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur**

Le rein constitue un organe clé dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur en assurant la filtration, la réabsorption et l'élimination sélective et adaptée de l'eau, des électrolytes et divers composés notamment les protéines issues du métabolisme cellulaire. Les reins en maintenant le volume et la composition constante, en éliminant exactement la quantité d'eau et d'électrolytes introduites dans l'organisme, maintiennent un bilan nul d'eau et de substances dissoutes: entrées et sorties sont en équilibre (Guénard *et al.*, 2001 ; Sherwood, 2006).

Le rein est particulièrement sensible à l'action des xénobiotiques qu'il s'agisse de toxiques ou de médicaments, dont il constitue la principale voie d'excrétion.

### **I.2.3 Facteurs de risque de la néphrotoxicité**

Les atteintes rénales peuvent être dues aux malformations, aux kystes, aux tumeurs, à la faible circulation sanguine rénale, à l'obstruction des voies urinaires, aux nécroses tubulaires. Ces dernières sont susceptibles d'entraîner l'incapacité des reins à se débarrasser des substances toxiques à éliminer (Sherwood, 2006).

### **I.2.4 Pathologies rénales**

L'insuffisance rénale est une pathologie rénale qui survient lorsqu'un grand nombre de néphrons sains est réduit (Fourcade, 2006). Elle se caractérise par une baisse ou un arrêt de la formation du filtrat glomérulaire.

#### **❖ Types d'atteintes rénales**

##### **❖ Insuffisance rénale aiguë**

#### **i) Fonctionnelle ou pré-rénale**

Elle résulte d'un trouble circulatoire général situé en amont des reins, et conduisant à la diminution de leur perfusion. Dans cette forme d'insuffisance rénale, il n'existe pas de lésions cellulaires observables. Elle est causée par une chute du débit sanguin rénal et/ou de la pression de perfusion rénale (Fourcade, 2006).



## **ii) Obstructive ou post-rénale**

Elle s'applique à toutes les insuffisances rénales aiguës dues à une obstruction aiguë des voies urinaires. Ce type est dit "post-rénal" car le trouble se situe en aval des reins. Elle survient lors d'une lithiase ou d'une fibrose (Fourcade, 2006).

## **iii) Organique**

Encore appelée insuffisance rénale aiguë rénale, ou organique ou encore lésionnelle, elle résulte d'une défaillance des fonctions rénales due à des lésions cellulaires d'installation rapide. La nécrose tubulaire aiguë et les atteintes directes sont les conséquences directes de l'insuffisance rénale organique. La nécrose tubulaire aiguë résulte des atteintes toxiques, de l'hémolyse intravasculaire et des chocs. Les atteintes directes quant à elles comportent la néphrite interstitielle aiguë (d'origine immuno-allergique) et la glomérulonéphrite (Fourcade, 2006).

### **❖ Insuffisance rénale chronique**

#### **i) Glomérulaire**

Elle se traduit par l'apparition d'une protéinurie et d'un syndrome néphrotique. Les œdèmes sont fréquents en cas d'albuminémie basse. On observe rarement une diminution de la fonction rénale. Le sédiment urinaire est le plus souvent normal, et on ne note pas d'hématurie microscopique (Fourcade, 2006).

#### **ii) Tubulo-interstitielle**

Elle est secondaire à l'administration de trop fortes doses d'aminoglycosides. Elle se traduit par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë et est due à une atteinte toxique directe (Fourcade, 2006).

#### **iii) Vasculaire**

La néphropathie vasculaire comporte 3 formes: la néphroangiosclérose, la néphropathie par embolie cholestérolique et la néphropathie ischémique par sténose des artères de gros calibre. Les altérations vasculaires rénales induisent une diminution de la perfusion rénale. L'insuffisance de l'irrigation sanguine au niveau rénal va déclencher une hypertension via la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone qui va provoquer

une rétention de sel et d'eau via l'activation de canaux sodiques ou de canaux hydriques. La détérioration progressive de la fonction rénale entraîne des processus physiopathologiques réactionnels tels que: la fibrose interstitielle, l'atrophie tubulaire, la glomérulosclérose, la libération des facteurs de croissance et des substances dérivées de l'oxygène, l'atteinte de la perméabilité glomérulaire et les perturbations hémodynamiques. L'hypertension est présente chez environ 80 % des patients présentant une insuffisance rénale chronique et accélère la dégradation de la fonction rénale (Sherwood, 2006).

Les paramètres biochimiques pour l'évaluation de l'intégrité rénale sont la créatinine, l'urée et l'acide urique (Ezejiolor et al., 2016), le sodium et le potassium (Othman et al., 2014), le débit de filtration glomérulaire (Sharkovska et al., 2011) et l'osmolalité (Harris et Neilson, 2006).

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique subissent des modifications délétères de la structure des protéines, des lipides et des glucides secondaires à la perte des défenses antioxydantes.

### **I.3 STRESS OXYDANT ET INSUFFISANCE HEPATIQUE OU RENAL**

#### **I.3.1 Généralités sur le stress oxydant**

Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production des espèces réactives de l'oxygène (EROs) (l'anion superoxyde ( $O_2^\bullet$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ), l'oxygène singulet ( $O_2$ ), le radical hydroperoxyde ( $HO_2$ ), le monoxyde d'azote ( $NO^\bullet$ ), le peroxy-nitrite ( $ONOO^\bullet$ )) en faveur de ces dernières (Walker et al., 2000).

Ce déséquilibre peut avoir diverses origines telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants. Ce déséquilibre entre les systèmes de production et de défense des radicaux libres entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Favier, 2003).

Le foie est une cible des effets du stress oxydant. Le foie est le principal organe de détoxification et ses atteintes en font un problème mondial de santé. L'hépatite, la stéatose, la fibrose, la cirrhose et l'hépatite de type C sont des pathologies résultant du stress oxydant au niveau hépatique. Pendant le processus métabolique, les EROs sont produits et seraient la cause des réponses immunitaires, les réactions inflammatoires et du métabolisme des acides gras non saturés. La production excessive des radicaux libres entrainerait la détérioration des enzymes, des membranes, de l'ADN et stimule la réaction immunitaire. Lorsque la production des radicaux libres dépasse la capacité de l'organisme à les neutraliser et à les éliminer, le stress oxydant s'installe (Masoud, 2018).

Le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies telles que l'insuffisance hépatique et rénale. Dans le mécanisme physiopathologique des maladies rénales et de leurs complications, le stress oxydant joue un rôle important dans la stimulation des médiateurs inflammatoires. Le stress oxydant jouerait un rôle important dans les pathologies rénales telles que la glomérulonéphrite, l'insuffisance rénale aiguë et chronique, les néphrites tubulo-interstitielles. Plusieurs études sont menées sur l'implication du stress oxydant dans la dysfonction endothéliale, le processus inflammatoire, l'athérosclérose et la glomérulosclérose. L'augmentation du stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique est attestée par l'augmentation du malondialdéhyde (MDA) dans les membranes des érythrocytes et par la baisse des formes réduites du glutathion. L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et de la glutathion peroxydase sont basses tant dans le plasma que dans les érythrocytes. Un déficit en agents réducteurs (ascorbate, sélénium et zinc) jouerait un rôle additionnel à l'origine du stress oxydant. Il existe également une déplétion en vitamine E (Masoud, 2018).

### **I.3.2 Systèmes de défenses antioxydants**

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'EROs. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat. Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (Delattre *et al.*, 2005).

### **I.3.2.1 Systèmes antioxydants enzymatiques**

#### **❖ Superoxyde dismutase (SOD)**

La superoxyde dismutase (SOD) est une métalloenzyme qui catalyse la dismutation des ions superoxydes en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène, composé stable et moins toxique (Comhair et Erzururum, 2002). Cette enzyme accélère la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du superoxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est un composé oxydant mais peut être ultérieurement catabolisé par la catalase et le glutathion peroxydase.

#### **❖ Catalase**

La catalase est une enzyme capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par la SOD) en eau et dioxygène. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme (Lindau-Sehpard et Shaffer, 1993). La catalase et la glutathion peroxydase ont des rôles protecteurs similaires et leur contribution relative est assez variable. La catalase est surtout active lorsque le niveau de stress oxydant est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton (qui initie des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)) ne puisse pas s'amplifier (Cantin, 1999).

#### **❖ Glutathions peroxydases**

Les glutathions peroxydases (GPX) constituent une famille d'enzymes capables de réduire des composés hydroperoxydes en leurs composés hydroxyles correspondants en utilisant du glutathion ou des agents réducteurs équivalents comme co-substrats (Bouldjadj, 2009).

### **I.3.2.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques**

#### **❖ Antioxydants endogènes**

Ce groupe de systèmes antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, les hormones sexuelles, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque et le coenzyme Q. De tous ces

composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le NO (Favier, 2003). Dans des conditions physiologiques, le glutathion sous forme réduite (GSH) représente la très grande majorité du glutathion total (90 à 98%) ; lors d'un stress oxydant le GSH est oxydé avec la formation de pont disulfure, GSSG, et/ou de pont disulfure mixte, GSSR (R étant fixé à un autre thiol radicalaire) (Stamler et Slivka, 1996). Le glutathion agit également comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, glutathion réductase et transférase (Ravi *et al.*, 2004). La bilirubine est, quant à elle, capable de piéger des radicaux peroxydes (ROO•) et l'oxygène singulet, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (Neuzil et Stocker, 1993). Les hormones sexuelles femelles, grâce à la présence d'un hydroxyle phénolique au niveau de leur structure chimique, peuvent inhiber la peroxydation lipidique des LDL *in vitro*, à des concentrations micromolaires (Keaney *et al.*, 1994). Des composés comme les thiorédoxines, les glutarédoxines et les métallothionéines, joueraient sans doute un rôle protecteur, même si l'importance de leur action n'a pas été encore clairement établie (Favier, 2003).

#### ❖ Molécules antioxydantes exogènes

##### i) Vitamine C

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, de l'hypochlorite, des radicaux hydroxyles et peroxydes, et de l'oxygène singulet (Delattre *et al.*, 2005).

##### ii) Vitamine E

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active étant l' $\alpha$ -tocophérol. Cette vitamine est le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. L' $\alpha$ -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singulet ( $O_2\bullet$ ) en s'oxydant en quinone, d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle (OH•). Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxydes (ROO•) pour former un radical tocophéryle (Delattre *et al.*, 2005).

### **iii) $\beta$ -carotène**

Le  $\beta$ -carotène est apporté par l'alimentation. Il est doué de plusieurs capacités: il est précurseur de la vitamine A, il capte l'oxygène singulet sous faible pression d'oxygène et, avec les autres caroténoïdes, il a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation. Il protège les structures cellulaires contre l'agression oxydante (Goudable et Favier, 1997).

### **iv) Sélénium**

Le sélénium joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases sélénodépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines (Burk, 2002).

### **v) Zinc**

Le zinc (Zn) joue un rôle antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD. Il inhibe la production des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) par les métaux de transitions, en entrant en compétition avec le fer et le cuivre dans la réaction de Fenton ; le zinc protège aussi les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer, en empêchant la formation de ponts disulfure intramoléculaires (Powell, 2000) ; L'activité antioxydante du zinc pourrait également passer par l'induction de metallothionéines pouvant piéger les ERO (Delattre *et al*, 2005).

### **vi) Polyphénols**

Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tannins. Ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxyles. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre *et al*, 2005).

## **I.4 MODELES EXPERIMENTAUX DE L'HEPATOTOXICITE ET DE LA NEPHROTOXICITE**

### **I.4.1 Quelques modèles d'induction de l'hépatotoxicité**

#### **I.4.1.1 Cas de l'éthanol**

Le foie est l'un des organes les plus susceptibles aux effets hépatotoxiques de l'éthanol. La consommation de l'alcool est connue pour causer les lithiases, les hépatites et la cirrhose. La lithiase est un phénomène réversible qui survient lorsque l'alcool remplace les

acides gras dans les mitochondries. Les hépatites et la cirrhose peuvent survenir à cause d'un début de peroxydation lipidique durant le métabolisme microsomal de l'alcool. Les effets néfastes de l'éthanol peuvent aussi être le résultat de la libération des radicaux libres pendant l'oxydation du foie. La dose expérimentale toxique d'éthanol administrée p.o. aux rats est de 5 g/kg (Song *et al.*, 2014).

#### **I.4.1.2 Cas du tétrachlorure de carbone**

Le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) est administré *in vivo* par voie intrapéritonéale ou orale ou sous cutanée à des doses variées soit de 1 mL/kg de poids corporel (ip) (Guntupalli *et al.*, 2006) ou de 2 mL/kg de poids corporel (dilué à 40 % à l'huile d'olive) (sous-cutanée) (Xiangchun *et al.*, 2009). Lorsque le CCl<sub>4</sub> est ingéré ou inhalé par accident ou encore administré expérimentalement aux animaux, il subit un métabolisme activateur par clivage sous l'action du cytochrome P<sub>450</sub> et aboutit au radical libre trichlorométhyl (CCl<sub>3</sub>). Le radical CCl<sub>3</sub> formé réagit avec l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) pour former le trichlorométhyl peroxy (CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) qui est le métabolite réactif responsable de la toxicité du CCl<sub>4</sub>. Ce métabolite initie la peroxydation lipidique qui entraîne la perturbation de la perméabilité membranaire aboutissant à la mort cellulaire (Guntupalli *et al.*, 2006). L'intoxication au CCl<sub>4</sub> entraîne une augmentation de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyltransférase (Guntupalli *et al.*, 2006) et une diminution des enzymes oxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) (Xiangchun *et al.*, 2009).

#### **I.4.1.3 Cas du paracétamol**

Le paracétamol, analgésique très répandu cause des dommages hépatiques à fortes doses. L'administration du paracétamol entraîne les nécroses des hépatocytes centrolobulaires caractérisées par une infiltration leucocytaire suivie de grandes lésions hépatiques. La liaison covalente du N-acetyl-P-benzoquinoneimine, métabolite toxique du paracétamol, entraîne la peroxydation lipidique. La dose de paracétamol de 1,5 g/kg est la dose toxique utilisée en laboratoire (Yoon *et al.*, 2016).

#### **I.4.1.4 Cas du mercure**

Le mercure est un métal de transition qui est à l'origine de la genèse des espèces réactives de l'oxygène (EROs) telles que le peroxyde d'hydrogène. Ces EROs stimulent la production des radicaux peroxydes et hydroxyles. Ces radicaux sont responsables de la

destruction des membranes cellulaires par peroxydation lipidique. Le mercure est aussi responsable de la baisse de l'activité de la SOD, de la catalase et du glutathion peroxydase. Les doses de mercure de 0,02 mg/kg sont utilisées en laboratoire comme modèles d'hépatotoxicité (Haleem *et al.*, 2012).

## **I.4.2 Quelques modèles d'induction de la néphrotoxicité**

### **I.4.2.1 Cas de la gentamicine**

#### **❖ Métabolisme**

Les aminosides administrés par voie parentérale sont faiblement absorbés à partir des voies gastrointestinales. La gentamicine est distribuée dans l'espace vasculaire et les interstices de la plupart des tissus. Une fois dans l'organisme, elle n'est pas métabolisée et est excrétée principalement par filtration glomérulaire, sans avoir été transformée. La demi-vie de la gentamicine est de 2 à 3 heures (Rouas, 2010).

#### **❖ Mécanisme d'action**

La néphrotoxicité due aux aminoglycosides est une cause reconnue de l'insuffisance rénale aiguë chez l'homme et les animaux. Les aminoglycosides, après absorption proximale, s'accumule dans les lysosomes des tubules proximaux et entraînent leur lyse. Les complications rénales des aminosides sont fréquentes. La néphrotoxicité touche environ 20 % des malades traités. Elle se manifeste cliniquement par une insuffisance rénale aiguë de degré variable, accompagnée d'une protéinurie minime et d'une leucocyturie qui précèdent une diminution de la filtration glomérulaire. Sur le plan histologique, la lésion rénale est représentée par une nécrose tubulaire dont l'évolution après arrêt du toxique est généralement favorable. Les signes d'atteinte rénale ont également été rapportés à des faibles doses chez l'Homme et chez l'animal. Après la filtration glomérulaire, une faible quantité (2-5 %) de gentamicine se lie aux cellules endothéliales du tubule contourné proximal. Cette liaison résulte aussi bien de l'interaction des aminosides polybasiques avec les acides phospholipidiques que de la liaison du composé à des transporteurs endocytosiques tels que la mégaline. Après entrée dans le cytoplasme par endocytose, la gentamicine s'accumule dans les vacuoles lysosomales. Différentes voies mécanistiques ont été explorées pour tenter de comprendre par quel mécanisme la gentamicine induit une néphrotoxicité: la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène, l'inflammation, l'augmentation de la phospholipidose



rénale, la dérégulation de l'équilibre électrolytique par inhibition de la pompe Na/K-ATPase, la perturbation des enzymes lysosomales, la modification de l'hémodynamie par action sur le système rénine-angiotensine. De nombreux travaux étudiant les effets d'agents antioxydants sur la prévention de la néphrotoxicité induite par la gentamicine ont souligné l'importance du stress oxydant dans les mécanismes d'atteinte rénale bien qu'il paraît clair aujourd'hui que la néphrotoxicité induite par la gentamicine est une combinaison de différents mécanismes (Rouas, 2010, Randjelovic *et al.* ; 2011 ; Khattab, 2012).

#### **I.4.2.2 Cas du chlorure de mercure**

##### **❖ Métabolisme**

Le mercure est absorbé soit par voie pulmonaire, orale ou par voie cutanée lors de l'application des crèmes ou savon éclaircissant contenant des sels de mercure inorganique (Falcy *et al.*, 2014). Il se distribue dans tous les organes où il se fixe aux protéines sanguines et tissulaires. Au niveau pulmonaire, le mercure élémentaire va être oxydé en une forme inorganique divalente par la voie de l'hydrogène peroxyde-catalase. Son élimination peut être biliaire, cutanée, salivaire, mais principalement rénale. Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée ou fixée à des protéines. La demi-vie biologique du mercure est comprise entre 40 et 90 jours (Falcy *et al.*, 2014).

##### **❖ Mécanisme d'action**

Le rein a une grande affinité pour le mercure comparé aux autres organes, ce qui explique la prédominance des lésions rénales dans l'intoxication au mercure. Le mercure agit en formant des liaisons covalentes avec le soufre. L'action toxique du mercure, en particulier l'ion mercurique de  $Hg^{2+}$ , s'explique par sa grande affinité pour les groupements thiol de nombreuses protéines et enzymes, perturbant ainsi leurs fonctions intra et extra-cellulaires. Plusieurs mécanismes d'action sont impliqués comme l'inhibition de la synthèse de certaines protéines (perturbant la traduction protéique notamment dans le cervelet), la synthèse de l'ADN, le cycle de Krebs ou la mitose par inhibition de la polymérisation des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Dans les cellules du système nerveux, est observée *in vitro* une altération de la formation des microtubules, de la formation des signaux nerveux et de la transmission synaptique et transmembranaire. Le stress oxydant provoqué par le mercure dans les mitochondries aurait un rôle dans le développement des lésions tubulaires rénales et

entraînerait une altération de la membrane cellulaire. Le glutathion et la métalloprotéine semblent jouer un rôle dans l'accumulation du mercure et dans l'inhibition de son action toxique. A faibles doses, le mercure semble stimuler la synthèse rénale de glutathion, sauf à fortes doses où elle est inhibée. Il semblerait que les tissus appauvris en glutathion soient plus sensibles à l'action du mercure. Les vapeurs de mercure induisent aussi la synthèse de métallothionéine dans les reins et favorise ainsi l'accumulation du mercure sous forme ionisée. Ces protéines semblent jouer un rôle protecteur vis-à-vis du mercure en le séquestrant, tout en favorisant sa rétention tissulaire (Azevedo *et al.*, 2012 ; Falcy *et al.*, 2014).

#### **I.4.2.3 Cas de la L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester (L-NAME)**

##### **❖ Métabolisme**

La L-NAME est absorbée par voie orale ou intraveineuse. Elle se distribue dans le foie où elle est oxydée en N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (L-NOARG), inhibiteur actif de la synthèse du monoxyde d'azote. Son élimination peut être biliaire ou rénale sous forme de L-NOARG qui a une demi-vie plasmatique de 19 minutes (Avontuur *et al.*, 1998).

##### **❖ Mécanisme d'action**

Après administration aiguë de la L-NAME dans le lit vasculaire, des changements de la pression artérielle sanguine ou des résistances périphériques peuvent être rapidement observés. La présence de la L-NAME augmente l'expression de la iNOS et de la eNOS, peut être en influençant la balance entre la NO et la transcription du facteur nucléaire kappa B (NFkB) qui est un facteur clé de la régulation de l'expression de la NOS. Le NO entraîne inhibition de l'activation de la NF-kB par la liaison à l'ADN, également induit et stabilise l'inhibiteur de la NF-kB, modulant ainsi le taux de la transcription de la NOS. Ainsi, la diminution du taux de NO entraîne par la L-NAME aboutit à l'activation du NF-kB, et par conséquent augmente l'expression de la NOS (Kopincova *et al.*, 2012).

### **I.5 TRAITEMENT DE L'HEPATOTOXICITE ET DE LA NEPHROTOXICITE**

Les objectifs du traitement de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité visent à réduire les symptômes afin de diminuer sa morbidité et sa mortalité. La prise en charge thérapeutique

des hépatotoxicités et des néphrotoxicités repose sur le traitement médicamenteux et sur le traitement non pharmacologique.

### **I.5.1 Traitement de l'hépatotoxicité**

Pour remédier aux problèmes hépatiques, les méthodes telles que la prise des médicaments hépatoprotecteurs (cas des hépatites toxiques), les vaccins (hépatites virales) ou la sensibilisation des populations ont été entreprises pour lutter contre ces atteintes (par exemple améliorer leur hygiène alimentaire).

### **I.5.2 Traitement de la néphrotoxicité**

Les problèmes de néphrotoxicité quant à eux peuvent être traités de plusieurs manières.

#### **I.5.2.1 Approches diététiques**

❖ **Restriction protidique:** réduit les symptômes d'urémie, baisse la pression dans les capillaires glomérulaires, réduit la perméabilité de la membrane basale et l'expression des facteurs de croissance (Rigalleau, 1997).

❖ **Restriction lipidique:** les apports en cholestérol accélèrent l'apparition et la progression de la glomérulosclérose et les lésions interstitielles chez les néphropathiques. L'administration d'un traitement hypolipémiant par fibrates ou inhibiteurs de l'HMG-CoA exerce un effet favorable sur l'évolution de la fonction rénale indépendamment des variations de la pression artérielle chez les néphropathiques. Elle permet l'élévation du HDL-cholestérol et l'abaissement des triglycérides plasmatiques (Hao CM *et al.*, 2007).

#### **I.5.2.2 Approches médicamenteuses**

Le traitement des maladies rénales passe aussi par la prise de certaines classes de médicaments tels que résumés dans le tableau II (Foyet, 2014):

**Tableau II: Classes de médicaments néphroprotecteurs**

<b>Antihypertenseurs et agents associés</b>
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Inhibiteurs des canaux calciques Antagonistes des récepteurs de l'endothéline L-arginine Antagonistes de la vasopressine
<b>Agents modifiant le métabolisme lipidique</b>
Inhibiteurs de la HGM-CoA-réductase (statines)
<b>Agents inhibant l'action de différents facteurs de croissance</b>
Antagonistes ou anticorps anti-PDGF, anti-TGF $\beta$ Anticorps anti-IGF-1 ou anti-récepteur IGF-1 L-arginine Inhibiteurs de la HGM-CoA-réductase (statines)
<b>Agents interférant avec les systèmes de coagulation</b>
Prostaglandines Héparine Anti-agrégants plaquettaires Inhibiteurs de la thromboxane synthétase Antagonistes du récepteur TXA <sub>2</sub> /endoperoxyde
<b>Agents inhibant la glycation terminale</b>
Aminoguanidine Vitamine E

### I.5.3 Phytothérapie dans la prise en charge de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de tester les propriétés hépatoprotectrices et néphroprotectrices des extraits de plante. Les travaux de Pramyothin *et al.* (2005) ont révélé les effets hépatoprotecteurs respectivement de *Thunbergia laurifolia* et de *Antrodia camphorata* chez les rats intoxiqués à l'éthanol. Les travaux de Ouattara *et al.* (2003) ont montré que *Nauclea latifolia*, *Combretum glutinosum* et *Tinospora bakis* possèdent des propriétés hépatoprotectrices chez des souris intoxiquées au tétrachlorure de carbone. Ngueguim *et al.* (2016) ont montré que *Dichrocephala integrifolia* avait des effets protecteurs contre les dommages hépatiques dûs à l'administration de l'éthanol chez le rat. Les effets néphroprotecteurs quant à eux ont été évalués avec la fraction d'extrait au méthanol de *Kalanchoe crenata* chez le rat (Foyet, 2014). Ces plantes ont en commun des composés doués

d'activités antioxydantes tels que les flavonoïdes et les composés phénoliques qui leur confèrent des propriétés hépatoprotectrices et néphroprotectrices (Foyet, 2014).

Les «médecines douces» par les plantes sont d'actualité, mais elles peuvent provoquer une toxicité hépatique ou rénale. En effet, elles peuvent contenir un principe actif hépatotoxique, néphrotoxique ou être contaminées par des substances toxiques comme les pesticides, d'où la nécessité d'établir les limites d'utilisation des substances naturelles en phytothérapie.

## **I.6 TOXICITE DES SUBSTANCES**

### **I.6.1 Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë est l'ensemble des effets néfastes se produisant immédiatement ou peu de temps après une exposition unique ou répétée sur une période de moins de 24 heures à une ou plusieurs substances (OCDE, 2001). La toxicité aiguë est généralement utilisée pour la détermination de la DL<sub>50</sub>, terme défini comme la dose susceptible d'entraîner la mort de 50 % des animaux traités sur une période donnée (OCDE, 2001).

Selon la dose, les toxiques peuvent être classés comme indiqué dans le tableau III (Lu, 1992).

**Tableau III: Classification de toxicité aiguë en fonction des valeurs de la DL<sub>50</sub> par voie orale**

Dose orale (mg/kg)	0-5	> 50-500	> 500-5000	>5000
Catégories	Très toxique	Modérément toxique	Faiblement toxique	Toxicité relativement faible

L'intérêt de l'évaluation de la toxicité aiguë est de permettre d'écarter les substances trop toxiques, et de servir de guide des expériences ultérieures en fournissant des indications sur les principaux signes d'intoxication (OCDE, 2001).

## **I.6.2 Toxicité subchronique**

La toxicité subchronique est l'étude des effets néfastes dus à l'administration répétée d'une substance à plusieurs doses pendant une période de plus de 28 jours et de moins de 90 jours (OCDE, 2008). L'essai de toxicité subchronique permet d'entrevoir les conditions expérimentales d'une étude de toxicité à long terme. Pendant cette période d'étude, le comportement général, les troubles histologiques, les modifications de la composition des compartiments liquidiens, le pourcentage de mortalité ainsi que le poids relatif des organes sont enregistrés (OCDE, 2008). La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux, en raison d'un niveau de dose par groupe. Au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin normal doivent être utilisés. La dose la plus élevée doit provoquer des effets toxiques, sans être létale ou causer de sévères souffrances. Une séquence de doses décroissantes doit ensuite être sélectionnée en vue de mettre en évidence tout effet lié à la dose ainsi qu'une concentration sans effet nocif observé à la dose la plus faible (OCDE, 2008).

## **I.6.3 Toxicité chronique**

La toxicité chronique s'effectue sur une période beaucoup plus longue et permet de déterminer les effets d'une substance d'essai chez les mammifères à la suite d'une exposition prolongée et quotidienne (OCDE, 2018). Elle est une étude de la toxicité suite à l'administration répétée d'une substance à plusieurs doses pendant un délai de 3 mois au minimum à plusieurs années (OCDE, 2018). Elle a pour but la détermination des changements comportementaux, les modifications histologiques, anatomiques, physiologiques et biochimiques causées par les altérations de certains tissus et organes (OCDE, 2018).

Les modifications engendrées par un toxique peuvent survenir dans la formule sanguine, la composition chimique des compartiments liquidiens et la structure histologique des organes tels que le foie et les reins (OCDE, 2018).

## **I.7 CONNAISSANCES GENERALES SUR *Eleusine indica***

### **I.7.1 Systématique**

*Eleusine indica* est classifiée par Gaertn en 1788 tel que indiqué ci-dessous:

Domaine	<b>Eucaryote</b>
Règne	<b>Plantae</b>
Embranchement	<b>Viridiaeplantae</b>
Classe	<b>Equisetopsida</b>
Ordre	<b>Poales</b>
Famille	<b>Poaceae</b>
Sous-famille	<b>Chloridoideae</b>
Tribu	<b>Cynodonteae</b>
Genre	<b><i>Eleusine</i> Gaertn., 1788</b>
Espèce	<b><i>Eleusine indica</i> (L.) Gaertn., 1788</b>

### I.7.2 Morphologie

*Eleusine indica* est une herbe annuelle touffue. Elle a des racines fibreuses et de nombreuses tiges dures, et peut atteindre 0,6 m de hauteur. Chaque fleur a entre 4 et 15 cm de long et les épis sont serrés sur la face opposée de celle-ci en deux rangées. Les feuilles sont souvent pliées et font entre 5 et 35 cm de longueur et entre 3 et 6 mm de large (Figure 3).



**Figure 3: Photographie de *Eleusine indica***

(Photographie prise par TCHOUPOU à Ngoa-Ekélé en Mars 2015)

### **I.7.3 Phytogéographie**

*Eleusine indica* est une plante originaire de l'Afrique et distribuée dans les régions tropicales, subtropicales et tempérées du monde incluant l'Afrique, l'Asie, l'Australie, le Pacifique et l'Amérique. C'est une mauvaise herbe répandue sur les terres cultivées et des bords de routes qui se développe en toutes saisons.

### **I.7.4 Données ethnopharmacologiques**

*Eleusine indica* est utilisée en médecine traditionnelle au Trinidad et Tobago pour traiter les problèmes rénaux (Lans, 2006). La plante entière est également utilisée en Malaisie comme diurétique, fébrifuge et laxatif, comme antihypertenseur, pour les problèmes d'oligurie et de rétention urinaire (Al-Zubairi *et al.*, 2011). Les feuilles en infusion sont utilisées au Brésil comme anti-inflammatoire (De Melo *et al.*, 2005). *Eleusine indica* est utilisée en médecine traditionnelle au Brésil comme diurétique, anti-helminthique et fébrifuge (De Melo *et al.*, 2005). Au Cameroun, dans les Régions du Centre et du Sud, la plante est utilisée en décoction pour soigner les problèmes d'insuffisance rénale (Sagnia *et al.*, 2014).

### **I.7.5 Etudes pharmacologiques**

Des études antérieures ont montré que :

- la partie aérienne de *Eleusine indica* (extrait éthanolique) aurait des effets antioxydants et anti-inflammatoires (Sagnia *et al.*, 2014)
- la plante entière de *Eleusine indica* en extrait aqueux aurait des effets antioxydants (Iqbal et Gnanara, 2012).

### **I.7.6 Phytochimie**

Des études phytochimiques préalablement menées sur l'extrait méthanolique ont révélé la présence des métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les tanins, les glycosides cardiaques, les saponines, les alcaloïdes, les anthraquinones (Morah et Otuk, 2015).





**CHAPITRE II:  
MATERIEL ET  
METHODES**

## II.1 MATERIEL

### II.1.1 Animaux d'expérimentation

Les animaux d'expérimentation étaient des rats albinos de souche Wistar de sexe mâle pour les études de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité, âgés de 8 à 12 semaines. L'évaluation du profil toxicologique de l'extrait a été effectuée sur des rats des deux sexes âgés de 10 semaines. Ces animaux pesaient entre 120 et 190 g au début de l'expérimentation. Ils ont été élevés à l'Animalerie du Laboratoire de Physiologie Animale de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I dans les conditions de température ambiante, une aération suffisante et un cycle lumineux naturel. Les animaux avaient accès libre à l'eau de robinet et à une alimentation standard du Laboratoire. La composition alimentaire est donnée dans le tableau IV.

**Tableau IV: Composition alimentaire des animaux**

Constituants	Quantité (en %)
Farine de maïs	54 %
Farine de blé	10 %
Farine de poisson	24 %
Farine de palmiste	7 %
Farine d'os + sel de cuisine	4 %
Concentré de vitamines	1 %

### II.1.2 Matériel végétal

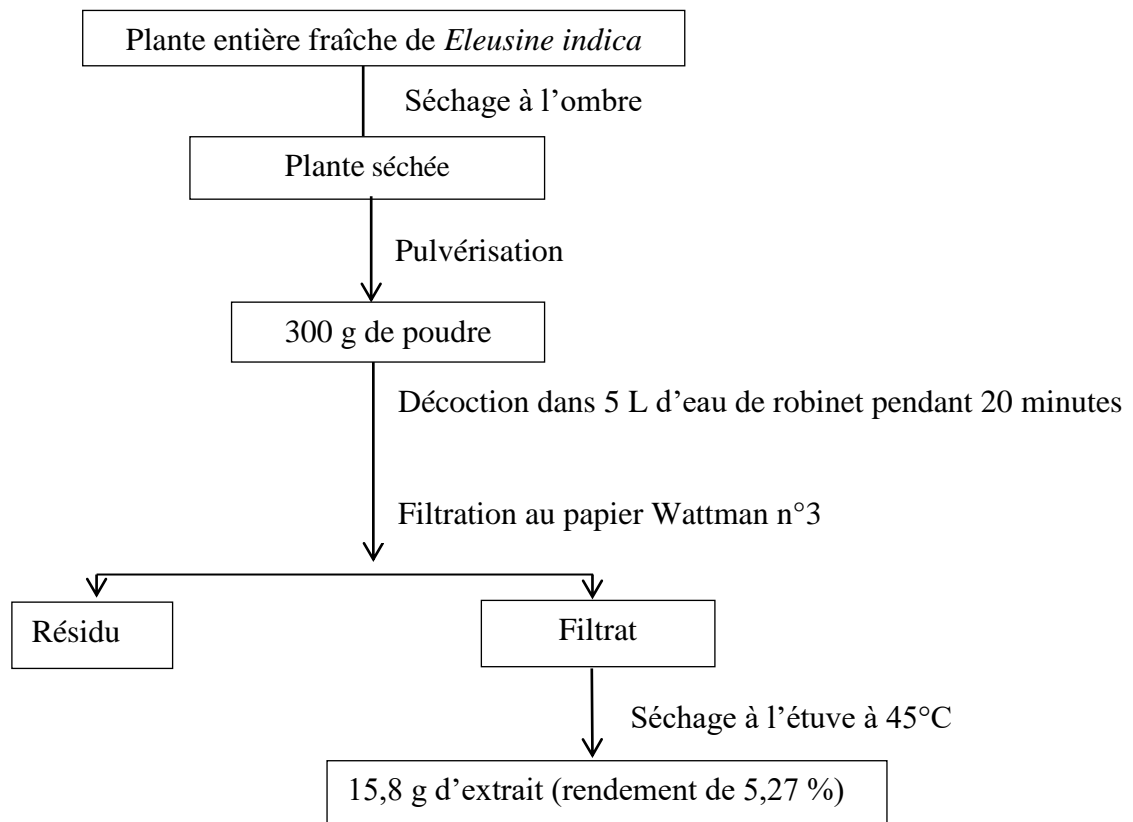
La plante entière fraîche de *Eleusine indica* a été récoltée à Ngoa-Ekélé, département du Mfoundi, Région du Centre Cameroun en janvier 2015. L'authentification botanique de la plante a été réalisée par Monsieur Ngansop Tchatchouang Eric à l'Herbier National du Cameroun par comparaison à l'échantillon N° 8356 SRF/CAM (YA).

## II.2 METHODES

### II.2.1 Préparation de l'extrait aqueux de *Eleusine indica*

La plante entière fraîche de *Eleusine indica* récoltée a été lavée et séchée à l'ombre, puis écrasée en une poudre fine. Trois cents grammes (300 g) de poudre ont été portés à ébullition dans 5 L d'eau de robinet pendant 20 minutes. Après refroidissement à température

ambiante, la préparation a été filtrée à l'aide du papier Wattman n° 3 et le filtrat a été séché à 45°C à l'étuve. Cette opération a permis d'obtenir 15,8 g d'extrait aqueux, soit un rendement de 5,27 % (Figure 4).



**Figure 4: Protocole de préparation de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

Les doses d'extrait à administrer aux rats ont été déterminées à l'aide de la formule d'interpolation de doses inter-espèces. Elles s'expriment en multipliant la dose thérapeutique humaine équivalente pour un facteur de conversion décrite par Shin *et al.* (2010).

$$\text{Dose animale} = \text{Dose humaine équivalente} \times 6,17$$

Le choix des doses pour nos différentes études a été fait à partir de la dose thérapeutique de 200 mg/kg utilisée dans les travaux sur les activités hépatonéphroprotectrices de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le rat se basant sur les recommandations du tradithérapeute à savoir un verre moyen 2 fois par jour. Des solutions de concentrations variables ont été préparées par dilution de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* dans de l'eau distillée. Connaissant la dose D (mg/kg) à administrer, le poids de l'animal P

(kg) et la concentration C (mg/mL) de l'extrait, le volume V (mL) de solution à administrer aux rats a été déterminé à partir de la formule:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose (mg/kg)} \times \text{Poids (kg)}}{\text{Concentration (mg/mL)}}$$

Le volume maximal à administré à chaque animal était fixé à 1 mL pour 100 g de poids corporel en gavage.

## **II.2.2 Substances d'expérimentation**

Les différents produits utilisés pour les différentes études de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité étaient: la gentamicine sous forme de solution hydrosoluble de sulfate de gentamicine (2 mL/80 mg), la cardioaspirine (80 mg/kg), le chlorure de mercure (0,02 mg/kg), le vérapamil (0,5 mg/kg), la L-NAME (30 mg/kg), et le losartan (12,5 mg/kg). La gentamicine, la cardioaspirine, le vérapamil et le losartan ont été achetés en pharmacie. Le chlorure de mercure et la L-NAME ont été obtenus au laboratoire SIGMA (Allemagne).

### **II.2.2.1 Préparation de la solution d'aspirine**

La solution d'aspirine (19,53 mg/mL) a été préparée en faisant dissoudre un comprimé d'aspirine (100 mg) dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour 5,12 mL et administrée aux rats à la dose de 80 mg/kg.

### **II.2.2.2 Préparation de la solution de chlorure de mercure**

Le chlorure de mercure était administré par injection sous cutanée aux rats à la dose de 0,02 mg/kg. Une quantité de poudre de chlorure de mercure (0,08 mg) a été prélevée et pesée, puis dissoute dans 40 mL de NaCl 0,9 %. La solution ainsi préparée avait une concentration de 0,002 mg/mL et a été conservée à 4 °C pour les traitements ultérieurs.

### **II.2.2.3 Solution de vérapamil**

Une solution de vérapamil a été préparée en dissolvant un comprimé de vérapamil (40 mg) dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour 800 mL, soit une solution de 0,05 mg/mL. La solution ainsi préparée et conservée à 4 °C, a été administrée aux rats à la dose de 0,5 mg/kg.

#### **II.2.2.4 Solution de L-NAME**

La solution de L-NAME était administrée en injection intrapéritonéale aux rats à la dose de 30 mg/kg. Une quantité de poudre de L-NAME (81,81 mg) a été dissoute dans une quantité suffisante de NaCl 0,9 % pour 27,27 mL, soit une solution de 3 mg/mL. La solution a été conservée à 4 °C pour les traitements ultérieurs.

#### **II.2.2.5 Solution de losartan**

La solution de losartan était administrée aux rats par gavage à la dose de 12,5 mg/kg. Un comprimé de losartan 50 mg a été dissout dans 47,35 mL d'eau distillée, soit une concentration de 1,06 mg/mL. Le mélange a été conservé à 4 °C pour les traitements ultérieurs.

#### **II.2.2.6 Préparation de la gentamicine**

La gentamicine sous forme de solution hydrosoluble de sulfate de gentamicine, en forme d'ampoule de 80 mg/2 mL a été administrée aux rats par injection intrapéritonéale à la dose de 100 mg/kg. Sachant que 80 mg/kg par 2 mL est égale à 40 mg/kg par 1 mL, la dose de 100 mg/kg a été estimée à un facteur 2,5 de 40 mg/kg puis administrée à chaque rat en raison de 0,1 mL par 100 g/poids

### **II.2.3 Evaluation des propriétés hépatoprotectrices et néphroprotectrices de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

Les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* ont été évalués sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites expérimentalement en études préventive et curative.

#### **II.2.3.1 Hépatotoxicité et néphrotoxicité induites par le chlorure de mercure**

L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité ont été induites par injection sous-cutanée (sc) de chlorure de mercure à la dose de 0,02 mg/kg selon le protocole de Haleem *et al.* (2012).

##### **❖ Etude préventive**

Après une période d'adaptation (2 semaines), 25 animaux ont été divisés en 5 groupes de 5 animaux chacun et traités pendant 30 jours comme suit:

- Groupe I (témoin normal): les rats ont reçu concomitamment une solution de NaCl 0,9 % par voie sous-cutanée (sc) et par gavage (p.o) de l'eau distillée (1 mL/100 g) ;
- Groupe II (témoin négatif): les rats ont reçu concomitamment le chlorure de mercure (0,02 mg/kg) en injection sc et de l'eau distillée (1 ml/100 g, p.o) ;

-Groupe III (témoin positif): les rats ont reçu concomitamment le chlorure de mercure (0,02 mg/kg, s.c) et le vérapamil (0,5 mg/kg, p.o) ;

-Groupes IV et V: les rats ont reçu concomitamment le chlorure de mercure (0,02 mg/kg, sc) et l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg (p.o).

#### ❖ Etude curative

Pour cette étude, 25 rats ont été préalablement répartis en 2 lots: un premier lot de 5 rats (témoin normal) qui ont reçus par voie s.c une solution de NaCl 0,9 %, et un deuxième lot constitué de 20 rats qui ont reçu chacun en injection sc 0,02 mg/kg quotidienne de chlorure de mercure. Après 30 jours, les animaux du second groupe ont été répartis en 4 lots de 5 rats chacun. Les rats des différents groupes ont été par la suite traités pendant 30 jours comme suit :

-Témoin normal a reçu de l'eau distillée (1 mL/100 g, p.o) ;

-Témoin négatif a reçu de l'eau distillée (1 mL/100 g, p.o) ;

-Témoin positif a reçu 0,5 mg/kg de vérapamil en gavage ;

-Groupes tests ont reçu l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg par voie orale.

### II.2.3.2 Hépatotoxicité et néphrotoxicité induites par la L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester (L-NAME)

L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité ont été induites par injection intrapéritonéale de la L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester (L-NAME) à la dose de 30 mg/kg selon le protocole de Therrien *et al.* (2005).

#### ❖ Etude préventif

Après une période d'adaptation (2 semaines), 25 animaux ont été divisés en 5 groupes de 5 animaux chacun et traités pendant 60 jours comme suit:

-Groupe I (témoin normal): les rats ont reçu concomitamment en injection quotidienne par voie intrapéritonéale (ip) une solution de NaCl 0,9 % et par gavage de l'eau distillée (1 mL/100 g) ;

-Groupe II (témoin négatif): les rats ont reçu concomitamment 30 mg/kg de L-NAME en injection ip quotidienne et de l'eau distillée (1 mL/100 g, p.o) ;

-Groupe III (témoin positif): les rats ont reçu concomitamment 30 mg/kg de L-NAME (ip) et une solution de losartan (12,5 mg/kg, p.o) ;

-Groupes IV et V: les rats ont reçu concomitamment la L-NAME (30 mg/kg ; ip) et l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg (p.o).

### ❖ Etude curatif

Pour cette étude, 25 rats ont été préalablement répartis en 2 lots: un premier lot de 5 rats (témoin normal) qui ont reçus par voie ip une solution de NaCl 0,9 %, et un deuxième lot constitué de 20 rats qui ont reçu en injection ip quotidienne 30 mg/kg de L-NAME pendant 60 jours. Ce second lot d'animaux a été par la suite réparti en 4 groupes de 5 rats chacun. Les rats des différents groupes ont été traités pendant 30 jours comme suit:

- Groupe I (témoin normal): les rats ont reçu de l'eau distillée (1 mL/100 g) par voie orale (p.o) ;
- Groupe II (témoin négatif): les rats ont reçu l'eau distillée en gavage ;
- Groupe III (témoin positif): les rats ont reçu le losartan (12,5 mg/kg, p.o) ;
- Groupes IV et V: les rats ont reçu l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg (p.o).

### II.2.3.3 Hépatotoxicité et néphrotoxicité induites par la gentamicine

L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité ont été induites chez le rat par injection intrapéritonéale de gentamicine à la dose de 100 mg/kg selon les protocoles modifiés de Khattab (2012) et Randjelovic *et al.* (2011).

#### ❖ Etude préventive

Après une période d'adaptation (2 semaines), 25 animaux ont été divisés en 5 groupes de 5 rats chacun répartis et traités pendant 10 jours comme suit:

- Groupe I (témoin normal): les rats ont reçu concomitamment en injection quotidienne par voie intrapéritonéale (ip) une solution de NaCl 0,9 % et par gavage (p.o) de l'eau distillée (1 mL/100 g) ;
- Groupe II (témoin négatif): les rats ont reçu concomitamment 100 mg/kg de gentamicine (ip) et de l'eau distillée (1 mL/100 g de poids corporel) par gavage ;
- Groupe III (témoin positif): les rats ont reçu concomitamment 100 mg/kg de gentamicine (ip) et 80 mg/kg d'aspirine (p.o) ;
- Les animaux des groupes IV et V ont reçu concomitamment 100 mg/kg de gentamicine (ip) et l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg (p.o).

#### ❖ Etude curative

Pour cette étude, 25 rats ont été préalablement répartis en 2 lots: un premier lot de 5 rats (témoin normal) soumis à une injection ip de NaCl 0,9 %, et un deuxième lot constitué de 20 rats qui ont reçu en injection ip quotidienne 100 mg/kg de gentamicine pendant 10 jours. Ce deuxième lot d'animaux a été par la suite répartis en 4 groupes de 5 rats chacun. Au terme

de ces 10 jours, les animaux de chaque groupe en plus du traitement précédent ont reçu les différentes substances pendant 20 jours.

-Les rats du groupe témoin normal ont reçu concomitamment une solution de NaCl 0,9 % par voie intrapéritonéale (ip) et de l'eau distillée (1 mL/100 g) par voie orale (p.o) ;

-Les rats du groupe témoin négatif ont reçu concomitamment la gentamicine (100 mg/kg, ip) et l'eau distillée (1 mL/100 g, p.o) ;

-Les rats du groupe témoin positif ont reçu concomitamment la gentamicine (100 mg/kg, ip) et par gavage l'aspirine à la dose de 80 mg/kg ;

-Les rats des deux derniers groupes ont reçu concomitamment la gentamicine (100 mg/kg, ip) et par gavage l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg (p.o).

Pendant les différentes périodes expérimentales, l'évolution pondérale a été évaluée tous les 5 jours et le gain pondéral a été calculé selon la formule ci-dessous:

$$GP = \frac{P_n - P_{(n-1)}}{P_{(n-1)}} \times 100$$

{

- P<sub>n</sub> = n<sup>ième</sup> mesure du poids corporel
- P<sub>(n-1)</sub> = (n-1)<sup>ième</sup> mesure de poids corporel
- n est une valeur entière
- GP = gain pondéral (%)

A la fin des différentes périodes expérimentales, les animaux ont été soumis à un jeûn non hydrique de 12h, les paramètres hémodynamiques et biochimiques ont été déterminés.

## II.2.4 Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les paramètres hémodynamiques

L'hypertension artérielle favorise les maladies graves telles que les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus, les oedèmes pulmonaires ou la destruction du rein d'où l'interêt de la surveillance de ce paramètre.

### II.2.4.1 Mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

#### ❖ Préparation de l'animal

##### i) Anesthésie de l'animal

L'anesthésie générale des animaux a été réalisée par injection intra-péritonéale de l'uréthane à 15 % à la dose de 1,5 g/kg.



## **ii) Mise à nu et cathétérisme de la veine pénienne**

L'animal anesthésié a été fixé en décubitus dorsal sur une planche de liège. Le pénis a été sorti. Après la mise à nu de la veine pénienne, une première ligature a été effectuée vers le bout périphérique et une ligature d'attente a été placée sous la veine du côté ventral. Après incision de la veine, un cathéter rempli de Mc Even hépariné (10 %) a été introduit dans la veine et maintenue en place par une ligature.

## **iii) Mise à nu et cathétérisme de l'artère carotide**

Une incision médiane et longitudinale de la région du cou a été pratiquée et les muscles sternohyoïdiens et la trachée ont été écartés. Les carotides reconnaissables par leur paroi opalescente sont situées en profondeur de part et d'autre de la trachée. La carotide a été délicatement dégagée des fibres nerveuses. Les ligatures d'attentes ont été placées sous l'aorte. Une ligature céphalique a été effectuée. Un clamp vasculaire a été placé le plus bas possible vers le cœur. Une incision a été réalisée entre la première ligature et le second fil d'attente. L'embout libre du cathéter relié au transducteur a été introduit dans la carotide en direction du cœur et maintenu en place par la deuxième ligature.

La pression artérielle a été évaluée dans cette étude par la méthode directe (Figure 5) qui consiste à enregistrer la pression artérielle grâce à un cathéter introduit dans la carotide du rat anesthésié (Van Viet *et al.*, 2000). Le transducteur est relié à l'enregistreur hémodynamique (Biopac Student Lab) de type MP 35. Le transducteur est un capteur possédant une membrane ultra-sensible capable de convertir en signaux électriques, les moindres variations mécaniques de la pression artérielle de l'animal. Le dôme du transducteur est rempli de liquide physiologique (Mc Even hépariné), de même que la canule qui sera fixée à la carotide du rat. Pour un maximum de sensibilité, ce système est dépourvu de toute bulle d'air. L'enregistreur hémodynamique connecté au transducteur envoie les signaux vers un ordinateur contenant le logiciel «Biopac Student Lab de type MP 35» qui permet de visualiser les différents tracés enregistrés.



**Figure 5: Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque** (Photographie prise par TCHOUPOU au laboratoire de Physiologie Animale)

1: transducteur ; 2: enregistreur Biopac MP 35 ; 3: ordinateur

#### **II.2.4.2 Détermination de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque**

La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées après ouverture du robinet qui relie la carotide au transducteur. Lorsque le clamp est enlevé, le sang s'engouffre dans le cathéter et le transducteur transmet les variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à l'enregistreur qui convertit les ondes en tracés pouvant être visualisés sur l'écran de l'ordinateur. Une période d'équilibration de 30 minutes a été observée et la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque enregistrée pendant 30 autres minutes.

#### **II.2.5 Collecte des échantillons et préparation des homogénats d'organes**

##### **II.2.5.1 Collecte du sang et préparation du sérum**

Après enregistrement des paramètres hémodynamiques, les rats de chaque étude ont été décapités. Le sang artériel a été recueilli dans des tubes secs et laissé au repos pendant 30 minutes. Il a été centrifugé à 3000 trs/min pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant (sérum) a été recueilli et conservé dans des tubes eppendorf à -20°C. Le sérum obtenu a servi pour l'analyse biochimique de certains marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine totale, protéines totales, albumine, profil lipidique et glycémie) et rénale (créatinine, urée, acide urique, Na et K). Le débit de filtration glomérulaire a été calculé selon la formule de Cockcroft-Gault (1976) utilisée par Dupas *et al.* (2007): L'osmolalité a été déterminée selon la formule de Serge (1985).

### II.2.5.2 Collecte des échantillons d'urine et préparation des homogénats d'organes

Les animaux ont été par la suite disséqués. L'urine a été prélevée dans la vessie à l'aide d'une seringue et introduite dans des tubes eppendorf, puis conservée à -20 °C pour le dosage de certains marqueurs biochimiques (créatinine, urée, sodium et potassium).

Les organes (foie, reins, cœur et aorte) ont été prélevés puis pesés. Une partie de chaque organe a été conservée dans le formol 10 % tamponné pour les études histologiques. Le poids relatif de chaque organe a été calculé selon la formule:

$$\text{Poids relatif (\%)} = \frac{\text{Poids de l'organe}}{\text{Poids corporel de l'animal}} \times 100$$

Une partie (0,4 g) de chaque organe (foie, reins, cœur et aorte) a été pesée et homogénéisée dans le tampon Tris-HCl 50 mM (pour le foie et les reins) ou dans le Mc Even (pour le cœur et l'aorte). Les homogénats obtenus ont été introduits dans des tubes à essai secs puis centrifugés à 3000 trs/min pendant 25 minutes à 4°C. Le surnageant recueilli a été conservé dans des tubes eppendorf au congélateur à -20°C pour la détermination de certains paramètres tissulaires du stress oxydant (malondialdéhyde, superoxyde dismutase, catalase, glutathion réduit et nitrites) et du taux de protéines tissulaires.

### II.2.6 Analyses biochimiques

#### II.2.6.1 Evaluation des paramètres de la fonction hépatique

##### ❖ Dosage de l'alanine aminotransférase

Le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été réalisé à l'aide du kit Inmesco (Allemagne).

##### **-Principe**

Le dosage repose sur le transfert enzymatique par l'alanine aminotransférase (ALAT) d'un groupement amine de la L-alanine sur l' $\alpha$ -oxoglutarate pour former le L-glutamate et le pyruvate. Le lactate deshydrogénase est ensuite transféré sur le pyruvate et le NADH en présence d'un ion hydrogène pour former le L-lactate et le NAD<sup>+</sup>.

##### **-Mode opératoire**

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau V.

**Tableau V: Protocole de dosage de l'ALAT**

<b>Réactif</b>	1000 µL
<b>Echantillon</b>	100 µL

Les préparations ont été homogénéisées et les absorbances (DO) lues après 60 secondes d'incubation à 37 °C dans un bain-marie de type Fisher (Flotation bath model 135), puis toutes les minutes durant 3 minutes à 365 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de type Urit-810.

**-Calcul de l'activité de l'ALAT**

L'activité de l'ALAT dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$\text{Activité de l'ALAT (U/L)} = \Delta \text{ DO/min} \times F$$

$$F (\text{coefficient}) = 3235$$

**❖ Dosage de l'aspartate aminotransférase**

Le dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT) a été réalisé à l'aide du kit Immesco (Allemagne).

**-Principe**

Le dosage repose sur le transfert enzymatique par l'aspartate aminotransférase (ASAT) d'un groupement amine de la L-aspartate au  $\alpha$ -oxoglutarate pour obtenir le L-glutamate et l'oxaloacétate. Le lactate deshydrogénase est ensuite transféré sur l'oxaloacétate et le NADH en présence d'un ion hydrogène pour former le L-malate et le NAD<sup>+</sup>.

**- Mode opératoire:**

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau VI.

**Tableau VI: Protocole de dosage de l'ASAT**

<b>Réactif</b>	1000 µL
<b>Echantillon</b>	100 µL

Les préparations ont été homogénéisées et les absorbances (DO) lues après 60 secondes d'incubation à 37°C dans un bain-marie, puis toutes les minutes durant 3 minutes à 365 nm.

**-Calcul de l'activité de l'ASAT:**

L'activité de l'ASAT dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$\text{Activité de l'ASAT (U/L)} = \Delta \text{ DO/min} \times F$$

$$F (\text{coefficient}) = 3235$$

### ❖ Dosage de la phosphatase alcaline

Le dosage de la phosphatase alcaline (PAL) a été réalisé à l'aide du kit SGMitalia (Italie).

#### -Principe

La phosphatase alcaline agit en présence de l'AMP- tampon sodium thymolphthaleine monophosphate. L'addition de carbonate de sodum stoppe l'activité enzymatique et simultanément développe une coloration bleue qui est absorbée à 590 nm.

#### -Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau VII.

**Tableau VII: Protocole de dosage de la phosphatase alcaline**

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
Réactif R1	500 µL	500 µL	500 µL
<b>Les tubes ont été agités, puis incubés à 37 °C pendant 3 minutes.</b>			
DH <sub>2</sub> O	50 µL	50 µL	50 µL
<b>Les tubes ont été agités, puis incubés à 37 °C dans le bain-marie pendant 10 minutes.</b>			
Réactif R2	2500 µL	2500 µL	2500 µL

DH<sub>2</sub>O: eau distillée.

Les tubes ont été agités et les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 590 nm.

#### -Calcul de l'activité de la PAL

L'activité de la PAL dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{PAL}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{PAL}]_s$$

-[PAL] = activité de la PAL dans l'échantillon (IU/L)

-abs: absorbance

-[PAL]<sub>s</sub> = activité de la phosphatase alcaline dans le standard (50 IU/L)

### ❖ Dosage de la bilirubine totale

Le dosage de la bilirubine totale a été réalisé à l'aide du kit Fortress (Angleterre).

## - Principe

La bilirubine totale réagit avec le 2,4-dichloroaniline pour former l'azobilirubine. La bilirubine liée à l'albumine est libérée par un détergent.

## - Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau VIII.

**Tableau VIII: Protocole de dosage de la bilirubine totale**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Acide sulfamique</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>Diazonium</b>	-	200 µL	200 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	220 µL	-	-
<b>Echantillon</b>			20 µL
<b>Standard</b>		20 µL	

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Les tubes ont été agités et laissés au repos pendant 5 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 546 nm.

## -Calcul de la concentration de la bilirubine totale

La concentration en bilirubine dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule :

$$[\text{Bilirubine totale}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Bilirubine totale}]_s$$

-[Bilirubine totale]: concentration de la bilirubine totale dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Bilirubine totale]<sub>s</sub>: concentration de la bilirubine totale dans le standard (35 mg/dL)

## ❖ Dosage des protéines totales sériques et tissulaires

La méthode décrite par Gornall *et al.* (1949) a été utilisée pour le dosage des protéines.

### -Principe

En milieu basique, le tartrate forme avec le sel cuivrique un complexe soluble. L'addition d'une protéine déplace le cuivre complexé pour former un autre complexe cuivro-protéique de couleur violette. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des protéines dans la solution à doser.

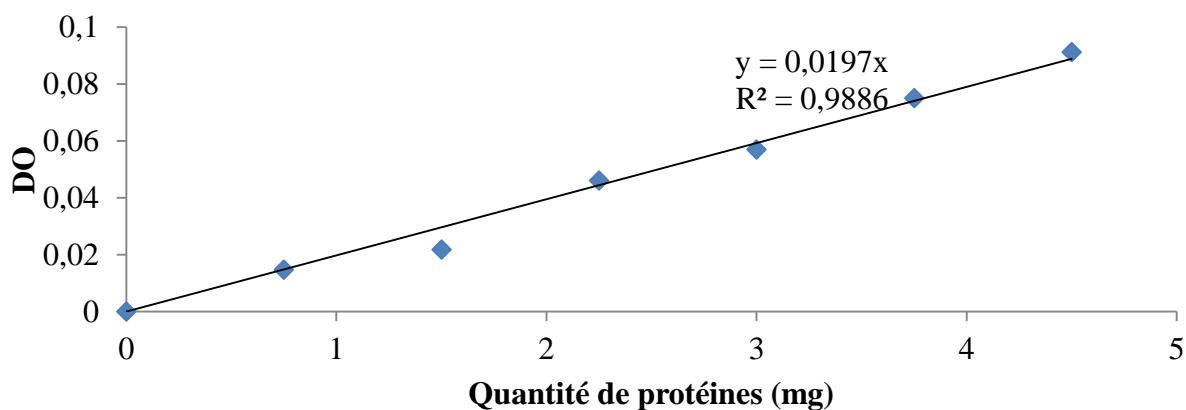
### -Mode opératoire

Les tubes utilisés pour le dosage des protéines ont été préparés et complétés avec les différents réactifs suivant l'ordre présenté dans le tableau IX.

**Tableau IX: Protocole de dosage des protéines totales**

N° tube	0	1	2	3	4	5	6	X <sub>1</sub>	X <sub>n</sub>
SAB (mL)	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	0	0
DH <sub>2</sub> O (mL)	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5	2,95	2,95
Réactif de Biuret (mL)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Echantillon (µL)	0	0	0	0	0	0	0	50	50
Quantité de protéines (mg)	0	0,75	1,5	2,25	3	3,75	4,5	-	-
Absorbance	0	0,0147	0,0218	0,0461	0,057	0,0751	0,0913	-	-

Tubes 1 à 6 = étalons ; Tubes X<sub>1</sub> à X<sub>n</sub> = échantillons. DH<sub>2</sub>O: eau distillée.



**Figure 6: Courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines totales**

La quantité de protéines a été déterminée à partir de l'équation de droite:  $y = 0,0197x$  avec  $y =$  absorbance de l'échantillon et  $x =$  quantité de protéines à déterminer pour l'échantillon correspondant.

#### ❖ Dosage de l'albumine sérique

Le dosage de l'albumine sérique a été réalisé à l'aide du kit SGMitalia (Italie).

#### -Principe

L'albumine sérique se combine au vert de bromocrésol à un pH de 4,2, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé.

#### -Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau X.

**Tableau X: Protocole de dosage de l'albumine sérique**

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
Réactif	1000 $\mu$ L	1000 $\mu$ L	1000 $\mu$ L
DH <sub>2</sub> O	10 $\mu$ L	-	-
Echantillon	-	-	10 $\mu$ L
Standard	-	10 $\mu$ L	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée



Les tubes ont été agités et laissés au repos pendant 5 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 578 nm.

#### **-Calcul de la concentration de l'albumine**

La concentration de l'albumine dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Albumine}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Albumine}]_s$$

-[Albumine]: concentration de l'albumine dans l'échantillon (g/dL)

-abs: absorbance

-[Albumine]<sub>s</sub>: concentration de l'albumine dans le standard (4 g/dL)

#### **❖ Evaluation des paramètres du profil lipidique**

##### **i) Dosage du cholestérol total**

Le cholestérol total a été dosé en utilisant le kit Inmesco (Allemagne).

#### **-Principe**

Sous l'action de la cholestérol-estérase, le cholestérol estérifié est transformé en cholestérol et en acide gras. L'oxydation du cholestérol en présence de cholestérol-oxydase produit le cholestérol-3-one et du peroxyde d'hydrogène. La quinonéimine qui sert d'indicateur se forme par l'action de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminoantipyrine et de phénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

#### **-Mode opératoire**

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XI.

**Tableau XI: Protocole de dosage du cholestérol total**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL		
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à 37 °C dans un bain-marie. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 500 nm.

#### **-Calcul de la concentration du cholestérol total**

La concentration du cholestérol total dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Cholestérol total}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Cholestérol total}]_s$$

-[Cholestérol total]: concentration du cholestérol total dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Cholestérol total]<sub>s</sub>: concentration du cholestérol total dans le standard (200 mg/dL)

#### **vii) Dosage des triglycérides**

Les triglycérides ont été dosés en utilisant le kit SGMitalia (Italie).

#### **-Principe**

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase pour donner le glycérol et des acides gras. Par action de la glycérol kinase en présence des ions magnésium (Mg<sup>2+</sup>) et du glycérol phosphatase en présence de l'ATP, le glycérol est converti en dihydroxyacétone phosphate et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène à son tour réagit avec le chlorophénol et le 4-amino-antipyrine en présence de la peroxydase pour produire le 4-(p-benzoquinone-monoimino)-phénazone coloré. L'intensité de la coloration produite est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon.

#### **-Mode opératoire**

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XII.

**Tableau XII: Protocole de dosage des triglycérides**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à 37 °C dans un bain-marie. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 510 nm.

#### **-Calcul de la concentration de triglycérides**

La concentration de triglycérides dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Triglycérides}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Triglycérides}]_s$$

-[Triglycérides]: concentration de triglycérides dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Triglycérides]<sub>s</sub>: concentration de triglycérides dans le standard (200 mg/dL)

#### **viii) Dosage du HDL-cholestérol et détermination des LDL-cholestérol**

Le HDL-cholestérol a été dosé en utilisant le kit Imnesco (Allemagne).

#### **-Principe**

Les LDL sont précipités par addition de l'acide phosphotungstique en présence des ions magnésium. La fraction de HDL restante dans le surnageant est déterminée par le dosage du cholestérol.

#### **-Mode opératoire**

Pour la détermination du HDL-cholestérol, les échantillons ont été précipités en ajoutant à 500 µL d'échantillon, 1000 µL de précipitant. L'ensemble a été homogénéisé,

incubé pendant 10 minutes à température ambiante et centrifugé à 3000 trs/min pendant 15 minutes à 4° C. Le surnageant (100 µL) a été prélevé dans chaque tube et introduit dans un nouveau tube. La détermination de la concentration en HDL-cholestérol a été faite comme indiqué dans le tableau XIII.

**Tableau XIII: Protocole de dosage du HDL-cholestérol**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	100 µL	-	-
<b>Surnageant</b>	-	-	100 µL
<b>Standard</b>	-	100 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Après avoir complété les tubes, les préparations ont été homogénéisées puis incubées pendant 10 minutes à température ambiante. Les absorbances du standard et des échantillons ont été lues à 500 nm contre celle du blanc réactif.

#### **-Calcul de la concentration de HDL-cholestérol**

La concentration en HDL-cholestérol dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{HDL-cholestérol}]_{\text{su}} = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{HDL-cholestérol}]_{\text{s}}$$

-[HDL-cholestérol]<sub>su</sub>: concentration de HDL-cholestérol dans le surnageant (mg/dL)

- abs: absorbance

-[HDL-cholestérol]<sub>s</sub>: concentration de HDL-cholestérol dans le standard (50 mg/dL)

Le LDL-cholestérol a été calculé à l'aide de la formule de Friedewald *et al.* (1972).

$$[\text{LDL-cholestérol}] (\text{mg/dL}) = \text{Cholestérol total} - \frac{\text{Triglycérides}}{5} - \text{HDL-cholestérol}$$

#### **ix) Détermination de l'index athérogène**

L'index athérogène a été déterminé en utilisant la formule suivante de Youmbissi *et al.* (2001):

$$\text{Index athérogène} = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{HDL cholestérol}}$$

#### ❖ Dosage du glucose sérique

Le glucose sérique a été dosé en utilisant le kit Vital (France).

#### -Principe:

Le β-D-glucose est oxydé par la glucose oxydase en formant le peroxyde d'hydrogène. En présence de la peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène oxyde des substrats chromogènes et forme un complexe coloré. L'absorbance mesurée à 510 nm est proportionnelle à la concentration de glucose dans le spécimen.

#### -Mode opératoire:

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XIV.

**Tableau XIV: Protocole de dosage du glucose sérique**

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
<b>Réactif</b>	2000 µL	2000 µL	2000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Les tubes ont été agités et incubés dans un bain-marie à 37 °C pendant 10 minutes. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 510 nm.

#### -Calcul de la concentration du glucose

La concentration du glucose dans les différents tubes a été déterminée d'après la formule:

$$[\text{Glucose}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Glucose}]_s$$

-[Glucose]: concentration du glucose dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Glucose]<sub>s</sub>: concentration du glucose dans le standard (180 mg/dL)

## II.2.6.2 Evaluation des paramètres de la fonction rénale

### ❖ Paramètres sériques

#### i) Dosage de la créatinine sérique et détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG)

La créatinine a été dosée en utilisant le kit Fortress (Angleterre).

#### -Principe

La créatinine réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin pour former un complexe jaune intense. La quantité de complexe formé est directement proportionnelle au taux de créatinine dans l'échantillon.

#### -Mode opératoire

Pour déprotéiniser les échantillons de sérum, 1 mL de sérum et 1 mL d'acide trichloroacétique (TCA) 20 % ont été mélangés et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 trs/min. Le surnageant obtenu a été prélevé et introduit dans des tubes à essai secs. Les différents tubes ont été complétés par la suite comme indiqué dans le tableau XV.

**Tableau XV: Protocole de dosage de la créatinine**

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	500 µL	-	-
<b>Surnageant</b>	-	-	1000 µL
<b>Standard</b>	-	500 µL	-
<b>TCA</b>	500 µL	500 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée ; TCA: acide trichloroacétique

Les tubes ont été agités et incubés pendant 20 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 520 nm.

### -Calcul de la concentration de créatinine

La concentration en créatinine dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Créatinine}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Créatinine}]_s$$

-[Créatinine]: concentration de créatinine dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Créatinine]<sub>s</sub>: concentration de créatinine dans le standard (2 mg/dL)

Le débit de filtration glomérulaire a été calculé à partir de la formule de Dupas *et al.* (2007).

$$\text{DFG (mL/min)} = \frac{[140 - \text{âge (année)}] \times \text{poids (kg)} \times k}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

-poids en kg  
-âge en année  
-k (coefficient) = 70

### ii) Dosage de l'urée

L'urée a été dosée en utilisant le kit Fortress (Angleterre).

### -Principe

En présence de l'uréase, l'urée est hydrolysée pour donner l'ammoniaque et le dioxyde de carbone. L'ammoniaque produit se combine avec le 2-oxoglutarate et le NADH en présence du glutamate déshydrogénase pour donner le glutamate et le NAD.

### -Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XVI.

**Tableau XVI: Protocole de dosage de l'urée**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif R1</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>Uréase (goutte)</b>	1	1	1
<b>Réactif R2</b>	200 µL	200 µL	200 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 578 nm.

#### - Calcul de la concentration de l'urée

La concentration en urée dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule :

$$[\text{Urée}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Urée}]_s$$

-[Urée]: concentration de l'urée dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Urée]<sub>s</sub>: concentration de l'urée dans le standard (50 mg/dL)

#### iii) Dosage de l'acide urique

L'acide urique a été dosé en utilisant le kit SGMitalia.

#### -Principe

L'acide urique est converti par l'uricase et le peroxyde d'hydrogène qui, sous l'influence catalytique du peroxyde (POD), composé oxydé, réagit avec le 4-aminophénazone et le 3,5-dichlorophénol-sulphonate pour donner un composé rouge, dont l'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon.



### -Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XVII.

**Tableau XVII: Protocole de dosage de l'acide urique**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	25 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	25 µL
<b>Standard</b>	-	25 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée.

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à 37 °C dans un bain-marie. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 510 nm.

### -Calcul de la concentration de l'acide urique

La concentration en acide urique dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Acide urique}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Acide urique}]_s$$

-[Acide urique]: concentration de l'acide urique dans l'échantillon (mg/dL)

-abs: absorbance

-[Acide urique]<sub>s</sub>: concentration de l'acide urique dans le standard (6 mg/dL)

#### iv) Dosage du sodium

Le sodium a été dosé en utilisant le kit SPECTRUM (Allemagne).

### -Principe

Le sodium réagit avec un chromogène spécifique pour donner un chromophore dont l'absorbance varie directement en fonction de la concentration du sodium dans les échantillons.

### -Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XVIII.

**Tableau XVIII: Protocole de dosage du sodium**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée.

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 630 nm.

#### **-Calcul de la concentration du sodium**

La concentration en sodium dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Sodium}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Sodium}]_s$$

-[Sodium]: concentration du sodium dans l'échantillon (mmol/L)

-abs: absorbance

-[Sodium]<sub>s</sub>: concentration du sodium dans le standard (150 mmol/L)

#### **v) Dosage du potassium**

Le potassium a été dosé en utilisant le kit SPECTRUM (Allemagne).

#### **-Principe**

Le sodium tetraphénylboron réagit avec les ions potassium dans un milieu alcalin pour donner une suspension turbide de potassium tetraphénylboron. La turbidité ainsi produite est directement proportionnelle à la concentration des ions potassium présents dans l'échantillon.

#### **-Mode opératoire**

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau XIX.

**Tableau XIX: Protocole de dosage du potassium**

	<b>Blanc réactif</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif</b>	1000 µL	1000 µL	1000 µL
<b>DH<sub>2</sub>O</b>	10 µL	-	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 µL
<b>Standard</b>	-	10 µL	-

DH<sub>2</sub>O: eau distillée.

Les tubes ont été agités et incubés pendant 5 minutes à température ambiante. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre celle du blanc réactif à 578 nm.

**-Calcul de la concentration du potassium:**

La concentration en potassium dans les différents tubes a été déterminée suivant la formule:

$$[\text{Potassium}] = \frac{\text{abs échantillon}}{\text{abs standard}} \times [\text{Potassium}]_s$$

-[Potassium]: concentration du potassium dans l'échantillon (mmol/L)

-abs: absorbance

-[Potassium]<sub>s</sub>: concentration du potassium dans le standard (6 mmol/L)

**vi) Détermination de l'osmolalité plasmatique**

L'osmolalité plasmatique a été déterminée à partir de la formule (Serge, 1985):

$$\text{Osmolalité plasmatique (mmol/L)} = ([\text{Na}] + [\text{K}]) \times 2 + [\text{Urée}] + [\text{Glucose}]$$

**❖ Evaluations de quelques paramètres urinaires**

Les paramètres urinaires de la fonction rénale (créatinine, urée, sodium et potassium) ont été évalués selon les différents protocoles décrits plus haut.

**II.2.7 Analyses histologiques**

Les analyses histologiques avaient pour objectif d'explorer les processus pathologiques et leurs effets. L'analyse histologique des organes prélevés et fixés dans le formol tamponné 10 % a été faite d'après les étapes suivantes:

**1-le Trimming:** des tranches fines et régulières de chaque organe ont été prélevées à l'aide d'un bistouri, puis rangées dans des cassettes préalablement étiquetées.

**2-la Déshydratation:** elle s'est faite en trois étapes:

- i) la déshydratation proprement dite s'est faite en passant les cassettes dans des bains d'alcool de concentration croissante (Tableau XX).
- ii) l'éclaircissement (bains de xylène) et
- iii) l'imprégnation (bains de paraffine)

**Tableau XX: Etapes de la déshydratation**

Bains	Solutions	Temps de séjour
1	Ethanol 50°	1 h
2	Ethanol 70°	1 h
3	Ethanol 95°	1 h
4	Ethanol 95°	1 h 30 min
5	Ethanol 100°	1 h
6	Ethanol 100°	1 h 30 min
7	Ethanol 100°	2 h
8	Xylène	1 h
9	Xylène	2 h
10	Paraffine 60°C sous vide	1 h
11	Paraffine	1 h 30 min
12	Paraffine	2 h

**3- L'inclusion:** les tissus ont été placés dans des moules remplis de paraffine en fusion puis refroidis sur une surface froide après orientation appropriée du tissu dans le bloc.

**4- Les coupes:** des coupes de 5µm ont été réalisées à l'aide d'un microtome de type Reichert-jug 2030. Une fois coupées, les sections de coupe ont été dépliées dans un bain-marie (40°C), puis récupérées sur des lames. Les lames ont été laissées 24 h à l'étuve (45°C) avant la coloration.

**5- La coloration:** les coupes ont été déparaffinées et colorées après passage des lames dans des séries de bains comme le montre le tableau XXI. La coloration à l'hématoxyline colore les noyaux cellulaires en bleu/violet, tandis que l'éosine colore les cytoplasmes en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge plus ou moins vifs selon leur

acidophilie. La coloration au trichrome de Van Gieson est utilisée pour différencier et montrer l'augmentation de la quantité de collagène lors des pathologies. En effet les noyaux sont colorés en bleu, le collagène en rouge vif, et le cytoplasme, le muscle, la fibrine et les cellules rouges du sang en jaune.

**Tableau XXI: Etapes de la coloration à l'hématoxyline éosine et au trichrome de van Geison**

Bains	Hématoxyline		trichrome de van Geison	
	Solutions	Temps de séjour	Solutions	Temps
1	Xylène	10 min	Xylène	10 min
2	Xylène	10 min	Xylène	10 min
3	Xylène	10 min	Xylène	10 min
4	Ethanol 100°	10 min	Ethanol 100°	10 min
5	Ethanol 100°	10 min	Ethanol 100°	10 min
6	Ethanol 100°	10 min	Ethanol 100°	10 min
7	Ethanol 95°	10 min	Ethanol 95°	10 min
8	Ethanol 70°	10 min	Ethanol 70°	10 min
9	Eau distillée	5 min	Eau distillée	5 min
10	Hématoxyline de Mayer	10 min	Bleu de Célestine à 0,5 %	5 min
11	Eau de robinet	10 min	Eau distillée	3 min
12	Ethanol 70°	5 min	Hématoxyline de Mayer	5 min
13	Ethanol 95°	5 min	Différencier dans l'alcool acétifié à 1 %	1 min
14	Eosine alcoolique	5 min	Eau du robinet courante	5 min
15	Ethanol 100° (× 3 bains)	(3 × 5 min)	Eau distillée	3 min
16	Xylène (× 3 bains)	(3 × 5 min)	Colorer par la solution de picrofuchsine de van Gieson	(3 min)
			Ethanol à 95 %	(3 min)
			Ethanol à 95 %	(3 min)
			Ethanol à 100 %	(3×5 min)
			Xylène	(3×5 min)

**6- Montage:** une fois sortie du xylène, 5 gouttes de résine ont été déposées sur les coupes, puis ces dernières ont été recouvertes d'une lamelle de verre puis observée au microscope.

## II.2.8 Activité antioxydante de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* in vivo

L'activité antioxydante a été menée dans le but de suivre l'équilibre stress oxydant/antioxydants.

### II.2.8.1 Dosage du malondialdéhyde

#### -Principe

Les aldéhydes dont l'aldéhyde malonique (MDA) formé au cours de la peroxydation lipidique réagissent avec l'acide thiobarbiturique pour donner un complexe coloré rose qui est absorbé à 530 nm (Wilbur, 1949).

#### -Mode opératoire

Dans les tubes à essai ont été introduits 2 mL d'homogénat de chaque organe et dans le tube blanc réactif, 1 mL de tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM, pH 7,4. Dans chaque tube sera ajouté 1 mL d'acide trichloroacétique (TCA) 20% et 2 mL d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67%. Les tubes ont été bouchés à l'aide des billes de verre et incubés pendant 10 minutes à 90 °C au bain-marie. Ils ont été ensuite refroidis à l'eau de robinet et centrifugés à 3000 trs/min pendant 15 minutes à température ambiante. Le surnageant a été décanté et les densités optiques lues à 530 nm contre le blanc réactif. Après la lecture des densités optiques, la concentration en malondialdéhyde a été calculée à l'aide du coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon$ ) suivant la formule:

$$\text{MDA (mmol/g d'organe)} = \frac{\Delta\text{DO}}{\epsilon \times m \times L}$$

$\epsilon$ : coefficient d'extinction molaire:  $1,56 \times 10^5 \text{mmol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  ;  $\Delta\text{DO}$ : DO essai – DO blanc ;  
masse de l'organe: 0,4 g (pour le foie, le rein et le cœur) ou 0,1 g (pour l'aorte) ; L: longueur de la cuve: 1 cm.

### II.2.8.2 Dosage de la superoxyde dismutase

#### -Principe

La présence de la superoxyde dismutase (SOD) dans l'échantillon inhibe l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome. L'augmentation de l'absorbance qui est proportionnelle à l'activité de la SOD est notée entre 20 et 80 seconde à 480 nm (Misra et Fridovich, 1972).

#### -Mode opératoire

Dans un tube ont été introduits 134  $\mu$ L d'homogénat d'organe pour l'essai. 1666  $\mu$ L de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) ont été introduits dans le tube blanc réactif. Après avoir calibré le spectrophotomètre, la réaction a été déclenchée en ajoutant 200  $\mu$ L d'adrénaline (0,3 mM) dans chaque tube. Le mélange a été homogénéisé. La densité optique lue à 480 nm est notée après 20 et 80 secondes. L'activité spécifique de la SOD a été définie en unité de SOD nécessaire pour causer une inhibition de 50 % de l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome pendant une minute

Détermination de l'activité de la SOD:

-La variation de la DO:  $\Delta DO$  (min) = DO 20s – DO 80s

-% inhibition =  $100 - (\Delta DO \text{ essai} \times 100 / \Delta DO \text{ blanc}) = n$  unités de SOD

L'activité spécifique de la SOD (unité de SOD/mg d'organe) = (nombre d'unité SOD/mL/g d'organe x facteur de dilution).

### II.2.8.4 Dosage de la catalase

#### -Principe

Le peroxyde d'hydrogène est rompu en présence de la catalase. Ce peroxyde détruit se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu vert d'acide perchlorique instable qui va être ensuite décomposé par la chaleur et former un complexe vert (Sinha, 1972).

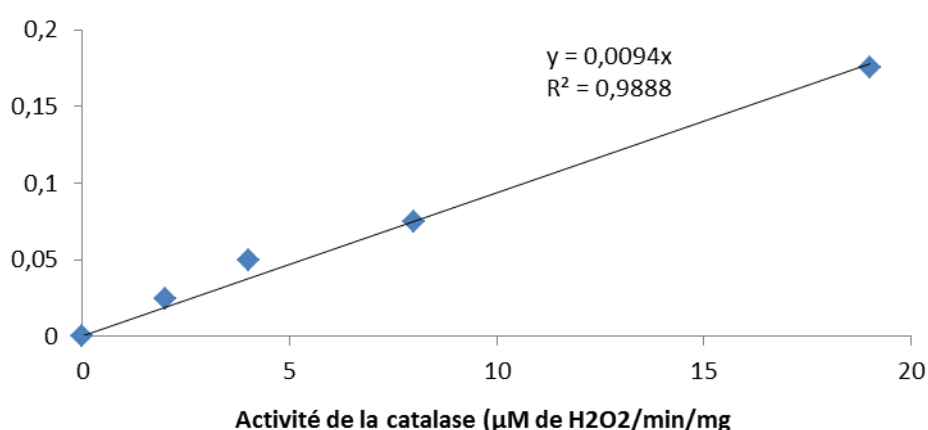
#### -Mode opératoire

A une solution aqueuse de dichromate de potassium 5% ont été ajoutés lentement 150 mL d'acide acétique glacial (solution corrosive et toxique). Les différents réactifs ont été mélangés comme l'indique le tableau XXII afin d'établir la courbe d'étalonnage.

**Tableau XXII: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase**

N° tube	1	2	3	4	5
Volume de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (50mM) (µL)	0	20	40	80	160
Solution de dichromate/acide acétique (mL)	2	2	2	2	2
Après formation du précipité bleu, les tubes ont été chauffés jusqu'à ébullition pendant 10 minutes dans un bain-marie à 100 °C (apparition de la couleur verte de l'acétate chromique). Ils ont ensuite été refroidis à température ambiante.					
DH <sub>2</sub> O (µL)	1000	980	960	920	840
Après avoir ajouté l'eau distillée, l'absorbance des tubes a été lue à 570 nm					
Activité en H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/mg	0	2	4	8	19
Absorbance	0	0,025	0,05	0,075	0,175

DH<sub>2</sub>O: eau distillée.

**Figure 7: Courbe d'étalonnage pour le dosage de la catalase**

Pour le dosage de la catalase tissulaire, il a été introduit dans chaque tube à essai 50 µL de l'homogénat et 750 µL de tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,5). Dans le tube blanc réactif, l'homogénat a été remplacé par l'eau distillée. Le chronomètre a été déclenché après ajout de 200 µL de peroxyde d'hydrogène (50 mM). Après une minute, la réaction a été arrêtée par ajout de 2 mL de solution de dichromate/acide acétique. L'ensemble a été chauffé à 100 °C pendant 10 minutes. Après refroidissement, la densité optique a été lue au spectrophotomètre de type Urit-810 à 570 nm. Pour chaque tube, la quantité de peroxyde d'hydrogène restant dans la solution après ajout de l'acide a été évaluée en utilisant la courbe d'étalonnage. L'activité spécifique de la catalase est exprimée en µM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min/mg d'organe.



#### II.2.8.4 Dosage du glutathion réduit

##### -Principe

Le dosage du glutathion réduit a été réalisé suivant le protocole de Ellman (1959). L'acide 2,2-dithio-5,5'-dinitrobenzoïque (DTNB) réagit avec le groupement SH du glutathion présent dans l'homogénat pour donner un complexe de couleur jaune.

##### -Mode opératoire

Le réactif de Ellman (1500 µL) a été introduit dans des tubes contenant préalablement 100 µL d'homogénat (tube test) et 100 µL de tampon Tris-HCl (tube témoin). Les mélanges ont été incubés pendant 1 heure à température ambiante et l'absorbance a été lue au spectrophotomètre de type Urit-810 à 412 nm contre le blanc réactif. La quantité de glutathion cellulaire a été déterminée à l'aide de la formule suivante:

$$\text{GSH (mol/g d'organe)} = \frac{\Delta\text{DO}}{\epsilon \times m \times L}$$

$\epsilon$ : coefficient d'extinction molaire: 13600 mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> ;  $\Delta\text{DO}$ : DO essai – DO blanc ; masse de l'organe: 0,4 g (pour le foie, le rein et le cœur) ou 0,1 g (pour l'aorte) ; L: longueur de la cuve: 1 cm.

#### II.2.8.5 Dosage des nitrites

##### -Principe

En présence de l'amino-4-benzènesulfonamide (sulfanilamide) et le dichlorure de N-(naphtyl-1)-diamono-1,2-éthane (N-1-naphtyléthylènediamine) en milieu acide, les nitrites subissent une réaction de diazotation. Le produit obtenu est proportionnel à la quantité de nitrites présents dans l'échantillon Green *et al.* (1982).

##### -Mode opératoire

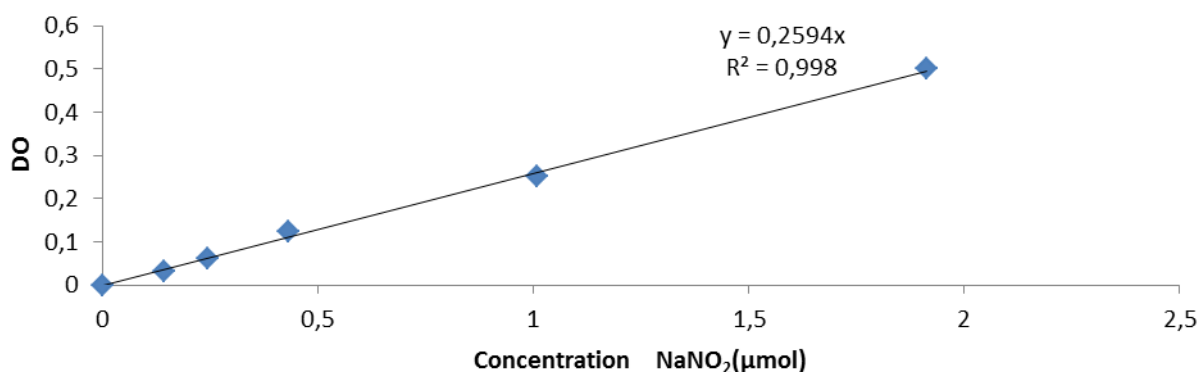
Les tubes ont été préparés suivant le protocole décrit dans le Tableau XXIII.

**Tableau XXIII: Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites**

Tubes		0	1	2	3	4	5	X <sub>1</sub>	X <sub>n</sub>
Volume NaNO <sub>2</sub> (µL)		100	100	100	100	100	100		
Echantillon (µL)		-	-	-	-	-	-	100	
DH <sub>2</sub> O (µL)		400	400	400	400	400	400	400	
Sulfamilamide/acide phosphorique (µL)		400	400	400	400	400	400	400	
Les tubes ont été incubés à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 5 minutes.									
Solution de NED 0,1% (µL)		400	400	400	400	400	400	400	
Les tubes ont été incubés à l'abri de la lumière pendant 5 minutes. L'absorbance a été lue contre le blanc réactif (tube 0) à 546 nm pendant les 30 minutes suivant la dernière incubation.									
Concentration de NaNO <sub>2</sub> (µmol)		0	0,144	0,245	0,433	1,009	1,912	-	-
Absorbance		0	0,0312	0,0625	0,125	0,25	0,5	-	-

Tube 0 à 6 = blanc-étalon ; tubes X<sub>1</sub> à X<sub>n</sub> = échantillons. DH<sub>2</sub>O: eau distillée. NED: Naphtylétylènediamide.

La concentration de nitrites a été déterminée à partir de la courbe d'étalonnage (Figure 6).

**Figure 8: Courbe d'étalonnage pour le dosage des nitrites**

### II.2.9 Screening phytochimique qualitatif

Un screening phytochimique a été réalisé dans le but d'identifier quelques classes de composés bioactifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* suivant les protocoles décrits par Sofowora (1993) et Ayoola *et al.* (2008).

### **II.2.9.1 Test des alcaloïdes**

L'extrait (0,5 g) a été dissous dans 10 mL d'acide sulfurique à 2 %. Le mélange a été homogénéisé et porté à ébullition pendant 2 minutes et filtré. Cinq (5) gouttes de réactif de Meyer ont été additionnées à 1 mL de filtrat. Le test s'est révélé positif par la formation d'un précipité blanc.

### **II.2.9.2 Test des flavonoïdes**

Dans un volume de solution d'extrait (0,1 g d'extrait + 1 mL d'eau distillée) ont été ajoutés 5 mL d'une solution d'ammoniac dilué (2%). Après filtration, 1 mL d'acide sulfurique concentré a été ajouté à cette solution. La formation d'une coloration jaune qui disparaît progressivement a indiqué la présence des flavonoïdes.

### **II.2.9.3 Test des saponines**

L'extrait (0,5 g) a été dissous dans 5 mL d'eau distillée. La solution a été vigoureusement agitée. La formation d'une mousse persistante au-delà de 10 minutes a été le signe de la présence des saponines dans l'extrait.

### **II.2.9.4 Test des tanins**

L'extrait (0,5 g) a été dissous dans 10 mL d'eau distillée. La solution a été filtrée. Après ajout de quelques gouttes de chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$ ), l'observation d'une coloration vert-marron a indiqué la présence des tanins.

### **II.2.9.5 Test des glycosides cardiaques (Keller-Killiani test)**

A cinq (5) mL de solution d'extrait (0,5g d'extrait dilué dans 5 mL d'eau distillée), ont été ajoutés successivement 2 mL d'acide acétique glacial, une goutte de chlorure ferrique et 1 mL d'acide sulfurique. La formation d'une bague marron dans l'interface a été caractéristique de la présence de cardénolides.

### **II.2.9.6 Test des lipides**

Sur du papier filtre, ont été déposées quelques gouttes de solution d'extrait (0,1 g d'extrait dilué dans 1 mL d'eau distillée). Le papier a ensuite été séché. L'observation des taches translucides aux sites de dépôt des gouttes révèle de la présence des lipides dans l'extrait.

### **II.2.9.7 Test des phénols**

Les volumes égaux (1 mL) d'extrait (0,1 g d'extrait dilué dans 1 mL d'eau distillée) et de chlorure de fer ont été mélangés. La formation d'une solution vert bleuâtre donne une indication de la présence des phénols.

### **II.2.9.8 Test des sucres réducteurs**

Dans un volume de 5 mL d'extrait (0,5 g dans 5 mL d'eau distillée) ont été additionnés 5 mL de liqueur de Fehling. La formation d'un précipité rouge brique après 3 minutes de chauffage au bain-marie à 70 °C indiquait la présence des sucres réducteurs.

### **II.2.9.9 Test des phlobotanins**

L'extrait de *Eleusine indica* (0,5 g) a été dissous dans 5 mL d'eau distillée. Le mélange obtenu a été chauffé dans un bain marie à 70 °C pendant 3 min. Le mélange a été ensuite filtré et 0,5 mL du filtrat a été additionné à 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 1 %. La formation d'une coloration rouge a révélé la présence des phlobotanins.

### **II.2.10 Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

Dans le but d'évaluer les effets toxiques d'une dose d'extrait de plante administrée en dose unique et à dose quotidienne répétée, des études de toxicité ont été menées.

#### **II.2.10.1 Toxicité aiguë**

La toxicité orale aiguë de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a été évaluée chez le rat suivant la ligne directrice n° 423 modifiée de l'OCDE (2001).

#### **❖ Répartition et traitement des animaux**

Trois lots de 6 rats chacun (3 femelles et 3 mâles) pesant entre 100 et 150 g ont été constitués. Ces animaux étaient constitués d'un lot témoin normal et de 2 lots essais. Les animaux du lot témoin normal ont reçu de l'eau distillée en gavage (10 mL/kg) tandis que ceux des 2 autres lots ont reçu l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses uniques respectives de 2000 et de 5000 mg/kg. Avant l'administration des différentes substances, les animaux ont été soumis à un jeûne non hydrique de 12 heures, puis de 3 heures après gavage (OCDE, 2001). Le comportement des animaux (agressivité et locomotion) ainsi que l'aspect des fèces ont été observés pendant les 2 premières heures du traitement. Le taux de mortalité a

été noté après 48 heures, puis les animaux ont été laissés en observation pendant 14 jours. La prise pondérale a été effectuée le premier, le septième et le quatorzième jour durant la période de traitement.

Au terme de la période d'observation, ces animaux ont été sacrifiés par décapitation après anesthésie à l'éther. Ils ont été autopsiés. Les organes tels que le foie, les reins, les poumons, la rate, le cœur, les testicules, les ovaires et le tube digestif ont été prélevés pour une analyse macroscopique.

### **II.2.10.2 Toxicité subchronique**

La toxicité subchronique de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a été menée chez le rat conformément à la ligne directrice n° 407 de l'OCDE (2008) pour l'étude de la toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours chez les rongeurs.

#### **❖ Répartition et traitement des animaux**

Les rats des deux sexes ont été répartis en 4 groupes de 10 rats chacun (5 femelles et 5 mâles) à savoir un lot témoin normal et trois lots essais. Le poids des animaux en début de l'étude était compris entre 120 et 160 g. Les animaux du groupe témoin normal ont reçu quotidiennement de l'eau distillée en gavage (10 mL /kg), tandis que ceux des groupes essais ont reçu les doses quotidiennes uniques respectives de *Eleusine indica* de 100, 200 et 400 mg/kg. Deux (2) groupes satellites supplémentaires de 10 rats (5 par sexe) dont le groupe témoin normal et le groupe traité à l'extrait de plante à la dose de 400 mg/kg ont été constitués afin d'observer la réversibilité, la persistance ou l'apparition tardive des effets toxiques. Les rats des différents groupes (normal et essais) ont été traités pendant une période expérimentale de 28 jours durant laquelle une attention était portée sur les modifications du comportement, notamment la locomotion. Le poids corporel des animaux a été évalué avant le début de l'expérimentation, et une fois par semaine pendant 28 jours. Les animaux des groupes satellites n'ont reçu aucun traitement pendant 14 jours après la période de traitement de 28 jours. A la fin de l'expérimentation, après un jeûne non hydrique de 12 heures, les animaux ont été sacrifiés par décapitation après anesthésie à l'éther. Le sang artéro-veineux de chaque animal a été recueilli dans des tubes : l'un avec anticoagulant (EDTA) et l'autre sans anticoagulant.

### ❖ **Evaluation des paramètres hématologiques**

Le sang contenu dans les tubes contenant l'EDTA a été utilisé pour les études hématologiques (numération des globules blancs, hémocrite, numération des érythrocytes et numération des plaquettes). Cet examen hématologique a été réalisé par le laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Central de Yaoundé en utilisant l'appareil "Ham screen 18 Haematology Analyzer".

### ❖ **Evaluation des paramètres biochimiques**

Le sang recueilli dans les tubes sans anticoagulant a été laissé au repos pendant 30 minutes, puis centrifugé à 3000 trs/min à 4° C pendant 15 minutes. Le sérum obtenu a été prélevé et conservé à -20° C dans les tubes eppendorf pour l'analyse de certains paramètres biochimiques des fonctions hépatique et rénal (ALAT, ASAT, bilirubine totale, protéines totales, cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et créatinine).

Après avoir recueilli le sang, les animaux ont été autopsiés. Les organes (foies, reins, rate et coeur) ont été prélevés, débarrassés du tissu conjonctif et adipeux et pesés. Le poids relatif de chaque organe a été déterminé.

Une partie de ces organes a été conservée dans le formol 10% pour les analyses histologiques.

### **II.2.11 Analyse statistique des resultats**

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Erreur Standard sur la Moyenne (ESM). L'analyse statistique a été réalisée par l'analyse des variances (ANOVA), suivi du post-test de Turkey en utilisant le logiciel Graphpad Prism version 5.03 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). La différence a été considérée comme significative à  $p < 0,05$ .



**CHAPITRE III:  
RESULTATS ET  
DISCUSSION**

### III.1 RESULTATS

#### III.1.1 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par le chlorure de mercure

##### III.1.1.1 Effets sur l'évolution pondérale et le poids relatif des organes

La figure 9 et le tableau XXIV présentent les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale et le poids relatif de quelques organes en test préventif et curatif.

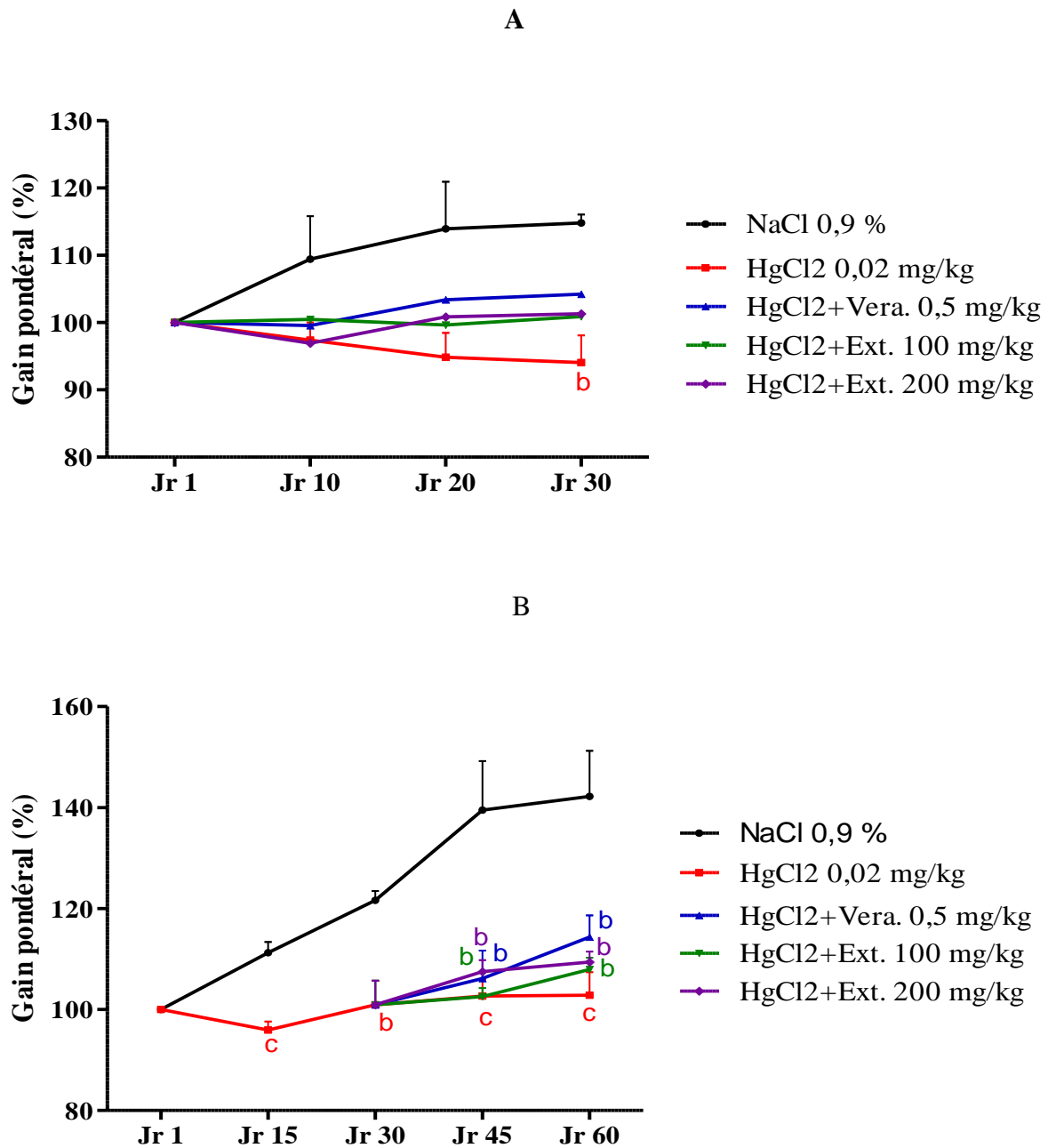
Il a été noté une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du gain pondéral de 18,05 % chez le témoin négatif comparé au témoin normal le 30<sup>ème</sup> jour en traitement préventif (Figure 9 A). L'extrait de plante tout comme le vérapamil n'a pas significativement affecté l'évolution pondérale par rapport au témoin négatif pendant la période expérimentale bien que le gain pondéral des groupes traités à l'extrait était supérieur à celui du groupe témoin négatif.

En traitement curatif, le 15<sup>ème</sup> et le 30<sup>ème</sup> jour, Il a été noté une baisse significative du poids corporel dans le lot de rats prétraités au chlorure de mercure respectivement de 14,66 % ( $p < 0,001$ ) et de 17,51 % ( $p < 0,01$ ) comparé au lot normal (Figure 9 B). Le 45<sup>ème</sup> jour, il a été noté une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du poids corporel chez le témoin négatif de (26,37 % ;  $p < 0,001$ ), chez le témoin positif (23,90 % ;  $p < 0,01$ ), et chez les animaux traités à l'extrait de plante aux doses de 100 mg/kg (26,48 % ;  $p < 0,01$ ) et de 200 mg/kg (22,92 % ;  $p < 0,01$ ) comparé au témoin normal. Il a été noté une baisse significative du poids corporel le 60<sup>ème</sup> jour chez le témoin négatif de (27,70 % ;  $p < 0,001$ ), chez le témoin positif (19,59 % ;  $p < 0,01$ ), et chez les animaux traités à l'extrait de plante aux doses de 100 mg/kg (24,11 % ;  $p < 0,01$ ) et de 200 mg/kg (23,07 % ;  $p < 0,01$ ) comparé au témoin normal. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg au même titre que le vérapamil (0,5 mg/kg) n'a pas affecté significativement la masse corporelle par rapport au témoin négatif pendant la période expérimentale de 60 jours.

Le poids relatif du foie a significativement augmenté ( $p < 0,05$ ) de 34,18 % et celui des reins de 38,23 % en traitement préventif chez le témoin négatif comparé au témoin normal. Le poids relatif des reins est resté significativement élevé ( $p < 0,05$ ) dans les groupes traités concomitamment à l'extrait et au HgCl<sub>2</sub> comparativement au lot témoin normal.



Aucune variation du poids relatif de ces organes n'a été notée au terme de l'évaluation de l'activité curative de l'extrait.



**Figure 9: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque point représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $5 \leq n \leq 20$ . bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Véra: vérapamil ; Jr: jour.

**Tableau XXIV: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le poids relatif des organes des animaux traités au chlorure de mercure**

<b>A</b>					
<b>Poids relatif (%)</b>	<b>NaCl 0,9 %</b>	<b>HgCl<sub>2</sub> 0,02 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Véra. 0,5 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Ext. 100 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Ext. 200 mg/kg</b>
<b>Foie</b>	3,16±0,17	4,24±0,01 <sup>a</sup>	3,97±0,44	3,74±0,14	3,93±0,18
<b>Reins</b>	0,68±0,05	0,94±0,03 <sup>a</sup>	0,99±0,09 <sup>a</sup>	1,07±0,05 <sup>a</sup>	1,09±0,10 <sup>a</sup>
<b>Cœur</b>	0,33±0,03	0,38±0,00	0,36±0,04	0,37±0,04	0,35±0,01
<b>B</b>					
<b>Poids relatif (%)</b>	<b>NaCl 0,9 %</b>	<b>HgCl<sub>2</sub> 0,02 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Véra. 0,5 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Ext. 100 mg/kg</b>	<b>HgCl<sub>2</sub>+Ext. 200 mg/kg</b>
<b>Foie</b>	3,39±0,24	3,05±0,14	3,43±0,30	2,85±0,06	3,04±0,12
<b>Reins</b>	0,66±0,01	0,89±0,07	0,92±0,04	0,91±0,07	0,87±0,09
<b>Cœur</b>	0,27±0,03	0,34±0,01	0,28±0,2	0,31±0,01	0,31±0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM. n=5. ap<0,05 différence significative par rapport au témoin normal. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Véra: vérapamil. A: test préventif ; B: test curatif.

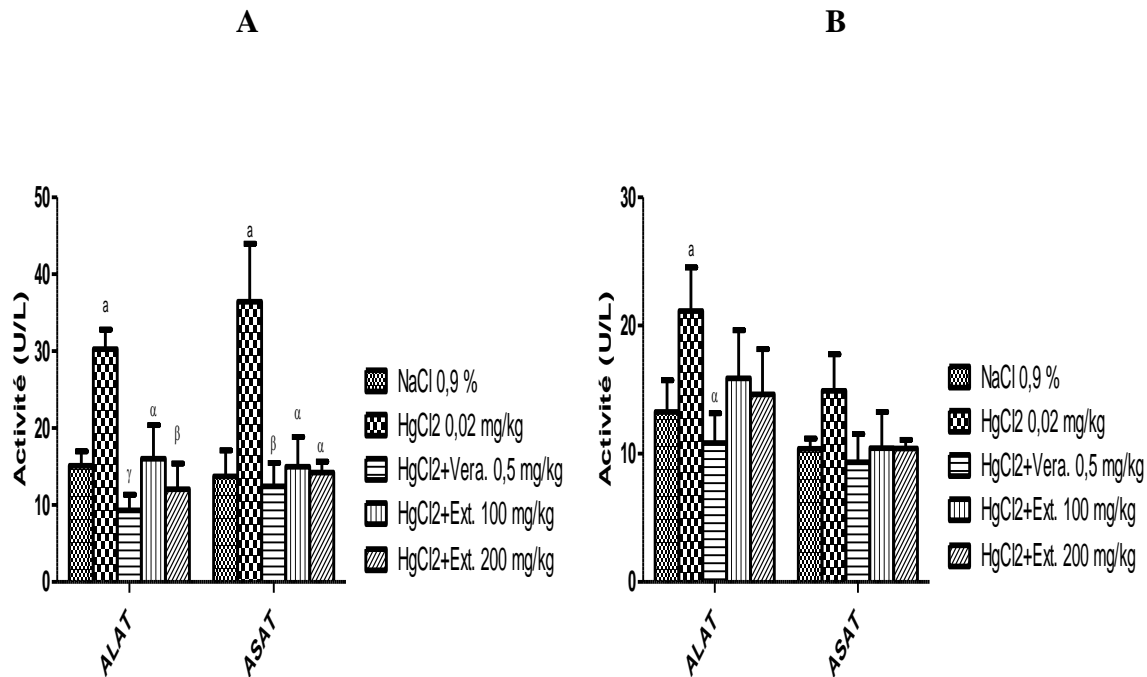
### III.1.1.2 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres de la fonction hépatique

#### ❖ -Effets sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT

La figure 10 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT en test préventif et curatif.

Il a été observé en traitement préventif sur 30 jours chez le témoin négatif une augmentation significative de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT respectivement de 1,00 fois (p<0,05) et de 1,64 fois (p<0,05) comparativement au témoin normal (Figure 10 A). Chez les animaux qui ont reçu en même temps le HgCl<sub>2</sub> et le vérapamil ou l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg, l'activité de l'ALAT a significativement baissé respectivement de 69,24 % (p<0,001), de 47,08 % (p<0,05) et de 60,16 % (p<0,01) comparé au témoin négatif. Ces traitements ont significativement prévenu l'augmentation de l'activité de l'ASAT respectivement de 65,82 % (p<0,01), de 58,93 % (p<0,05) et de 60,93 % (p<0,05) comparativement au témoin négatif.

Il a été observé en traitement curatif sur 60 jours chez le témoin négatif une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de l'activité de l'ALAT de 59,35 % comparativement au témoin normal (Figure 10 B). Chez les animaux qui ont reçu le vérapamil, l'activité de l'ALAT a significativement baissé ( $p < 0,05$ ) de 48,66 % comparé au témoin négatif. Aucune variation de l'activité de l'ASAT n'a été notée dans les différents groupes (Figure 8 B).



**Figure 10: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$  différence significative par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,05}$ ,  $\beta_{p < 0,01}$ ,  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil, ALAT: alanine aminotransférase ; ASAT: aspartate aminotransférase.

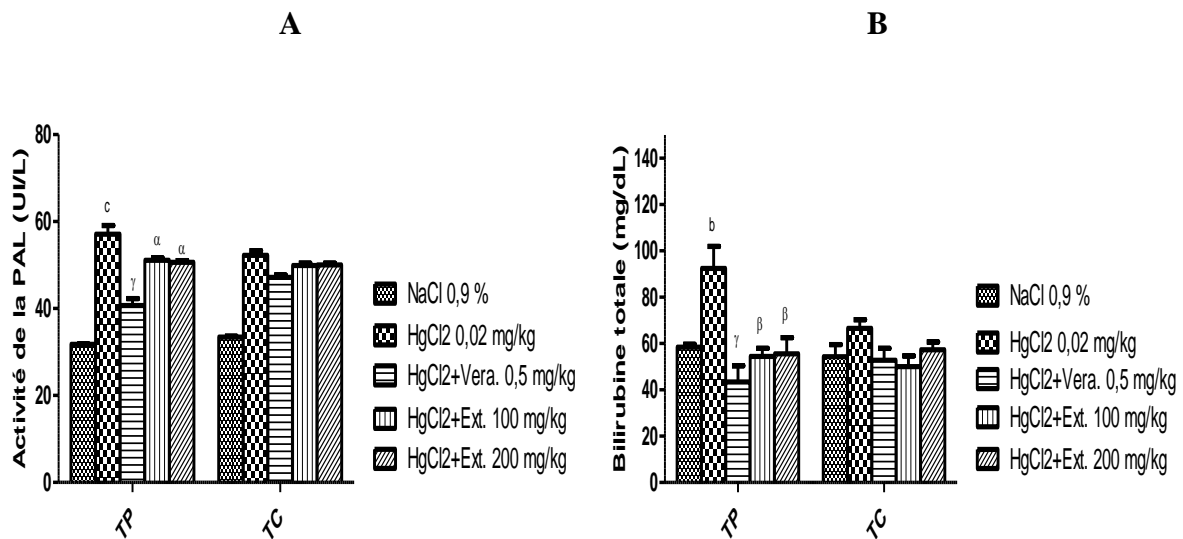
#### ❖ Effets sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) et le taux de bilirubine totale

La figure 11 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et le taux de la bilirubine totale en test préventif et curatif.

Il a été noté en traitement préventif chez le témoin négatif une augmentation significative de l'activité de la PAL et du taux de la bilirubine totale respectivement de 79,81 % ( $p < 0,001$ ) et de 58,13 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin normal (Figure 11 A et B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux dose de 100 et 200 mg/kg a significativement prévenu l'augmentation de l'activité de la PAL de 10,51 % ( $p < 0,05$ ) et 11,31 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a significativement empêché ( $p < 0,01$ )

l'augmentation de l'activité de la PAL de 28,74 % comparativement au témoin négatif. Le taux de bilirubine totale a significativement baissé chez les animaux ayant reçu concomitamment le HgCl<sub>2</sub> et le vérapamil ou l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg, respectivement de 53,04 % (p<0,001), de 41,11 % (p<0,01) et de 39,97 % (p<0,01) comparativement au témoin négatif.

Aucune variation de l'activité de ces deux paramètres n'a été notée au terme du traitement curatif (Figure 11 A et B).



**Figure 11: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et le taux de bilirubine totale des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,05,  $\beta$ p<0,01,  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil ; PAL: phosphatase alcaline. TP: test préventif ; TC: test curatif.

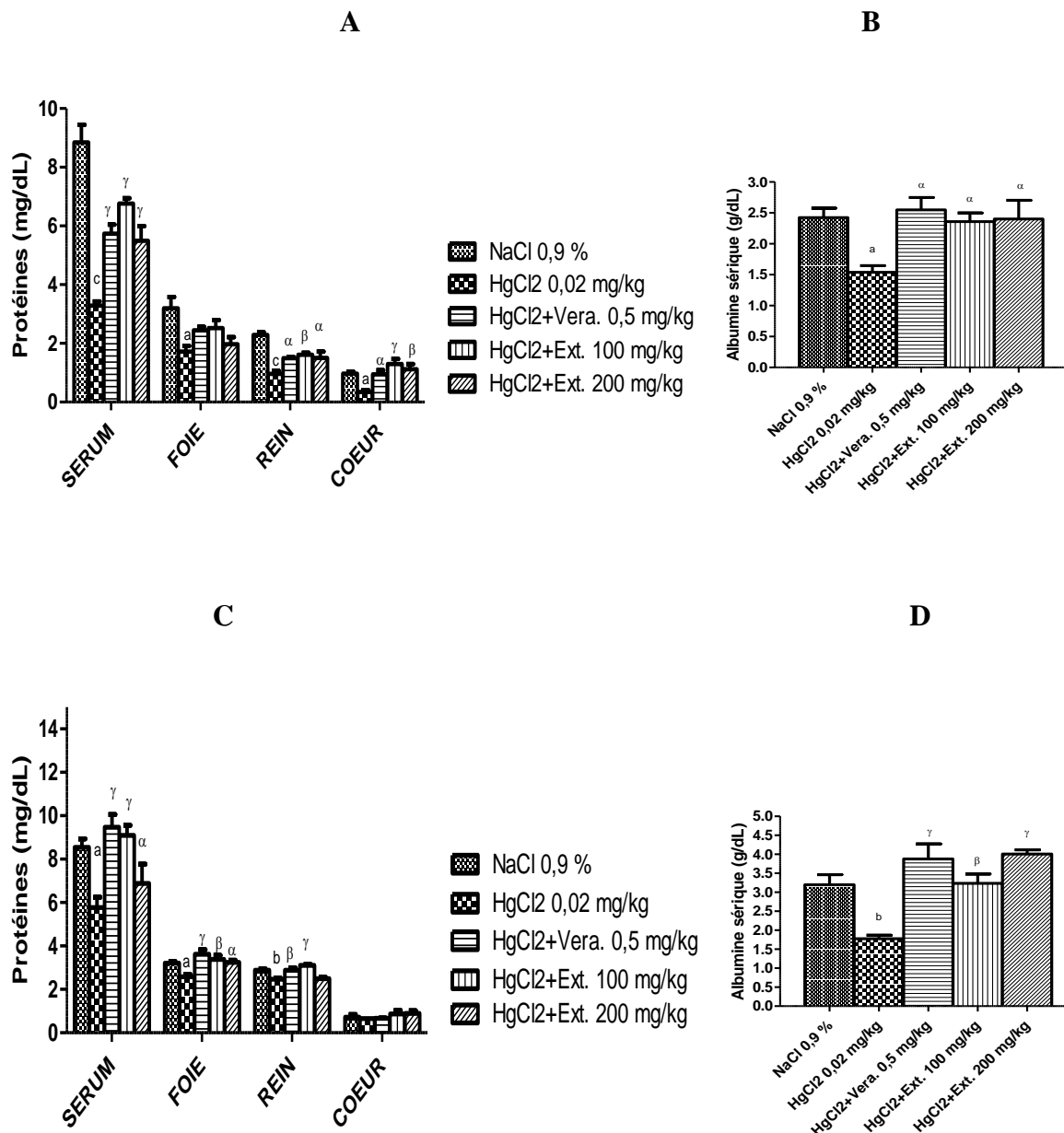
#### ❖ Effets sur le taux de protéines totales sériques et tissulaires et d'albumine

La figure 12 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux de protéines totales sériques et tissulaires et d'albumine en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative du taux de protéines totales au niveau sérique, hépatique, rénal et cardiaque respectivement de 62,78 % (p<0,001), de 46,26 % (p<0,05), de 57,89 % (p<0,001) et 64,94 % (p<0,05) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 12 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement prévenu (p<0,001) la diminution du taux de protéines totales sériques respectivement de 1,05 fois et de

66,87 %, du taux de protéines dans le tissu rénal de 67,71 % ( $p < 0,01$ ) et de 56,25 % ( $p < 0,05$ ) et dans le tissu cardiaque de 2,71 fois ( $p < 0,001$ ) et de 2,20 fois ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également prévenu la diminution du taux de protéines dans le sang, le rein et le cœur de 74,45 % ( $p < 0,001$ ), de 55,20 % ( $p < 0,05$ ) et de 1,68 fois ( $p < 0,05$ ) respectivement comparativement au témoin négatif. Le chlorure de mercure a induit une diminution significative ( $p < 0,05$ ) du taux d'albumine au niveau sérique de 36,36 % comparativement au témoin normal (Figure 12 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché ( $p < 0,05$ ) la réduction du taux d'albumine respectivement de 53,25 % et de 55,84 % comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) s'est significativement opposé ( $p < 0,05$ ) à la diminution du taux d'albumine de 65,58 %.

En test curatif, il a été noté une baisse significative du taux de protéines totales sériques 32,44 % ( $p < 0,05$ ), hépatiques de 19,38 % ( $p < 0,05$ ) et rénales de 14,24 % ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 12 C). L'administration concomitante du  $HgCl_2$  et du vérapamil (0,5 mg/kg) ou de l'extrait de plante (100 et 200 mg/kg) s'est traduit au niveau sérique par une augmentation significative du taux de protéines respectivement de 64,12 % ( $p < 0,001$ ), de 57,71 % ( $p < 0,001$ ) et de 19,24 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg tout comme le vérapamil a significativement prévenu la réduction du taux de protéines hépatiques respectivement de 31,01 % ( $p < 0,01$ ), de 25,58 ( $p < 0,05$ ) et de 40,31 ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg et le vérapamil (0,5 mg/kg) au niveau rénal a empêché la baisse significative du taux de protéines de 25,91 % ( $p < 0,001$ ) et de 16,60 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le chlorure de mercure a induit chez les témoins négatifs une diminution significative ( $p < 0,01$ ) du taux d'albumine sérique de 44,38 % comparativement au témoin normal (Figure 12 D). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement augmenté le taux d'albumine sérique de 82,02 % ( $p < 0,01$ ) et de 1,25 fois ( $p < 0,001$ ). Le vérapamil (0,5 mg/kg) a induit une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux sérique d'albumine de 1,17 fois ( $p < 0,001$ ).



**Figure 12: Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de protéines sériques et tissulaires, et le taux d'albumine des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,0, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil.

#### ❖ Effets sur les paramètres du profil lipidique et l'index athérogène

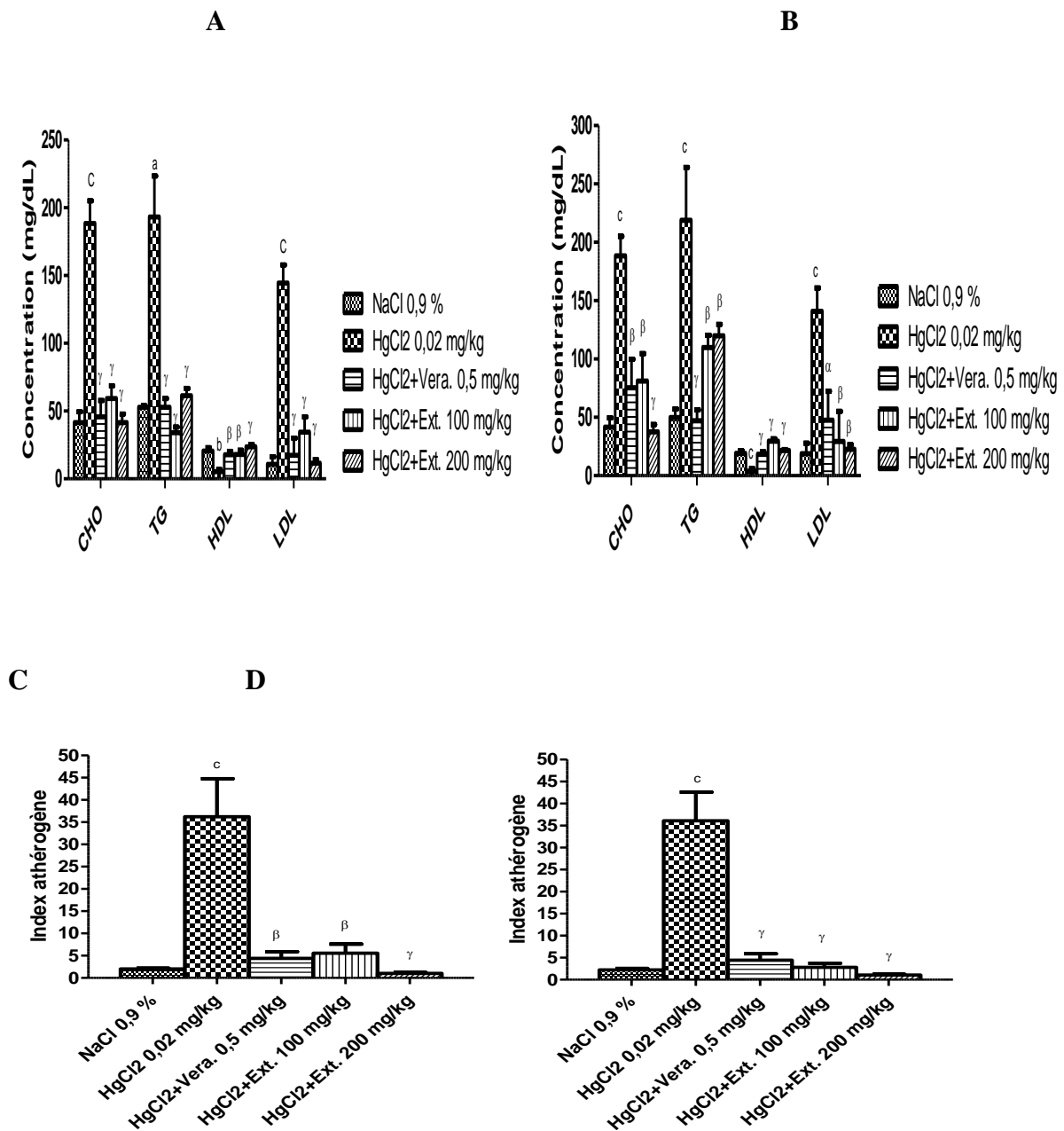
La figure 13 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le profil lipidique et l'index athérogène en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 30 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement le chlorure de mercure une augmentation significative (p<0,001) des taux de cholestérol total,

de triglycérides et de LDL-cholestérol, et une baisse significative de HDL-cholestérol comparativement au témoin normal (Figure 13 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché l'augmentation du taux de cholestérol total respectivement de 68,49 % ( $p < 0,001$ ) et de 77,93 % ( $p < 0,001$ ), du taux des triglycérides de 82,32 % ( $p < 0,001$ ) et de 68,28 % ( $p < 0,001$ ) et du taux de LDL-cholestérol de 76,17 % ( $p < 0,001$ ) et de 92,01 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché la diminution du taux de HDL-cholestérol de 2,39 fois ( $p < 0,01$ ) et de 3,44 fois ( $p < 0,001$ ). Le vérapamil (0,5 mg/kg) utilisé comme substance de référence s'est significativement opposé ( $p < 0,01$ ) à l'augmentation du taux de cholestérol total de 75,71 %, des triglycérides de 72,67 %, du LDL-cholestérol de 87,94 %, et à la baisse du taux de HDL-cholestérol de 2,33 fois.

En test curatif 60 jours, il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) des taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL-cholestérol, et une baisse significative ( $p < 0,001$ ) de HDL-cholestérol chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 13 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse du taux de cholestérol total de 56,99 % ( $p < 0,01$ ) et de 80,04 % ( $p < 0,001$ ), du taux de triglycérides de 49,74 % ( $p < 0,01$ ) et de 45,26 % ( $p < 0,01$ ), et du taux de LDL-cholestérol de 79,20 % ( $p < 0,01$ ) et de 83,97 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a induit une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de HDL-cholestérol de 6,78 fois et de 4,65 fois comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également induit une augmentation du taux de HDL-cholestérol de 3,81 fois ( $p < 0,001$ ), et une diminution significative des taux de cholestérol total de 60,00 % ( $p < 0,01$ ), des triglycérides de 78,48 % ( $p < 0,001$ ) et du LDL-cholestérol de 66,21 % ( $p < 0,05$ ).

L'index athérogène était significativement élevé ( $p < 0,001$ ) après administration du chlorure de mercure en test préventif et curatif comparativement au témoin normal (Figure 13 C et D). Comparativement au témoin négatif, l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg et le vérapamil en essai préventif s'est significativement opposé à l'augmentation de l'index athérogène de 84,68 % ( $p < 0,01$ ), de 97,19 % ( $p < 0,001$ ) et de 87,91 % ( $p < 0,01$ ) respectivement. En traitement curatif, le vérapamil tout comme l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a induit une diminution significative ( $p < 0,001$ ) de l'index athérogène respectivement de 87,72 %, de 92,16 % et de 97,06 % comparativement au témoin négatif.



**Figure 13: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le profil lipidique et l'index athérogène des animaux traités au chlorure de mercure.**

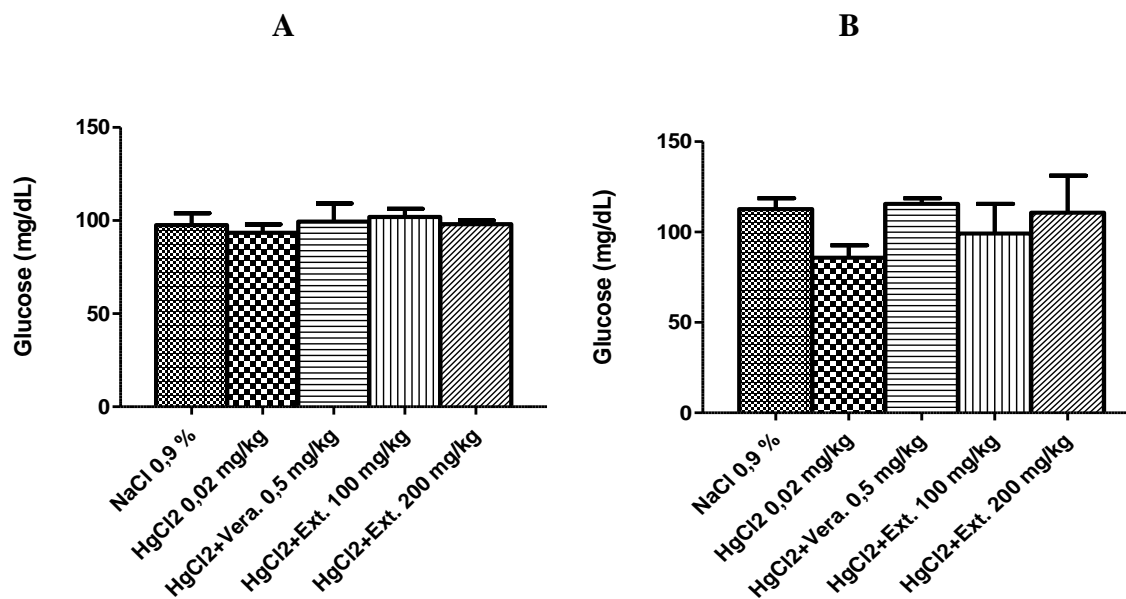
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p<0,05}$ ,  $c_{p<0,001}$ ,  $cp<0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p<0,01}$  ;  $\beta_{p<0,01}$  ;  $\gamma_{p<0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil ; CHO: cholestérol total ; TG: triglycérides ; LDL: LDL-cholestérol ; HDL: HDL-cholestérol.

#### ❖ Effets sur le taux de glucose sérique

La figure 12 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glucose sérique en traitement préventif et curatif.



Aucune variation significative du taux de glucose n'a été observée entre les différents groupes pendant chaque période expérimentale (Figure 14 A et B).



**Figure 14: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glucose sérique des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Véra: vérapamil.

### III.1.1.3 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres sériques et urinaires de la fonction rénale

#### ❖ Paramètres sériques

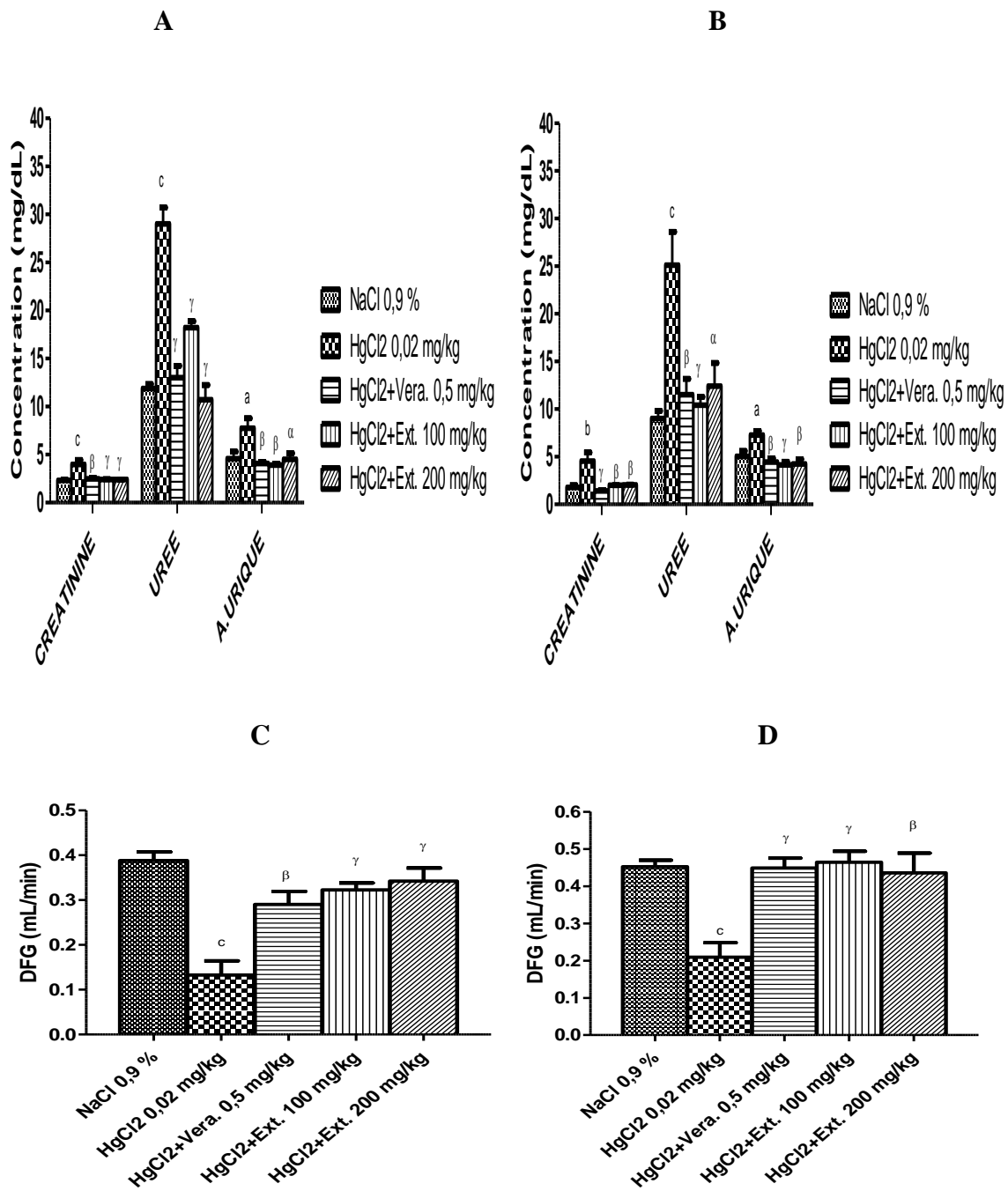
##### i) Effets sur le taux sérique de créatinine, d'urée, d'acide urique et du débit de filtration glomérulaire

La figure 15 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux sérique de créatinine, d'urée, d'acide urique et du débit de filtration glomérulaire en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure en test préventif, il a été observé au bout de 30 jours une augmentation significative des taux de créatinine, d'urée et d'acide urique respectivement de 70,81 % ( $p < 0,001$ ), de 1,44 % ( $p < 0,001$ ) et de 69,37 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 15 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché l'augmentation du taux de créatinine respectivement de 39,55 % ( $p < 0,001$ ) et de 39,50 % ( $p < 0,001$ ), de l'urée de 37,23 % ( $p < 0,001$ ) et de 63,12 % ( $p < 0,001$ ), de l'acide urique de 49,35 % ( $p < 0,01$ ) et de 41,86 %

( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation du taux de créatinine, d'urée et d'acide urique de 37,18 % ( $p < 0,01$ ), de 55,15 % ( $p < 0,001$ ) et de 47,03 % ( $p < 0,01$ ). L'administration du chlorure de mercure aux animaux pendant 30 jours a entraîné une baisse significative du débit de filtration glomérulaire de 66,66 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin normal (Figure 15 C). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement empêché ( $p < 0,001$ ) cette diminution du débit de filtration glomérulaire de 1,46 fois et de 1,61 fois comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) s'est significativement opposé ( $p < 0,01$ ) à la réduction du débit de filtration glomérulaire de 1,23 fois.

En test curatif, il a été observé une augmentation significative des taux de créatinine, d'urée et d'acide urique respectivement de 1,55 fois ( $p < 0,01$ ), de 1,78 fois ( $p < 0,001$ ) et de 44,24 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 15 B). L'administration du vérapamil à la dose de 0,5 mg/kg ou de l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative du taux de créatinine respectivement de 69,23 % ( $p < 0,001$ ), de 56,05 % ( $p < 0,01$ ) et de 55,17 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une baisse significativement du taux d'urée respectivement de 58,55 % ( $p < 0,001$ ) et de 50,53 % ( $p < 0,05$ ), du taux d'acide urique de 42,92 % ( $p < 0,001$ ) et de 41,34 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a induit une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du taux d'urée de 54,18 % ( $p < 0,01$ ) et de l'acide urique de 38,55 %. L'administration du chlorure de mercure aux animaux a entraîné une baisse significative du débit de filtration glomérulaire de 53,33 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin normal (Figure 15 D). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative du débit de filtration glomérulaire respectivement de 1,19 fois ( $p < 0,001$ ) et de 1,09 fois ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également significativement augmenté ( $p < 0,001$ ) le débit de filtration glomérulaire de 1,14 fois.



**Figure 15: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et sur le débit de filtration glomérulaire des animaux traités au chlorure de mercure.**

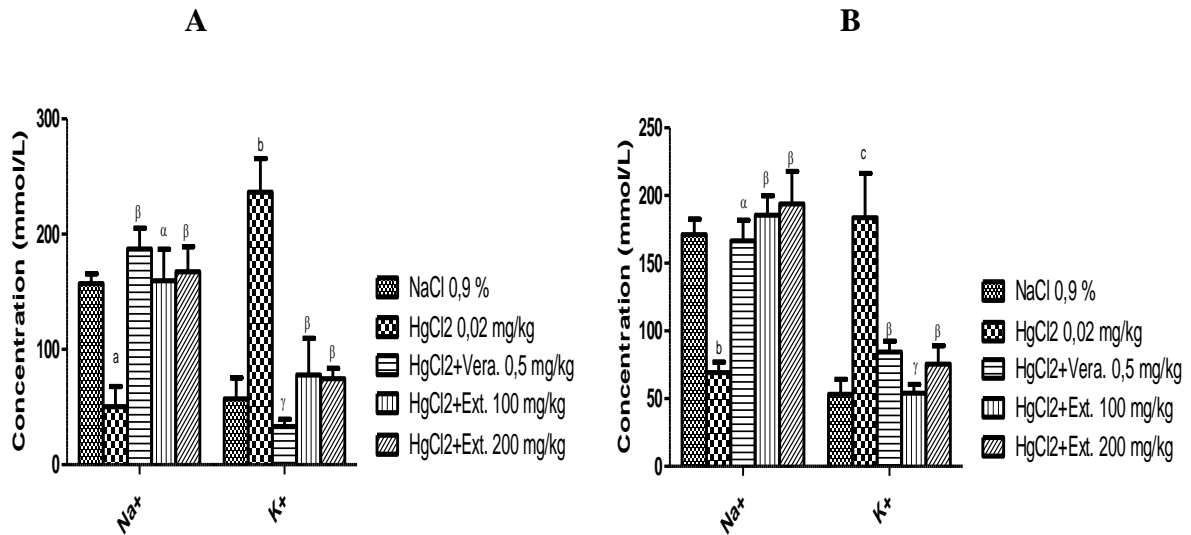
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil ; DFG: débit de filtration glomérulaire. A. urique: acide urique.

## ii) Effets sur les taux sériques de sodium et de potassium

La figure 16 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 30 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement le chlorure de mercure une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de sodium de 67,98 %, et une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du taux de potassium de 3,13 fois comparativement au témoin normal (Figure 16 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché la diminution significative du taux de sodium respectivement de 2,17 fois ( $p < 0,05$ ) et de 2,32 fois ( $p < 0,01$ ), et l'augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du taux de potassium de 67,09 % et de 68,43 % comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également significativement ( $p < 0,01$ ) augmenté le taux de sodium de 2,71 fois et a significativement diminué ( $p < 0,001$ ) le taux de potassium de 85,94 % comparativement au témoin négatif.

En test curatif sur 60 jours, il a été noté une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du taux de sodium de 59,58 %, et une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de potassium de 2,44 fois respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 16 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative du taux de sodium de 1,68 fois ( $p < 0,01$ ) et de 1,79 fois ( $p < 0,01$ ), et une baisse du taux de potassium de 70,57 % ( $p < 0,001$ ) et de 58,87 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'administration du vérapamil à la dose de 0,5 mg/kg a induit une augmentation significative du taux de sodium de 1,40 fois % ( $p < 0,05$ ), et une baisse significative du taux de potassium de 54,06 % ( $p < 0,01$ ), comparativement au témoin négatif.



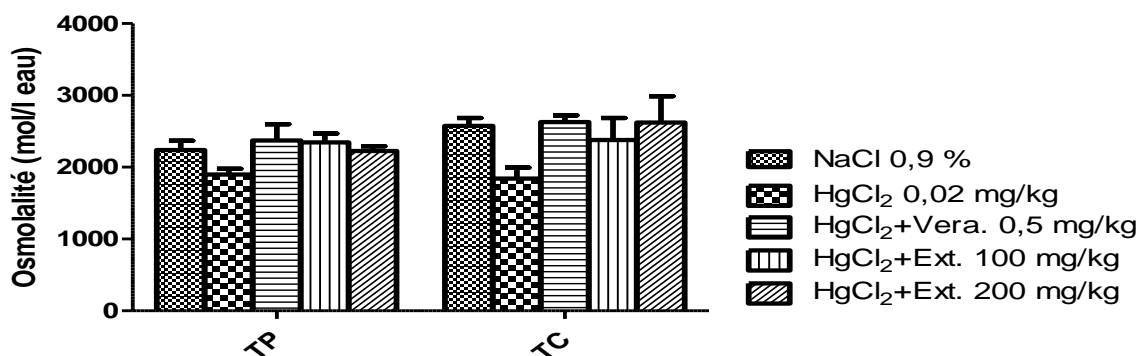
**Figure 16: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil. Na: sodium ; K: potassium. [K]: 10<sup>-1</sup> mmol/L..

### iii) Effets sur l'osmolalité sérique

La figure 17 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'osmolalité sérique en traitement préventif et curatif.

Aucune variation significative de l'osmolalité n'a été notée lors des traitements préventifs et curatifs dans les différents groupes.



**Figure 17: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'osmolalité sérique des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil. TP: test préventif ; TC: test curatif.

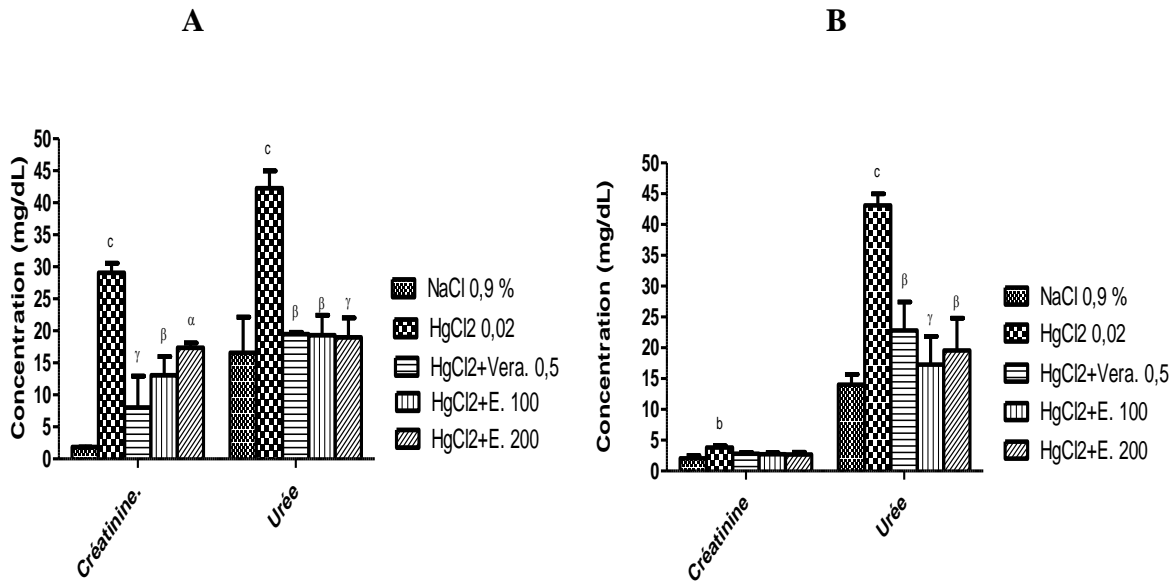
## ❖ Paramètres urinaires

### i) Effets sur les taux urinaires de créatinine et d'urée

La figure 18 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure en test préventif sur 30 jours, il a été observé au bout de 30 jours une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) des taux de créatinine et d'urée comparativement au témoin normal (Figure 18 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a induit une baisse significative du taux de créatinine de 55,05 % ( $p < 0,01$ ) et de 40,27 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. L'administration préventive de l'extrait aux doses de 100 et de 200 mg/kg a significativement baissé le taux d'urée respectivement de 54,28 % ( $p < 0,01$ ) et de 55,11 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a empêché l'augmentation significative du taux de créatinine de 72,46 % ( $p < 0,001$ ) et d'urée de 53,94 % ( $p < 0,01$ ).

En test curatif sur 60 jours, il a été noté une augmentation significative du taux de créatinine et d'urée de 84,54 % ( $p < 0,01$ ) et de 2,07 fois ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 18 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg et le vérapamil ont significativement diminué le taux d'urée respectivement de 59,94 % ( $p < 0,001$ ), de 54,67 % ( $p < 0,01$ ) et de 47,11 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 18: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil.

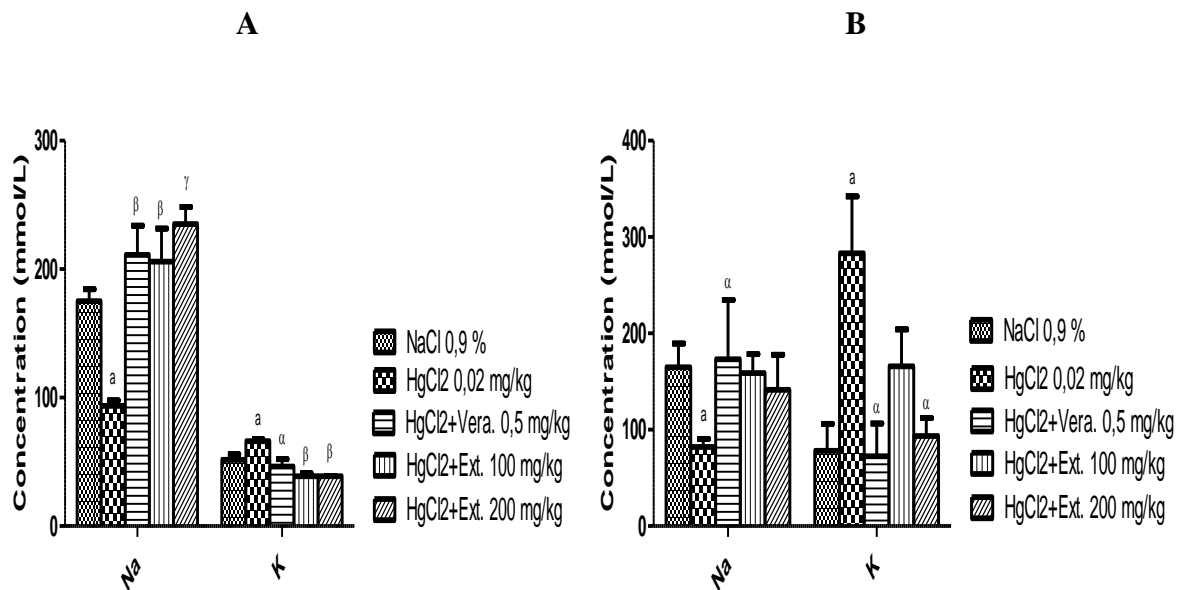
## ii) Effets sur les taux urinaires de sodium et de potassium

La figure 19 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement le chlorure de mercure une baisse significative ( $p<0,05$ ) du taux de sodium de 46,53 %, et une augmentation significative ( $p<0,05$ ) du taux de potassium de 28,27 % comparativement au témoin normal (Figure 19 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché la diminution du taux de sodium respectivement de 1,19 fois ( $p<0,01$ ) et de 1,51 fois ( $p<0,001$ ), et l'augmentation du taux de potassium de 41,47 % ( $p<0,01$ ) et de 41,13 % ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également augmenté le taux de sodium de 1,25 fois ( $p<0,01$ ), et a diminué le taux de potassium de 29,91 % ( $p<0,05$ ) comparativement au témoin négatif.

Il a été observé en test curatif, une baisse significative ( $p<0,05$ ) du taux de sodium de 50,24 %, et une augmentation significative ( $p<0,05$ ) du taux de potassium de 2,62 fois chez le témoin négatif comparé au témoin normal (Figure 19 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a induit une diminution du taux de potassium de 66,96 % ( $p<0,05$ ). Le vérapamil a significativement augmenté ( $p<0,05$ ) le taux de sodium de 1,11 fois ( $p<0,05$ ), et a

significativement baissé ( $p < 0,05$ ) le taux de potassium de 74,36 % comparativement au témoin négatif.



**Figure 19: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $ap < 0,05$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Na: sodium, K: potassium. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil. [K]:  $10^{-1}$  mmol/L..

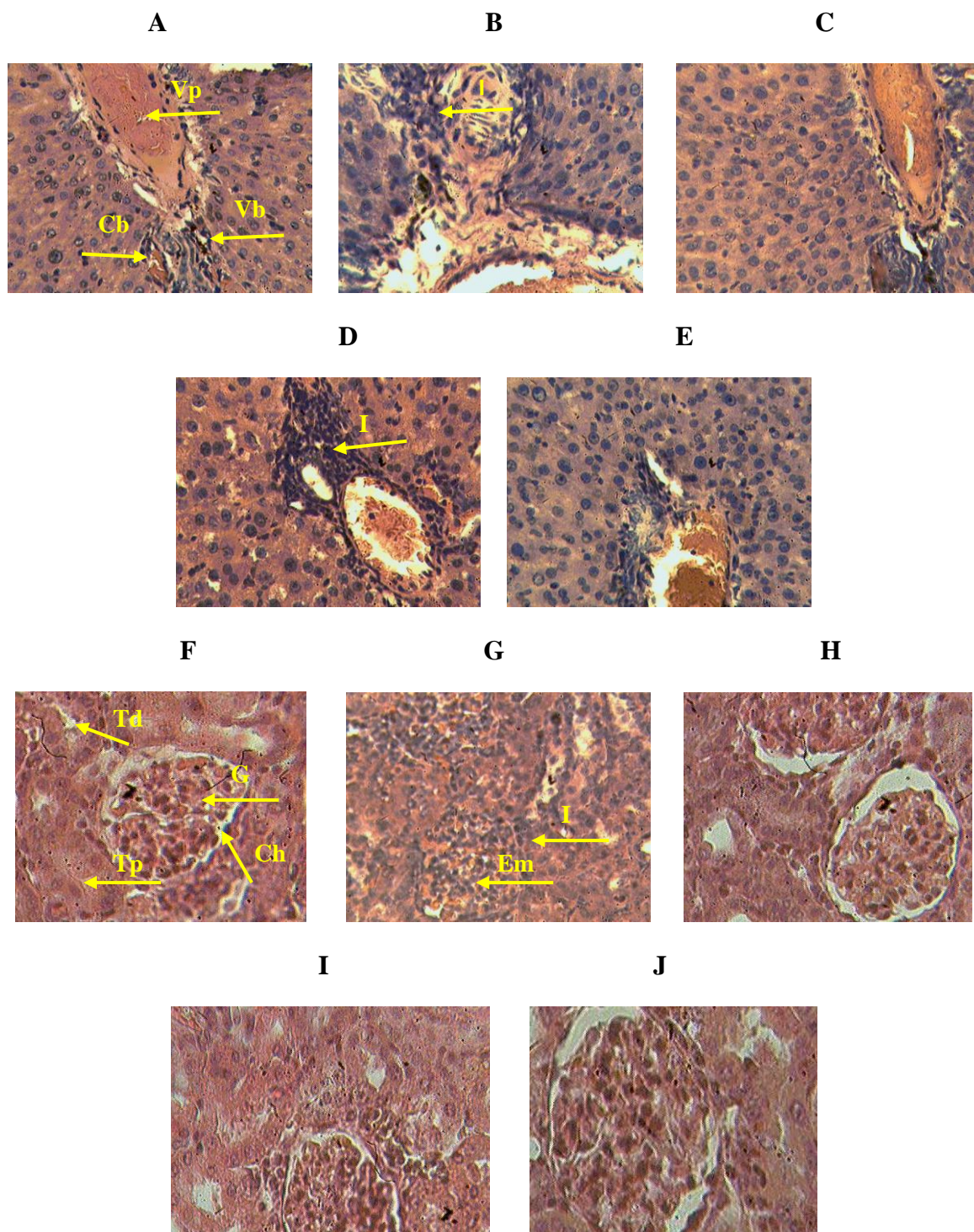
#### III.1.1.4 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'histologie du foie et du rein

La figure 20 présente les microphotographies des coupes du foie (A, B, C, D, et E) et du rein (F, G, H, I et J) des rats normaux, après administration du chlorure de mercure et de l'extrait de *Eleusine indica* en essai préventif et curatif.

La coupe du foie du témoin normal (A) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une structure histologique d'aspect normal avec une veine porte hépatique, des hépatocytes, une veine et un canal biliaire, et des capillaires sinusoides. La coupe du foie du témoin négatif ayant reçu le chlorure de mercure a montré en étude préventive et curative une infiltration leucocytaire. Les coupes de foie des animaux traités à la dose d'extrait de 100 mg/kg (D) présente une infiltration leucocytaire, tandis que le témoin positif ayant reçu le vérapamil (0,5 mg/kg) (C) et les animaux traités à la dose d'extrait de plante de 200 mg/kg (E) présente une structure histologique proche de celle des animaux normaux que ce soit dans les études préventives ou curatives.



La coupe du rein du témoin normal (F) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une architecture histologique d'aspect normal avec un glomérule, une chambre urinaire et des tubules. Les coupes du rein du témoin négatif ayant reçu le chlorure de mercure présentent en étude préventive et curative une expansion mégnisiale et une infiltration leucocytaire. Les coupes de rein du témoin positif ayant reçu le vérapamil (C), et des animaux traités aux doses d'extrait de plante de 100 et 200 mg/kg (D et E) présentent une structure histologique proche de celle des animaux normaux dans les deux types d'étude.



**Figure 20: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités au chlorure de mercure.**

Vb: vaisseau biliaire, Vp: veine porte, Hp: hépatocytes, S: sinusöide, G: glomérule, Ch: chambre urinaire, Tp: tubule proximal, Td: tubule distal, Em: expansion mésangiale, I: infiltration leucocytaire (HE×400). Témoin normal (A et F), négatif (B et G), positif (C et H), extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100 mg/kg (D et I) et 200 mg/kg (E et J).

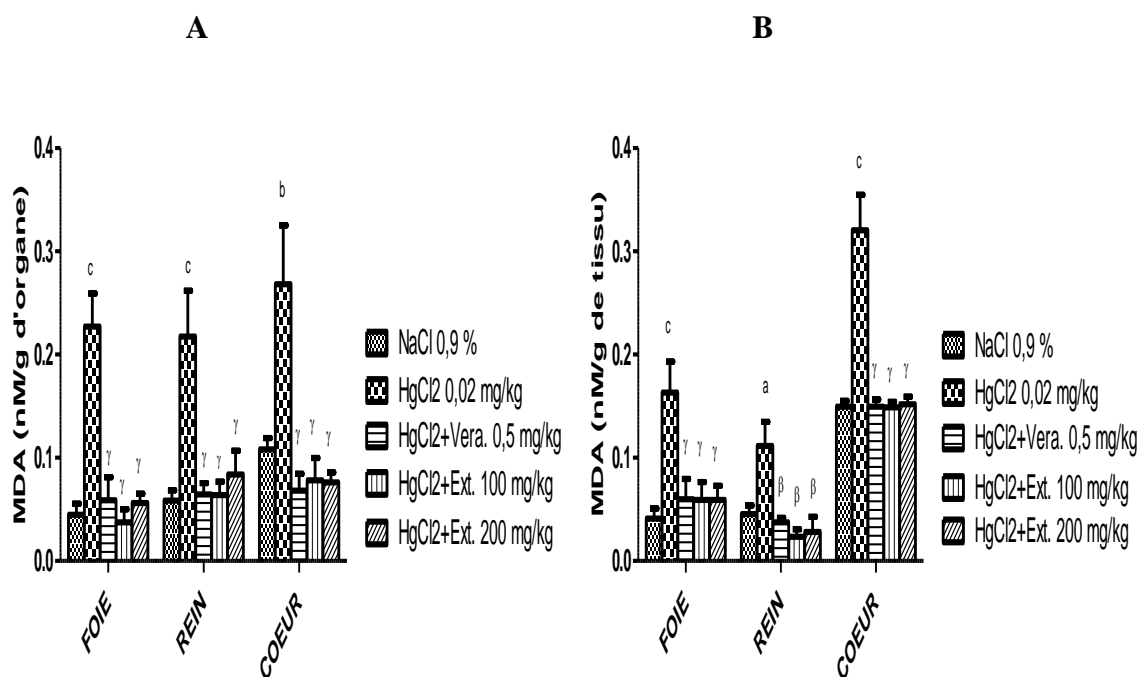
### III.1.1.5 Effets sur les paramètres du stress oxydant

#### ❖ Effets sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

La figure 21 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA en test préventif et curatif.

En test préventif sur 30 jours, il a été noté une augmentation significative du taux de MDA au niveau du foie ( $p < 0,001$ ), des reins ( $p < 0,001$ ) et du cœur ( $p < 0,01$ ) respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 12 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché ( $p < 0,001$ ) cette augmentation de 82,61 % et de 73,91 % dans le foie, de 72,73 et de 63,64 % dans le rein, et de 70,37 % et de 71,85 % dans le cœur comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également prévenu l'augmentation du taux de MDA de 73,91 % ( $p < 0,001$ ), de 72,73 % ( $p < 0,001$ ) et de 74,07 % ( $p < 0,01$ ) dans le foie, le rein et le cœur respectivement en traitement préventif comparativement au témoin négatif.

En test curatif sur 30 jours, il a été observé une augmentation significative du taux de MDA au niveau du foie ( $p < 0,001$ ), des reins ( $p < 0,05$ ) et du cœur ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 21 B). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative de ce paramètre respectivement de 63,63 % ( $p < 0,001$ ) et de 63,64 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 79,08 % ( $p < 0,01$ ) et de 74,79 % ( $p < 0,01$ ) dans le rein, et de 53,54 % ( $p < 0,001$ ) et de 52,61 % ( $p < 0,001$ ) dans le cœur comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également induit une réduction significative du taux de MDA de 62,22 % ( $p < 0,001$ ), de 66,29 % ( $p < 0,01$ ) et de 53,33 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, le rein et le cœur respectivement comparativement au témoin négatif.



**Figure 21: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil, MDA: malondialdéhyde.

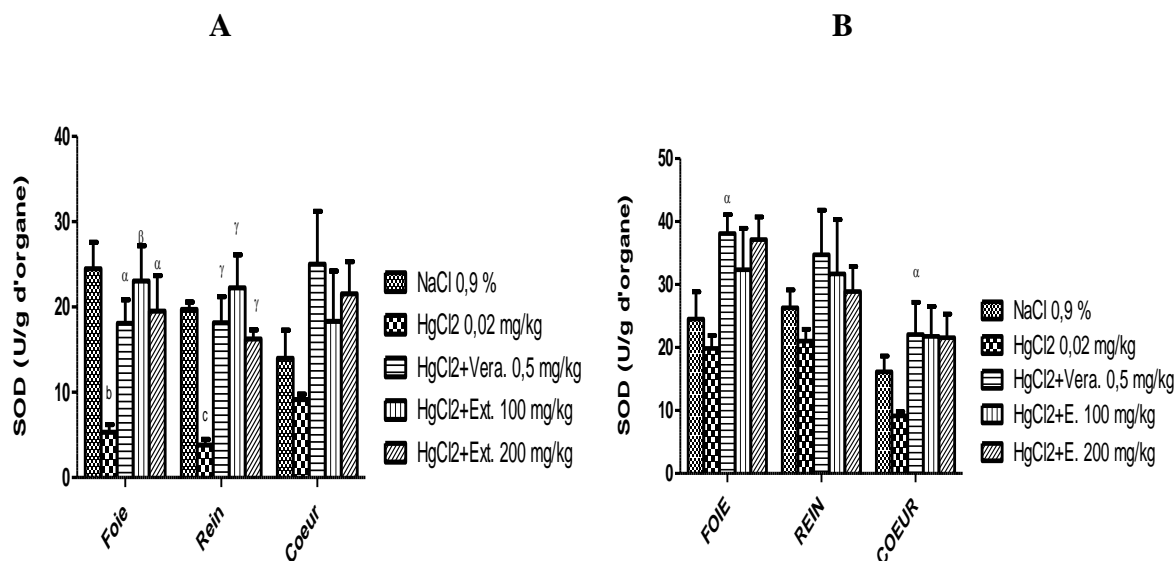
#### ❖ Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

La figure 22 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD en test préventif et curatif.

En test préventif sur 30 jours, il a été noté une baisse significative de l'activité de la SOD au niveau du foie et du rein respectivement de 78,30 % (p<0,01) et de 80,67 % (p<0,001) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 22 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché cette réduction de 3,34 fois (p<0,01) et de 2,67 fois (p<0,05) dans le foie, et de 4,84 fois et 3,26 fois dans le rein comparativement au témoin négatif. Le vérapamil (0,5 mg/kg) a également prévenu la réduction de l'activité de la SOD de 2,40 fois (p<0,05) et de 3,76 fois (p<0,001) respectivement dans le foie et le rein. Aucune variation significative de l'activité de la SOD au niveau du cœur n'a été notée dans les différents groupes.

En test curatif sur 60 jours, le vérapamil (0,5 mg/k) a également prévenu (p<0,05) la réduction de l'activité de la SOD de 92,09 % et de 1,41 fois respectivement dans le foie et le

cœur comparativement au témoin négatif. Aucune variation significative de l'activité de la SOD n'a été notée au niveau du rein au terme du traitement (Figure 22 B).



**Figure 22: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\chi$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil ; SOD: superoxyde dismutase.

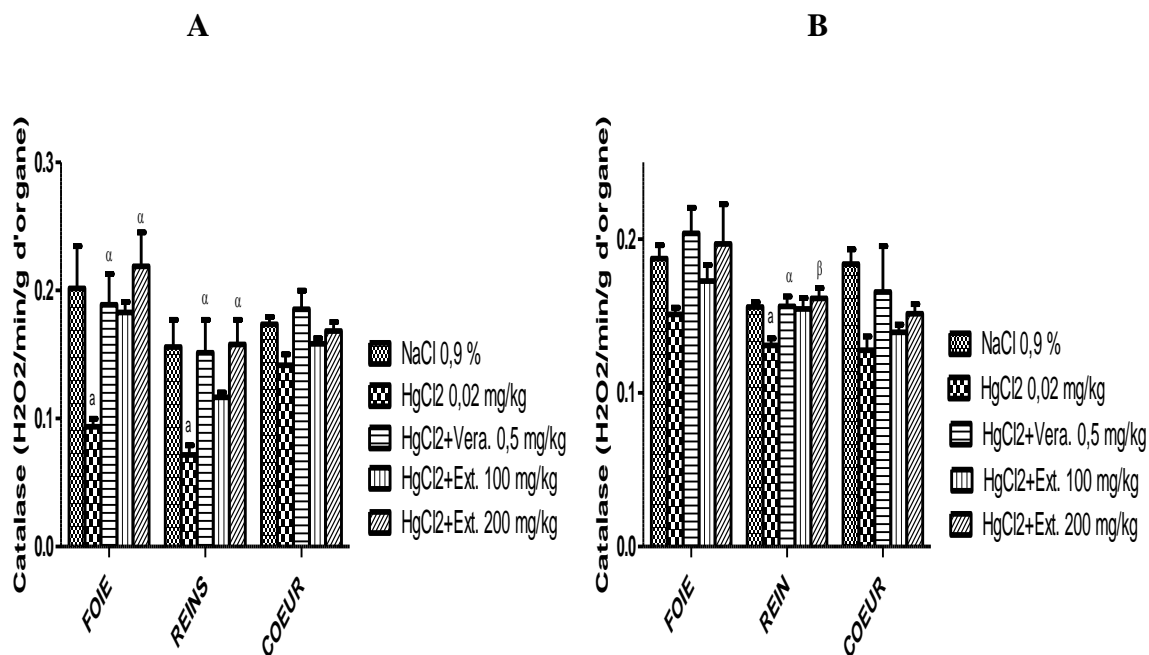
#### ❖ Effets sur l'activité de la catalase

La figure 23 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative ( $p < 0,05$ ) de l'activité de la catalase au niveau du foie et du rein respectivement de 55,00 % et de 56,25 % chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 23 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de ce paramètre de 1,44 fois dans le foie et de 1,28 fois dans le rein comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a empêché la baisse significative ( $p < 0,05$ ) de l'activité de la catalase de 1,11 fois et de 1,14 fois respectivement dans le foie et le rein.

En test curatif, il a été observé une baisse significative ( $p < 0,05$ ) de l'activité de la catalase au niveau du rein de 18,75 % chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 23 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg au niveau rénal a induit une augmentation significative de l'activité de la

catalase de 23,08 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a induit une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de l'activité de la catalase de 23,06 % dans le rein.



**Figure 23: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase des animaux traités au chlorure de mercure.**

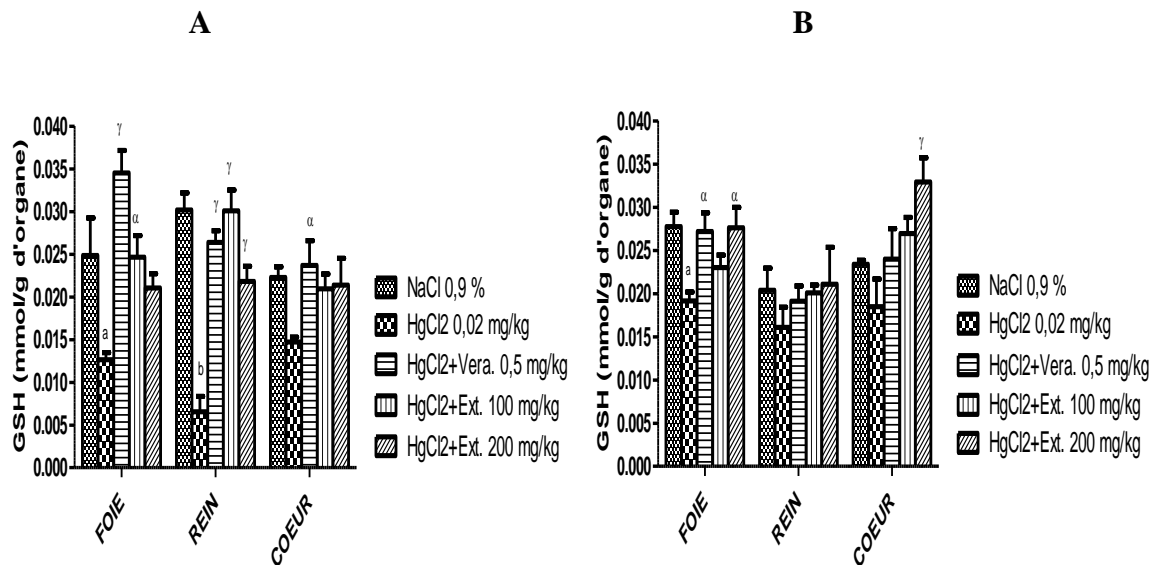
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\beta_{p < 0,01}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure; Ext: extrait ; Vera: vérapamil.

#### ❖ Effets sur le glutathion réduit

La figure 24 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glutathion réduit (GSH) en test préventif et curatif.

En test préventif sur 30 jours, il a été noté une baisse significative du taux de GSH au niveau du foie et du rein respectivement de 50,00 % ( $p < 0,05$ ) et de 66,67 % ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 24 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a entraîné une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de ce paramètre de 92,31 % dans le foie. L'administration des deux doses de l'extrait (100 et 200 mg/kg) a significativement ( $p < 0,001$ ) empêché la diminution du taux de GSH de 3,28 fois et de 2,14 fois dans le rein comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a empêché la baisse significative du taux de GSH de 1,69 fois ( $p < 0,001$ ), 2,71 fois ( $p < 0,001$ ) et de 60,00 fois ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.

En test curatif sur 60 jours, il a été observé une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de GSH au niveau hépatique de 32,14 % chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 24 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg au niveau hépatique et cardiaque a induit une augmentation significative du taux de GSH de 47,37 % ( $p < 0,05$ ) et de 83,33 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a empêché la baisse significative ( $p < 0,05$ ) de la GSH de 42,10 % dans le foie.



**Figure 24: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de GSH des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil ; GSH: glutathion réduit.

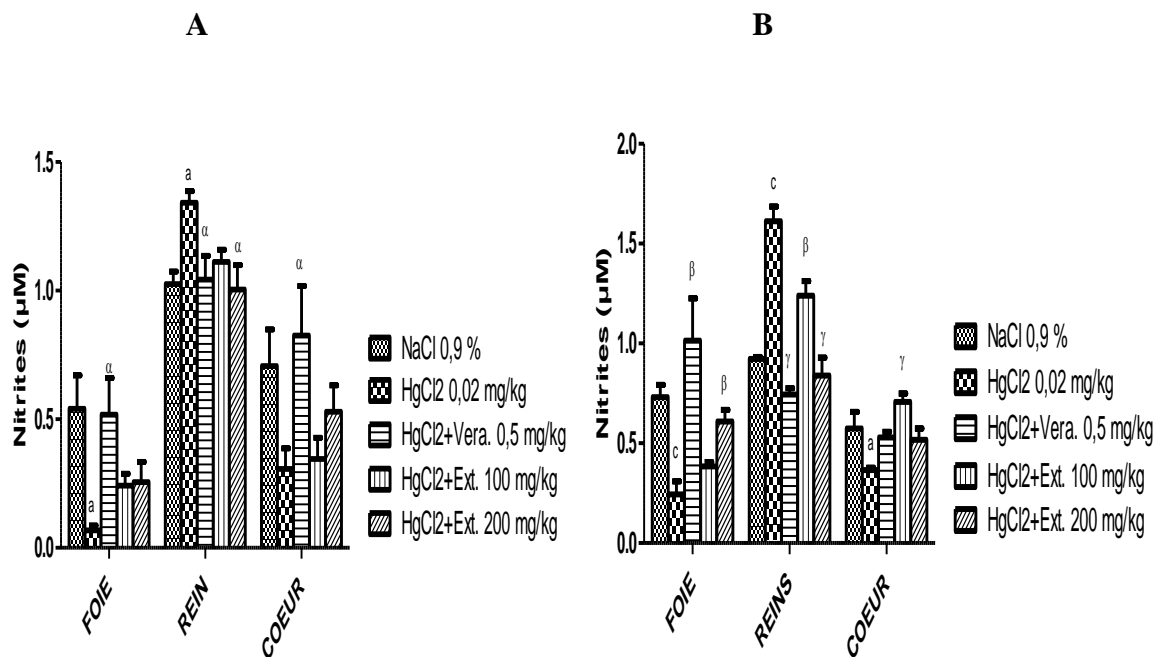
#### ❖ Effets sur le taux de nitrites

La figure 25 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement le chlorure de mercure une réduction significative ( $p < 0,05$ ) du taux de nitrites au niveau hépatique de 87,03 %, et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) au niveau rénal de 30,10 % comparativement au témoin normal (Figure 25 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a empêché l'augmentation significative du taux de nitrites au niveau rénal de 25,37 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a empêché la baisse significative ( $p < 0,05$ )

du taux de nitrites de 6,42 fois et de 1,68 fois dans le foie et le cœur respectivement, et l'augmentation significative ( $p < 0,05$ ) dans le rein de 22,39 %.

En test curatif, il a été noté une baisse significative du taux de nitrites de 67,12 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie et de 35,08 % ( $p < 0,05$ ) dans le cœur, et une augmentation significative de 75,00 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement le chlorure de mercure comparativement au témoin normal (Figure 25 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a induit au niveau hépatique une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du taux de nitrites de 1,54 fois dans le foie. Il a été observé une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de nitrites dans le cœur de 91,89 % à la dose de 100 mg/kg d'extrait de *Eleusine indica*. L'administration des deux doses de l'extrait (100 et 200 mg/kg) a significativement baissé le taux de nitrites de 22,98 % ( $p < 0,01$ ) et de 47,82 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein comparativement au témoin négatif. Le vérapamil a induit une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de nitrites de 3,21 fois dans le foie, et une diminution significative ( $p < 0,001$ ) dans le rein de 54,03 % comparativement au témoin négatif.



**Figure 25: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $a p < 0,01$  ;  $b p < 0,01$  ;  $x p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. HgCl<sub>2</sub>: chlorure de mercure ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil.



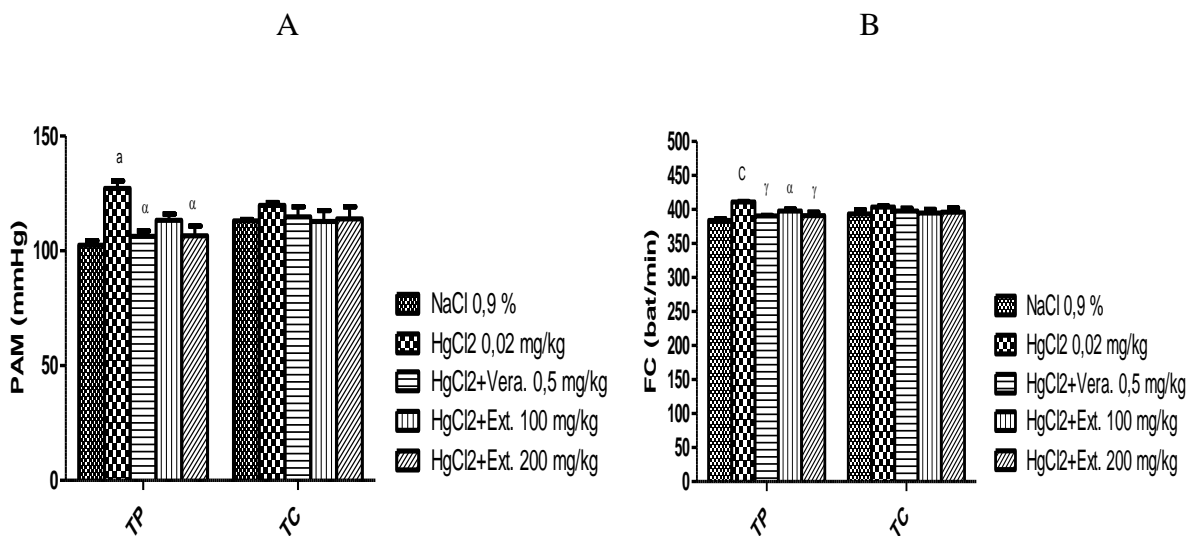
### III.1.1.6 Effets sur les paramètres hémodynamiques

#### ❖ Effets sur la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque

La figure 26 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) en test préventif et curatif.

Il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la pression artérielle moyenne de 24,13 % chez le témoin négatif comparativement au témoin normal en test préventif (Figure 26 A). L'administration du vérapamil et de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a significativement prévenu ( $p < 0,05$ ) l'augmentation de la PAM respectivement de 16,40 % et de 16,19 % comparativement au témoin négatif.

La fréquence cardiaque a significativement augmentée ( $p < 0,001$ ) de 7,05 % chez le témoin négatif comparativement au témoin normal (Figure 26 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg tout comme le vérapamil a prévenu significativement cette augmentation respectivement de 3,32 % ( $p < 0,05$ ), de 4,88 % ( $p < 0,001$ ) et de 4,99 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. Aucune variation significative de la PAM et de la FC n'a été notée au terme du traitement curatif.



**Figure 26: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la pression artérielle moyenne (A) et la fréquence cardiaque (B) des animaux traités au chlorure de mercure.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $a p < 0,05$ ,  $c p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. PAM: pression artérielle moyenne ; FC: fréquence cardiaque ; HgCl<sub>2</sub>: gentamicine ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil. HgCl<sub>2</sub>: gentamicine ; Ext: extrait ; Vera: vérapamil. TP: test préventif ; TC: test curatif.

### III.1.2 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par la L-NAME

#### III.1.2.1 Effets sur l'évolution pondérale et le poids relatif des organes

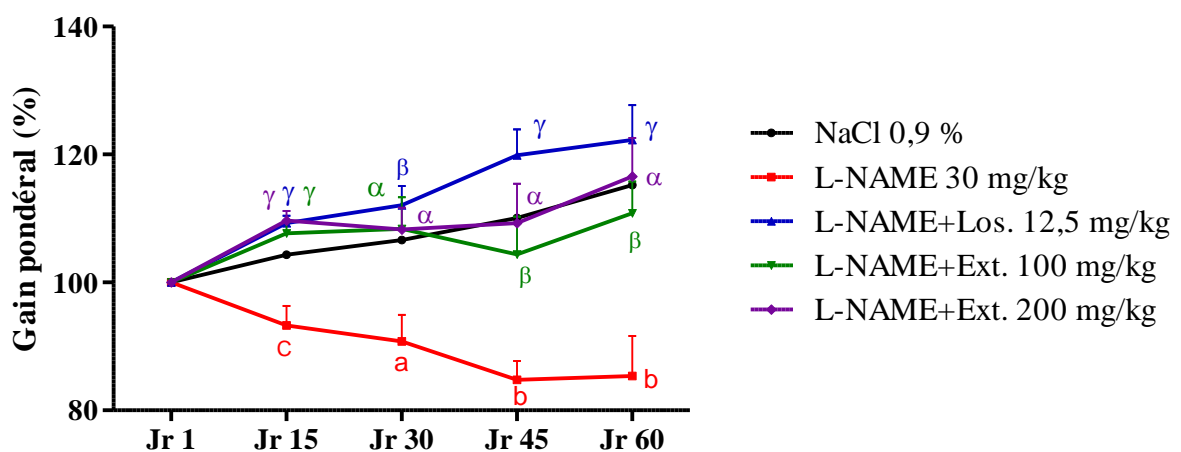
La figure 27 et le tableau XXV présentent les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale et le poids relatif des organes en test préventif et curatif.

Comparativement au témoin normal, il a été noté une baisse significative de poids chez le témoin négatif le 15<sup>ième</sup> ( $p < 0,001$ ), 30<sup>ième</sup> ( $p < 0,05$ ), 45<sup>ième</sup> ( $p < 0,01$ ) et le 60<sup>ième</sup> ( $p < 0,01$ ) jour en test préventif (Figure 27 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg tout comme le losartan a significativement empêché la diminution de la masse corporelle tout au long de l'expérimentation comparativement au témoin négatif

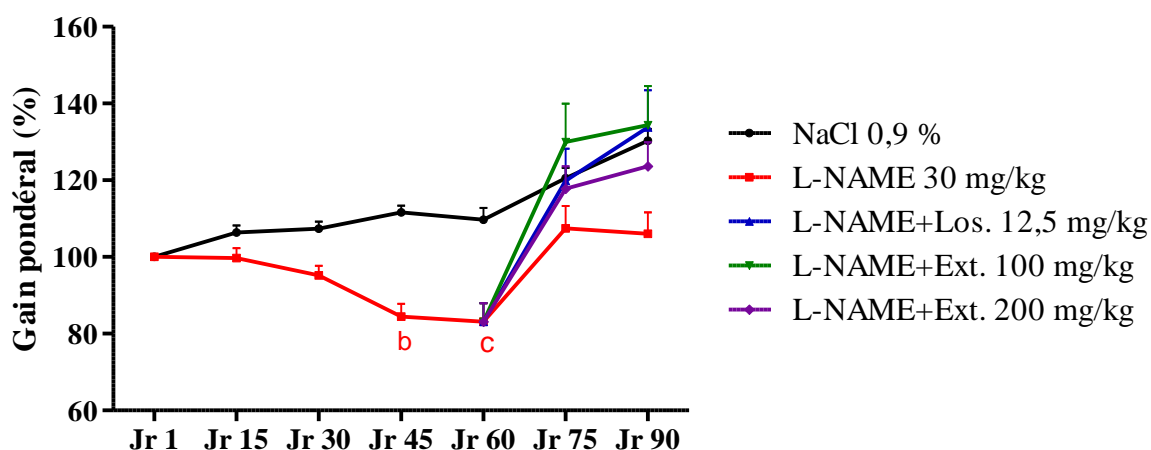
En test curatif il a été noté une baisse significative du poids corporel chez les rats du lot prétraités à la L-NAME le 45<sup>ième</sup> et le 60<sup>ième</sup> jour respectivement de 24,07 % ( $p < 0,01$ ) et de 24,17 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin normal (Figure 27 B).

Aucune variation significative du poids du foie, des reins et du cœur n'a été notée en traitement préventif et curatif lors du traitement des animaux dans les différents groupes.

A



**B**



**Figure 27: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque point représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $5 \leq n \leq 20$ .  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différence significative par rapport au témoin normal.  $\alpha p < 0,01$ ;  $\beta p < 0,01$ ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester; Ext: extrait; Los: losartan; Jr: jour.

**Tableau XXV: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le poids relatif des organes des animaux traités à la L-NAME**

A					
Poids relatif (%)	NaCl 0,9 %	L-NAME 30 mg/kg	L-NAME +Los. 12,5 mg/kg	L-NAME +Ext. 100 mg/kg	L-NAME +Ext. 200 mg/kg
<b>Foie</b>	2,43 $\pm$ 0,14	2,29 $\pm$ 0,09	2,62 $\pm$ 0,11	2,44 $\pm$ 0,13	2,77 $\pm$ 0,21
<b>Reins</b>	0,55 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,04	0,53 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,02	0,58 $\pm$ 0,01
<b>Cœur</b>	0,36 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,00	0,32 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,01
B					
Poids relatif (%)	NaCl 0,9 %	L-NAME 30 mg/kg	L-NAME+Los. 12,5 mg/kg	L-NAME +Ext. 100 mg/kg	L-NAME +Ext. 200 mg/kg
<b>Foie</b>	2,71 $\pm$ 0,08	2,69 $\pm$ 0,2	2,83 $\pm$ 0,15	2,72 $\pm$ 0,12	2,58 $\pm$ 0,13
<b>Reins</b>	0,56 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,01	0,51 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,02	0,56 $\pm$ 0,01
<b>Cœur</b>	0,30 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,00	0,33 $\pm$ 0,05	0,34 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,01

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ . L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester; Ext: extrait; Los: losartan. A: test préventif; B: test curatif.

### III.1.2.2 Effets sur les paramètres hémodynamiques

#### ❖ Effets sur les pressions artérielles et la fréquence cardiaque

Le tableau XXVI présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) en test préventif et curatif.

Il a été noté une augmentation significative de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle diastolique (PAD) et de la pression artérielle moyenne (PAM) de 61,21 % ( $p < 0,001$ ), de 57,63 % ( $p < 0,01$ ) et de 59,01 % ( $p < 0,001$ ) respectivement par rapport au témoin normal en étude préventive. L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation significative de la PAS de 28,77 % ( $p < 0,01$ ) et de 30,63 % ( $p < 0,01$ ), de la PAD de 24,67 % ( $p < 0,05$ ) et de 28,87 % ( $p < 0,05$ ), et de la PAM de 26,27 % ( $p < 0,01$ ) et de 29,56 % ( $p < 0,01$ ) respectivement comparativement au témoin négatif. Le losartan a empêché l'augmentation de la PAS de 33,66 % ( $p < 0,01$ ), de la PAD de 32,27 % ( $p < 0,01$ ) et de la PAM de 32,81 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.

Il n'a été observé aucune variation significative de la PAS, de la PAD et de la PAM, ainsi que de la fréquence cardiaque en traitement curatif entre les différents groupes. Trente jours après arrêt de l'administration de la L-NAME aux animaux qui ont au préalable reçu la L-NAME pendant 60 jours consécutifs, il n'a pas été observé de modification significative de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque comparativement au témoin normal. L'administration de l'extrait de plante ou du losartan pendant 30 jours à ces rats préalablement traités à la L-NAME n'a pas provoqué de modification significative des paramètres hémodynamiques.

**Tableau XXVI: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, et la fréquence cardiaque des animaux traités à la L-NAME**

<b>A</b>					
<b>Pression (mmHg)</b>	<b>NaCl 0,9 %</b>	<b>L-NAME 30 mg/kg</b>	<b>L-NAME +Los. 12,5 mg/kg</b>	<b>L-Name +Ext. 100 mg/kg</b>	<b>L-Name +Ext. 200 mg/kg</b>
<b>PAS</b>	116,15±0,86	187,24±16,34 <sup>C</sup>	124,22±4,68 <sup>β</sup>	133,37±7,87 <sup>β</sup>	129,89±10,55 <sup>β</sup>
<b>PAD</b>	92,72±1,19	146,15±10,64 <sup>b</sup>	98,99±8,37 <sup>β</sup>	110,09±7,43 <sup>α</sup>	103,95±12,54 <sup>α</sup>
<b>PAM</b>	100,53±0,87	159,85±12,27 <sup>C</sup>	107,40±7,11 <sup>β</sup>	117,85±7,30 <sup>β</sup>	112,60±11,88 <sup>β</sup>
<b>FC</b>	302,10±26,62	355,17±11,10	309,37±29,40	331,68±9,29	312,04±2,39
<b>B</b>					
<b>Pression (mmHg)</b>	<b>NaCl 0,9 %</b>	<b>L-NAME 30 mg/kg</b>	<b>L-NAME +Los. 12,5 mg/kg</b>	<b>L-NAME +Ext. 100 mg/kg</b>	<b>L-NAME +Ext. 200 mg/kg</b>
<b>PAS</b>	107,65±0,36	128,68±5,16	98,71±3,86	105,79±1,24	99,55±5,75
<b>PAD</b>	88,56±2,22	95,92±2,58	72,40±6,94	84,63±3,33	80,27±6,11
<b>PAM</b>	94,92±1,60	106,84±3,36	81,17±5,91	91,68±4,30	86,69±5,85
<b>FC</b>	376,00±21,26	381,45±26,36	380,01±9,93	357,32±8,79	354,43±11,71

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5. bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ; αp<0,05 ; βp<0,01 différences significatives par rapport au témoin négatif. PAM: pression artérielle moyenne ; PAS: pression artérielle systolique ; PAD: pression artérielle diastolique ; FC: fréquence cardiaque. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan. A: test préventif ; B: test curatif.

### III.1.2.3 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les paramètres de la fonction hépatique

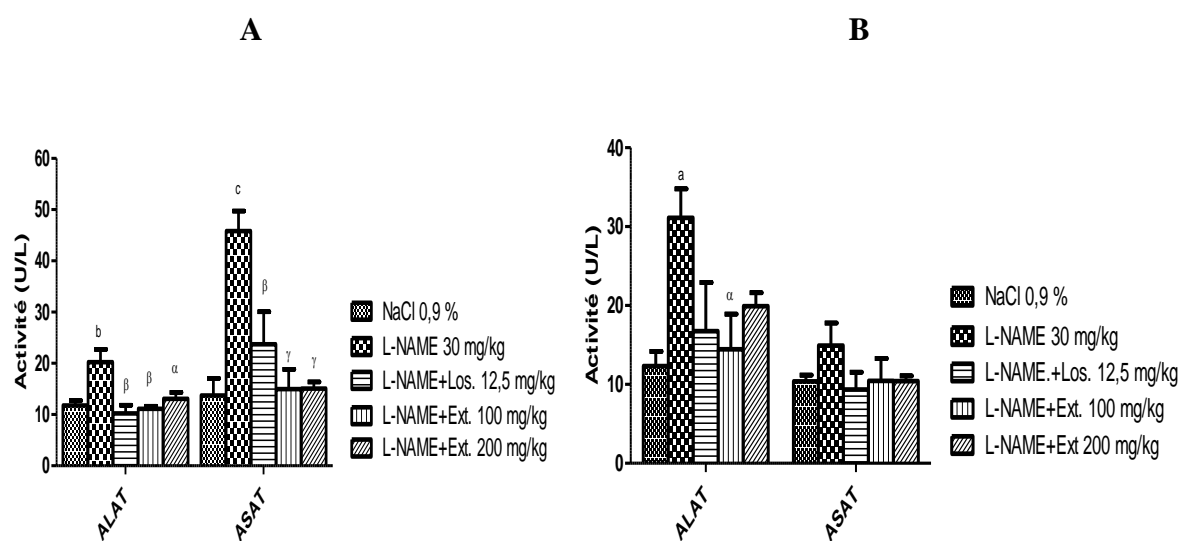
#### ❖ Effets sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT

La figure 28 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 60 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une augmentation de l'activité de l'ALAT de 71,50 % (p<0,01) et l'ASAT de 2,33 fois (p<0,001) comparativement au témoin normal. L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a empêché l'augmentation de l'ALAT de 45,00 % (p<0,01) et de 35,26 % (p<0,05), et de l'ASAT de 67,35 % (p<0,001) et de 67,06 % (p<0,001)

comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT de 49,36 %, ( $p < 0,01$ ) et de 48,24 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif (Figure 28 A).

En test curatif sur 90 jours, il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de l'ALAT de 1,52 fois chez les témoins négatifs comparativement au témoin normal. L'extrait aqueux de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a entraîné une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du taux d'ALAT de 53,57 %. Aucune variation significative du taux d'ASAT n'a été notée entre les différents groupes (Figure 28 B).



**Figure 28: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$ ,  $c_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\beta_{p < 0,01}$  ;  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan, ALAT: alanine aminotransférase ; ASAT: aspartate aminotransférase.

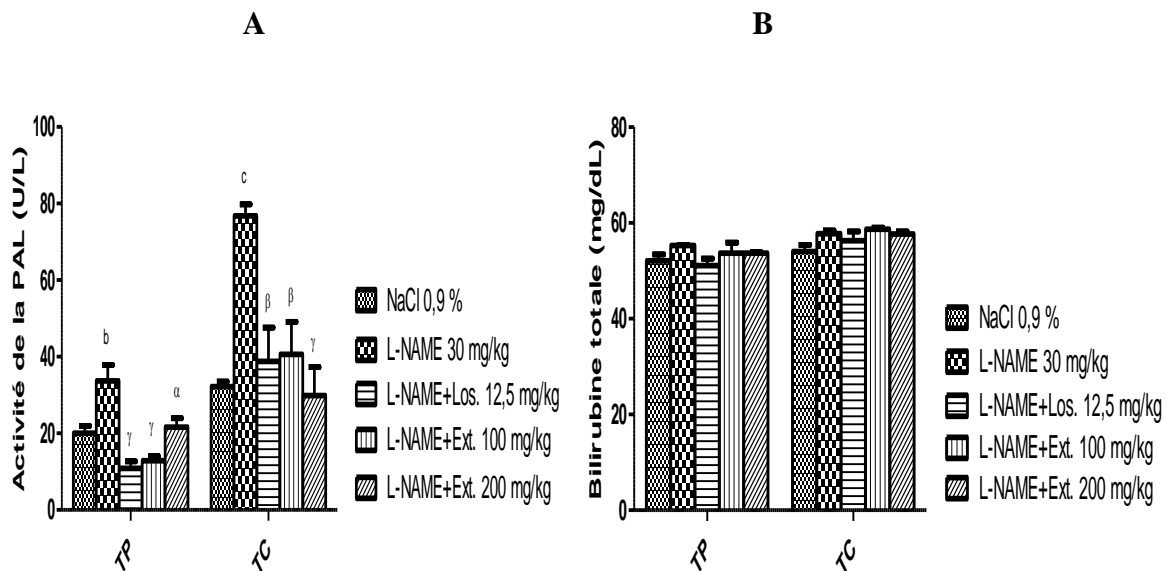
#### ❖ Effets sur l'activité de phosphatase alcaline (PAL) et le taux de bilirubine totale

La figure 29 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et du taux de bilirubine totale en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une augmentation significative de l'activité de la PAL de 68,26 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 29 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation de l'activité de la PAL de 61,86 % ( $p < 0,001$ ) et de 35,77 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5

mg/kg) a également significativement prévenu ( $p < 0,001$ ) l'augmentation de l'activité de la PAL de 67,76 %. Aucune variation significative du taux de bilirubine totale n'a été notée en test préventif (Figure 29 B).

En étude curative, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) de l'activité de la PAL de 1,38 fois comparativement au témoin normal (Figure 29 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation de l'activité de la PAL de 47,13 % ( $p < 0,01$ ) et de 61,02 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a également significativement prévenu ( $p < 0,01$ ) l'augmentation de l'activité de la PAL de 49,46 %. Aucune variation significative du taux de bilirubine totale n'a été notée en test curatif (Figure 27 B).



**Figure 29: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et de la bilirubine totale des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan. TP: test préventif ; TC: test curatif.

#### ❖ Effets sur les protéines totales sériques et tissulaires, et le taux d'albumine

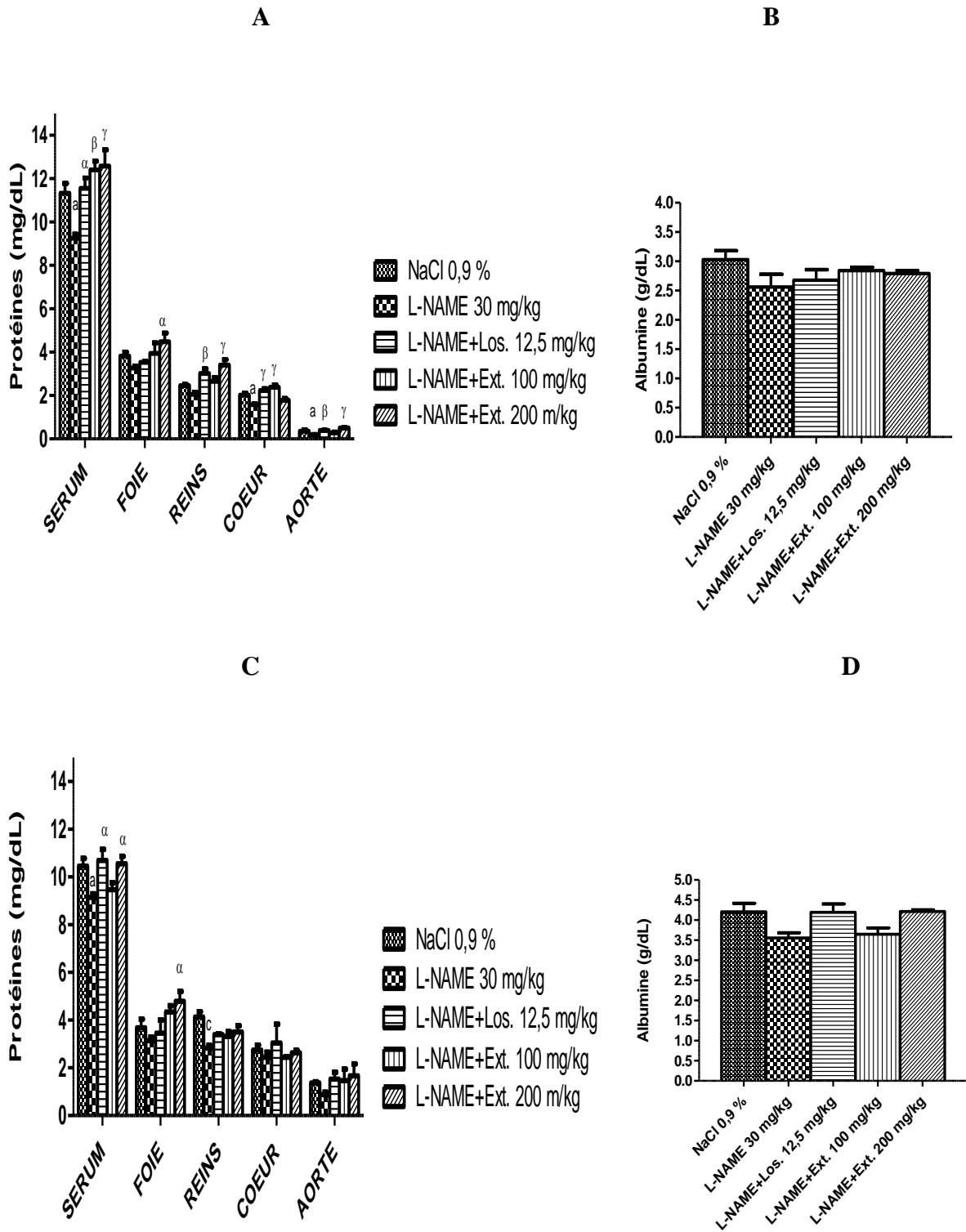
La figure 30 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de protéines totales sériques et tissulaires, et le taux d'albumine en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de protéines sériques, cardiaque et aortiques

respectivement de 18,27 %, de 21,28 % et 47,22 % comparativement au témoin normal. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement prévenu la diminution du taux de protéines totales respectivement de 33,91 % ( $p < 0,01$ ) et de 35,85 % ( $p < 0,001$ ) dans le sang, de 49,69 % ( $p < 0,001$ ) à la dose de 100 mg/kg au niveau cardiaque. La dose de 200 mg/kg de *Eleusine indica* a significativement prévenu la baisse du taux de protéines de 37,00 % ( $p < 0,05$ ) au niveau hépatique, de 65,05 % ( $p < 0,001$ ) au niveau rénal, et de 1,63 fois ( $p < 0,001$ ) au niveau aortique respectivement comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a également prévenu la diminution du taux de protéines de 21,84 % ( $p < 0,05$ ) dans le sérum, de 46,60 % ( $p < 0,01$ ) dans le rein, de 40,25 % ( $p < 0,001$ ) dans le cœur, et de 1,10 fois ( $p < 0,01$ ) dans l'aorte (Figure 30 A). Aucune variation significative du taux d'albumine sérique n'a été observée à la suite des traitements dans les différents groupes (Figure 30 B).

En test curatif, il a été noté une baisse significative du taux de protéines sériques et rénales de 12,44 % ( $p < 0,05$ ) et de 31,48 % ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal. L'extrait de plante à la dose de 200 mg/kg au niveau sérique et hépatique a entraîné une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de protéines de 15,30 % et de 52,38 % comparativement au témoin négatif, tandis que le losartan a significativement augmenté le taux de protéines sériques de 16,83 % ( $p < 0,05$ ) (Figure 30 C). Aucune variation significative du taux d'albumine sérique n'a été observée à la suite des traitements dans les différents groupes en étude curative (Figure 30 D).





**Figure 30: Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de protéines sériques et tissulaires, et le taux d'albumine des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $ap < 0,05$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan.

### ❖ Effets sur les paramètres du profil lipidique et l'index athérogène

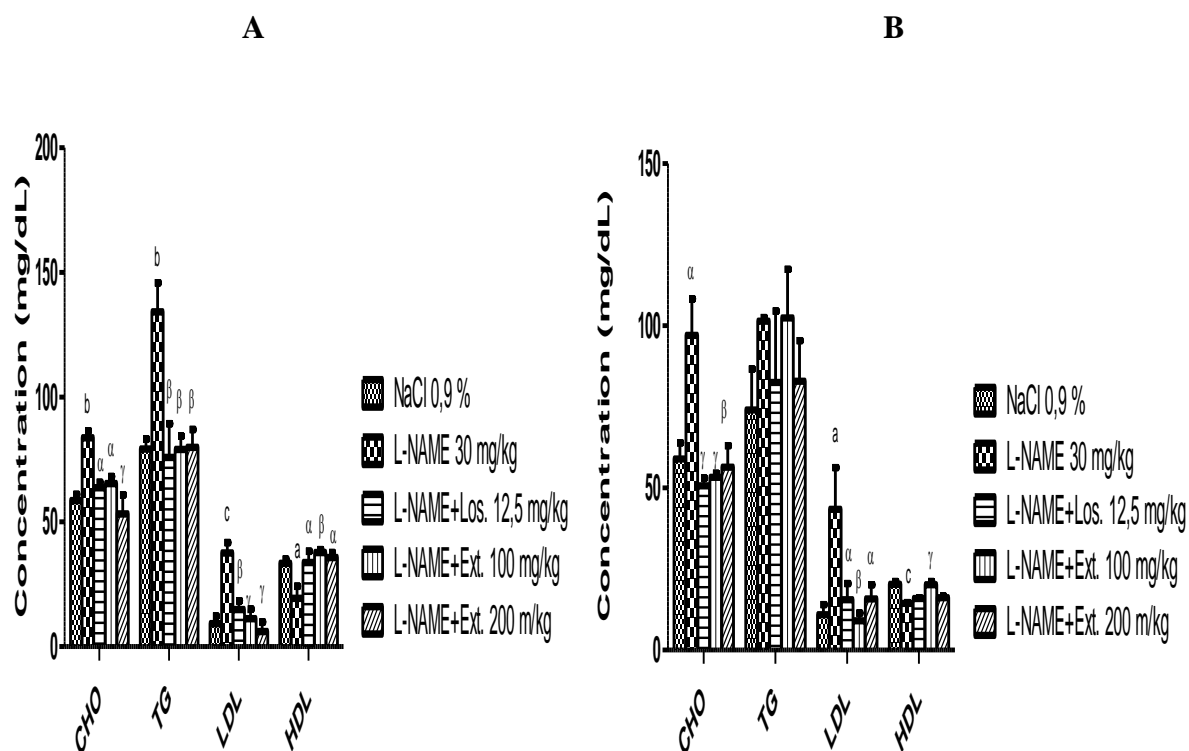
La figure 31 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le profil lipidique et l'index athérogène en test préventif et curatif.

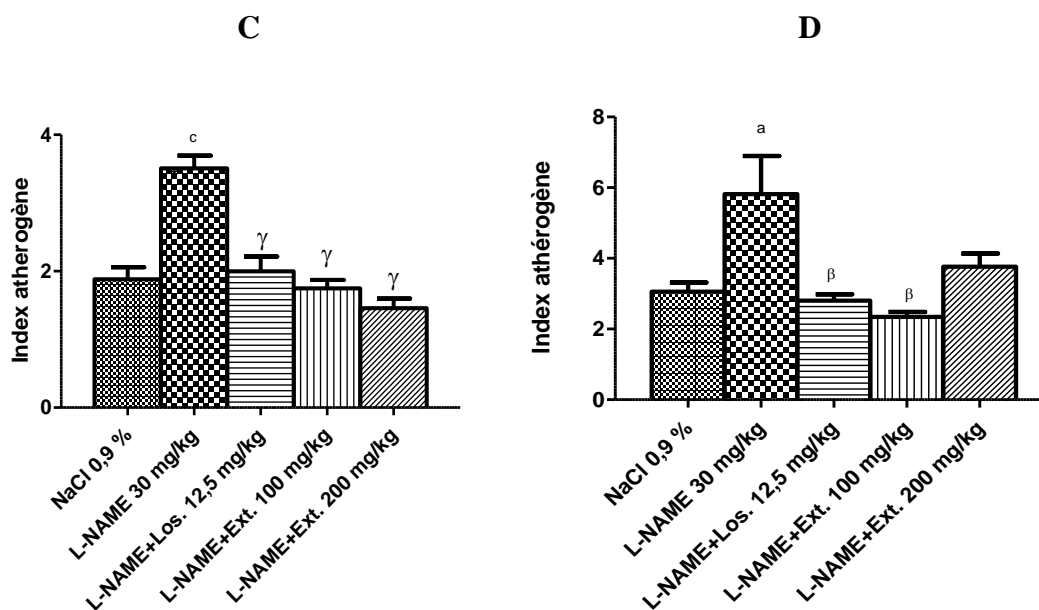
En étude préventive sur 60 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une augmentation des taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL-cholestérol, et une baisse de HDL-cholestérol respectivement de 43,20 % ( $p < 0,01$ ), de 69,45 % ( $p < 0,01$ ), de 3,04 fois ( $p < 0,001$ ) et de 42,13 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 31A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a empêché l'augmentation du taux de cholestérol total et de triglycérides respectivement de 22,03 ( $p < 0,05$ ) % et de 36,51 % ( $p < 0,001$ ), et de 41,07 % ( $p < 0,01$ ) et de 40,44 % ( $p < 0,01$ ). Aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg, l'extrait de *Eleusine indica* a baissé le taux de LDL-cholestérol de 70,11 % ( $p < 0,001$ ) et de 83,92 % ( $p < 0,001$ ). Il a été observé une augmentation du taux de HDL-cholestérol de 94,98 % ( $p < 0,01$ ) et de 85,36 % ( $p < 0,05$ ) aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) utilisé comme substance de référence s'est significativement opposé à l'augmentation du taux de cholestérol total de 23,86 % ( $p < 0,05$ ), des triglycérides de 43,42 % ( $p < 0,01$ ), du LDL-cholestérol de 60,56 % ( $p < 0,01$ ), et à la baisse du taux de HDL-cholestérol de 74,86 % ( $p < 0,05$ ).

En test curatif sur 90 jours, il a été noté une augmentation du taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol de 64,81 % ( $p < 0,05$ ) et de 2,96 fois ( $p < 0,05$ ), et une baisse significative de HDL-cholestérol 29,24 % ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 31 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a induit une diminution significative du taux de cholestérol total de 45,06 % ( $p < 0,001$ ) et de 41,92 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. Aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg, l'extrait de *Eleusine indica* a significativement baissé le taux de LDL-cholestérol de 79,14 % ( $p < 0,01$ ) et de 63,58 % ( $p < 0,05$ ). Le taux de HDL-cholestérol a significativement augmenté de 40,14 % ( $p < 0,001$ ) à la dose de 100 mg/kg comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a induit une diminution des taux de cholestérol total de 47,85 % ( $p < 0,05$ ) et du LDL-cholestérol de 64,02 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif.

L'index athérogène était élevé après administration unique de la L-NAME en test préventif et curatif respectivement de 86,70 % ( $p < 0,001$ ) et de 90,20 % ( $p < 0,05$ )

comparativement au témoin normal (Figure 31 C et D). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg en essai préventif s'est opposé à l'augmentation de l'index athérogène de 50,14 % ( $p < 0,001$ ) et de 58,40 % ( $p < 0,001$ ). En essai curatif, il a été observé une diminution de l'index athérogène de 59,79 % ( $p < 0,01$ ) à la dose de 100 mg/kg de *Eleusine indica* comparativement au témoin négatif. Le losartan a induit une diminution de l'index athérogène de 43,05 % ( $p < 0,001$ ) et de 51,72 % ( $p < 0,01$ ) en traitement préventif et curatif comparativement au témoin négatif.





**Figure 31: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le profil lipidique et l'index athérogène des animaux traités à la L-NAME.**

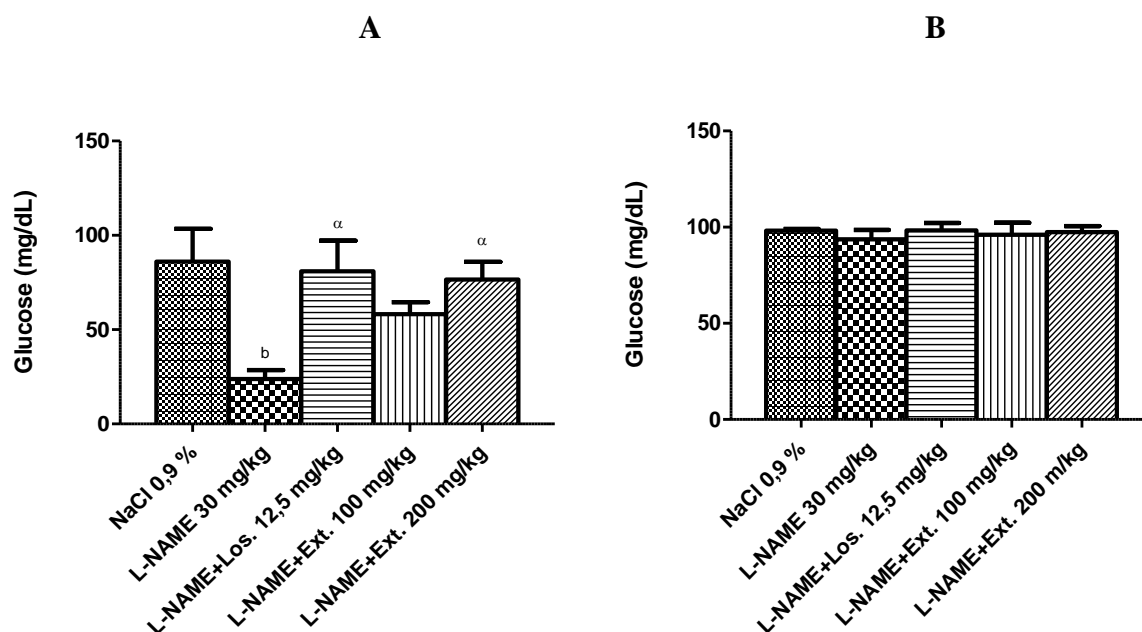
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,01 ;  $\beta$ p<0,01 ;  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan ; CHO: cholestérol total ; TG: triglycérides ; LDL: LDL-cholestérol ; HDL: HDL-cholestérol.

#### ❖ Effets sur le taux de glucose sérique

La figure 32 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glucose sérique en traitement préventif et curatif.

Le taux de glucose était significativement diminué (p<0,01) après administration de la L-NAME en test préventif sur 60 jours de 72,33 % comparativement au témoin normal. L'extrait de plante à la dose de 200 mg/kg a significativement augmenté (p<0,05) le taux de ce paramètre de 2,21 fois comparativement au témoin négatif. Le losartan à la dose de 12,5 mg/kg a induit une augmentation significative (p<0,05) du taux de glucose de 2,39 fois comparativement au témoin négatif (Figure 32 A).

Il n'a été noté aucune variation significative du taux de ce paramètre en essai curatif (Figure 32 B).



**Figure 32: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glucose sérique des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,05 différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan.

### III.1.2.4 Effets sur quelques paramètres sériques et urinaires de la fonction rénale

#### ❖ Paramètres sériques

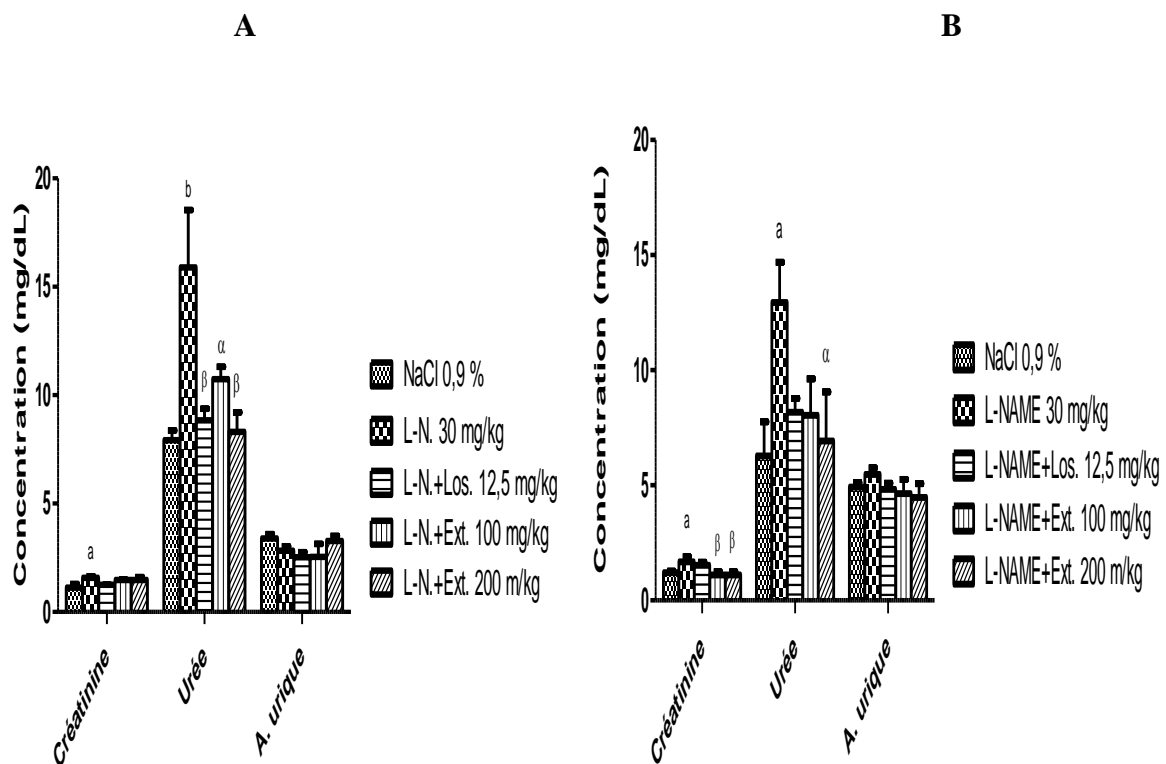
##### i) Effets sur les taux sériques de créatinine, d'urée et d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire

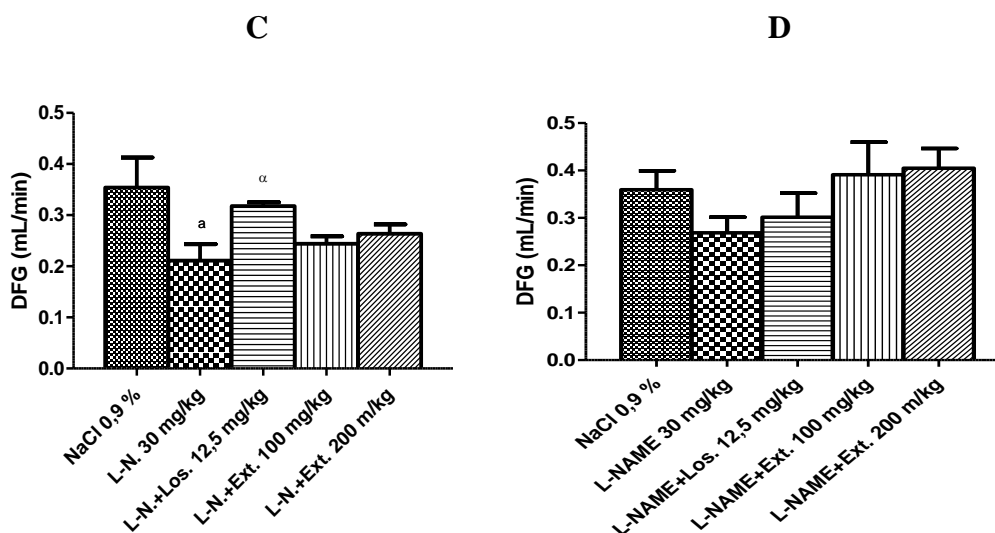
La figure 33 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME en test préventif, il a été observé une augmentation du taux de créatinine de 41,07 % (p<0,05) et d'urée de 1,00 fois (p<0,01) comparativement au témoin normal (Figure 33 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significative empêché l'augmentation du taux d'urée de de 32,45 % (p<0,05) et de 47,80 % (p<0,01) comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a également prévenu l'augmentation du taux d'urée de 44,41 % (p<0,01). L'administration de la L-NAME aux animaux a entraîné une baisse significative (p<0,05) du débit de filtration glomérulaire de 40,00 % comparativement au témoin normal (Figure 33 C).

Il n'a pas été observé par rapport au témoin négatif de modifications significatives du débit de filtration glomérulaire chez les animaux ayant reçu concomitamment la L-NAME et l'extrait de plante aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Dans le lot traité au losartan, il a été observé une augmentation du DFG de 52,38 % ( $p < 0,05$ ).

En test curatif, il a été observé une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) des taux de créatinine et d'urée respectivement de 40,00 % et de 1,06 fois chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 33 B). L'administration de l'extrait de plante aux doses de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du taux de créatinine respectivement de 33,92 % et de 33,93 % comparativement au témoin négatif. L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a entraîné une baisse significativement ( $p < 0,05$ ) du taux d'urée de 46,52 % comparativement au témoin négatif. Il n'a été noté aucune variation significative du DFG en test curatif dans les différents groupes (Figure 33 D).





**Figure 33: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et sur le débit de filtration glomérulaire des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin négatif. A. urique: acide urique ; DFG: débit de filtration glomérulaire. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan. A. urique: acide urique.

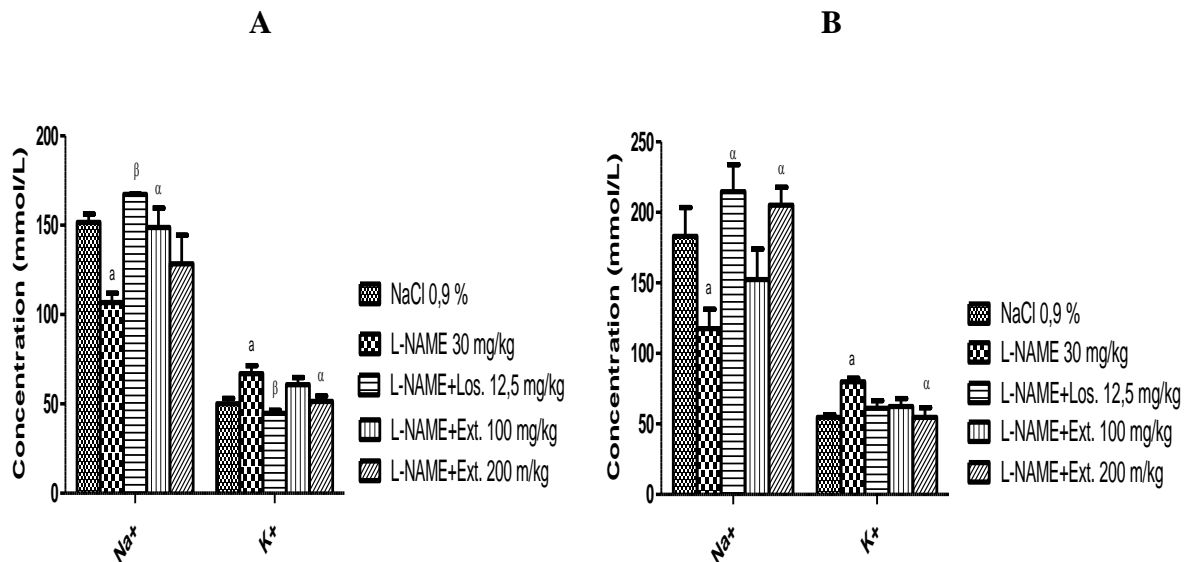
## ii) Effets sur les taux sériques de sodium et de potassium

La figure 34 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux sériques de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 60 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une baisse du taux de sodium de 29,56 % ( $p < 0,05$ ), et une augmentation du taux de potassium de 33,58 ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 34 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a empêché la diminution du taux de sodium 39,17 % ( $p < 0,05$ ) ; Le taux de potassium a diminué de 23,20 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de 200 mg/kg d'extrait comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a également significativement ( $p < 0,01$ ) augmenté le taux de sodium de 56,59 %, et a significativement diminué de taux de potassium de 33,02 % comparativement au témoin négatif.

En test curatif sur 90 jours, il a été noté une baisse du taux de sodium de 35,76 % ( $p < 0,05$ ) et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de potassium de 46,17 % chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 34 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a entraîné une augmentation

du taux de sodium de 74,41 % ( $p < 0,05$ ), et une baisse du taux de potassium de 31,57 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. L'administration du losartan à la dose de 12,5 mg/kg a induit une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du taux de sodium de 82,57 % comparativement au témoin négatif.



**Figure 34: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\beta_{p < 0,01}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan ; NA: sodium ; K: potassium. [K]:  $10^{-1}$  mmol/L.

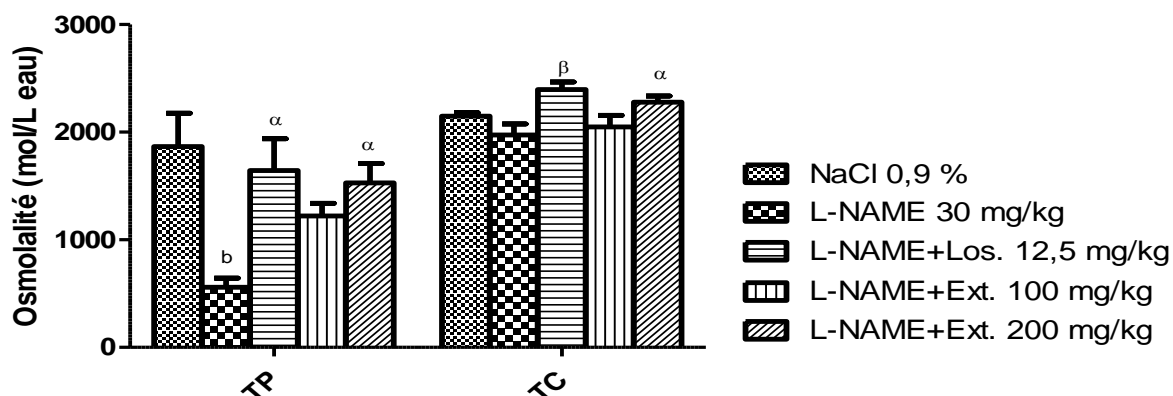
### iii) Effets sur l'osmolalité plasmatique

La figure 35 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'osmolalité plasmatique en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative ( $p < 0,01$ ) de l'osmolalité plasmatique de 70,02 % chez les animaux ayant reçu uniquement le L-NAME comparativement au témoin normal. L'extrait de *Elusine indica* à la dose de 200 mg/kg a significativement augmenté ( $p < 0,05$ ) ce paramètre de 1,72 fois comparativement au témoin négatif. Le losartan à la dose de 12,5 mg/kg a induit une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) de l'osmolalité de 1,93 fois comparativement au témoin négatif.

En traitement curatif, l'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg et le losartan (12,5 mg/kg) a significativement augmenté ce paramètre de 15,50 % ( $p < 0,05$ ) et de 21,36 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.





**Figure 35: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'osmolalité sérique des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $b_{p<0,01}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p<0,05}$ ,  $\beta_{p<0,01}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan. TP: test préventif ; TC: test préventif.

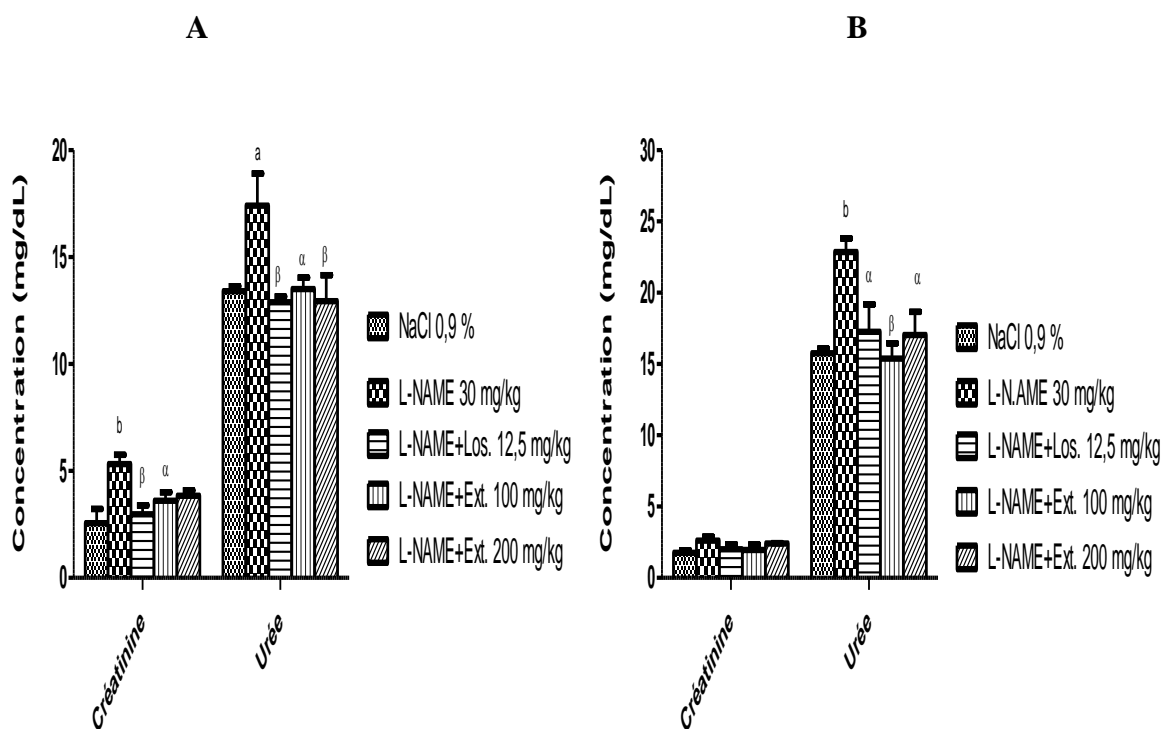
#### ❖ Paramètres urinaires

##### i) Effets sur les taux urinaires de créatinine et d'urée

La figure 36 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME en test préventif, il a été observé une augmentation significative du taux de créatinine de 1,08 fois ( $p<0,01$ ) et d'urée de 29,83 % ( $p<0,05$ ) comparativement au témoin normal. L'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg a significativement baissé ( $p<0,05$ ) le taux de créatinine de 32,13 %. Le taux d'urée a diminué de 22,40 % ( $p<0,05$ ) et de 25,62 % ( $p<0,01$ ) aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg comparativement au témoin négatif (Figure 36 A). Le losartan (12,5 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation du taux de créatinine de 43,98 % ( $p<0,01$ ) et d'urée de 26,02 % ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif.

En test curatif, il a été noté une augmentation significative ( $p<0,01$ ) du taux d'urée chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME par rapport au témoin normal de 45,05 %. L'extrait de plante aux doses de 100 et de 200 mg/kg et le losartan ont entraîné une baisse significative du taux d'urée de 32,67 % ( $p<0,01$ ), de 25,50 % ( $p<0,05$ ) et de 24,45 % ( $p<0,05$ ) comparativement au témoin négatif (Figure 36 B).



**Figure 36: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan.

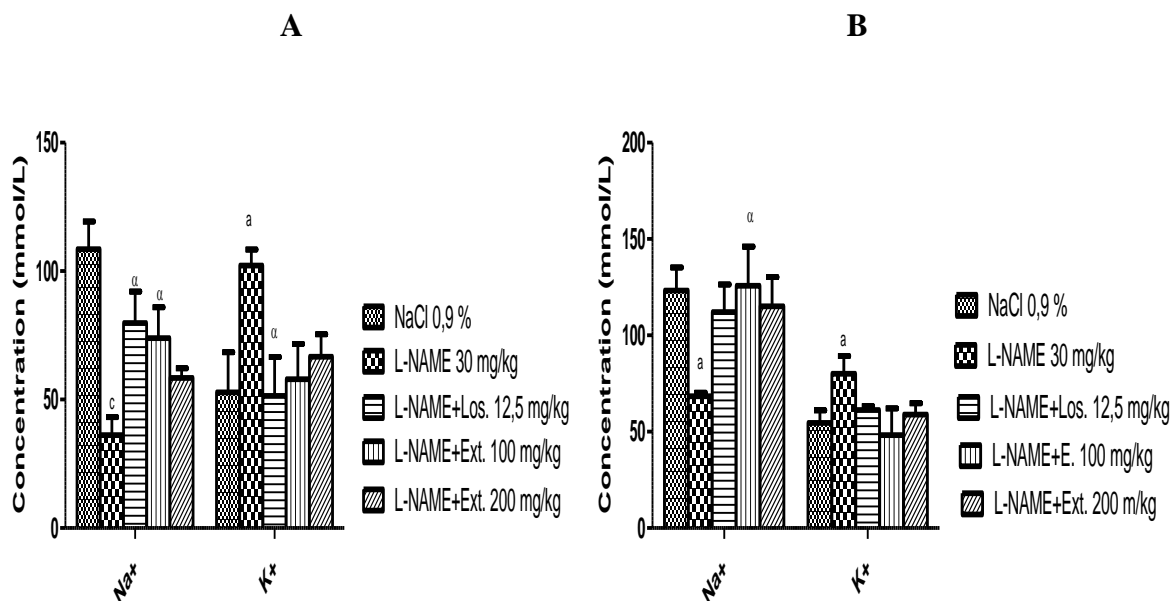
## ii) Effets sur les taux urinaires de sodium et de potassium

La figure 37 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 60 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une baisse significative du taux de sodium de 66,69 % ( $p < 0,001$ ), et une augmentation significative du taux de potassium de 93,58 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 37 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a empêché la diminution du taux de sodium respectivement 1,04 fois ( $p < 0,05$ ). Le losartan (12,5 mg/kg) a également significativement ( $p < 0,05$ ) augmenté le taux de sodium de 1,20 fois et a significativement diminué le taux de potassium de 49,70 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif.

Il a été noté en test curatif sur 90 jours, une baisse significative du taux de sodium 44,43 % ( $p < 0,05$ ), et une augmentation significative du taux de potassium de 46,84 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 37 B). Il a été observé chez les animaux

traités à l'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg par rapport au témoin négatif une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de sodium de 83,60 %.



**Figure 37: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $\alpha p < 0,05$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Na: sodium, K: potassium. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan. [K]:  $10^{-1}$  mmol/L.

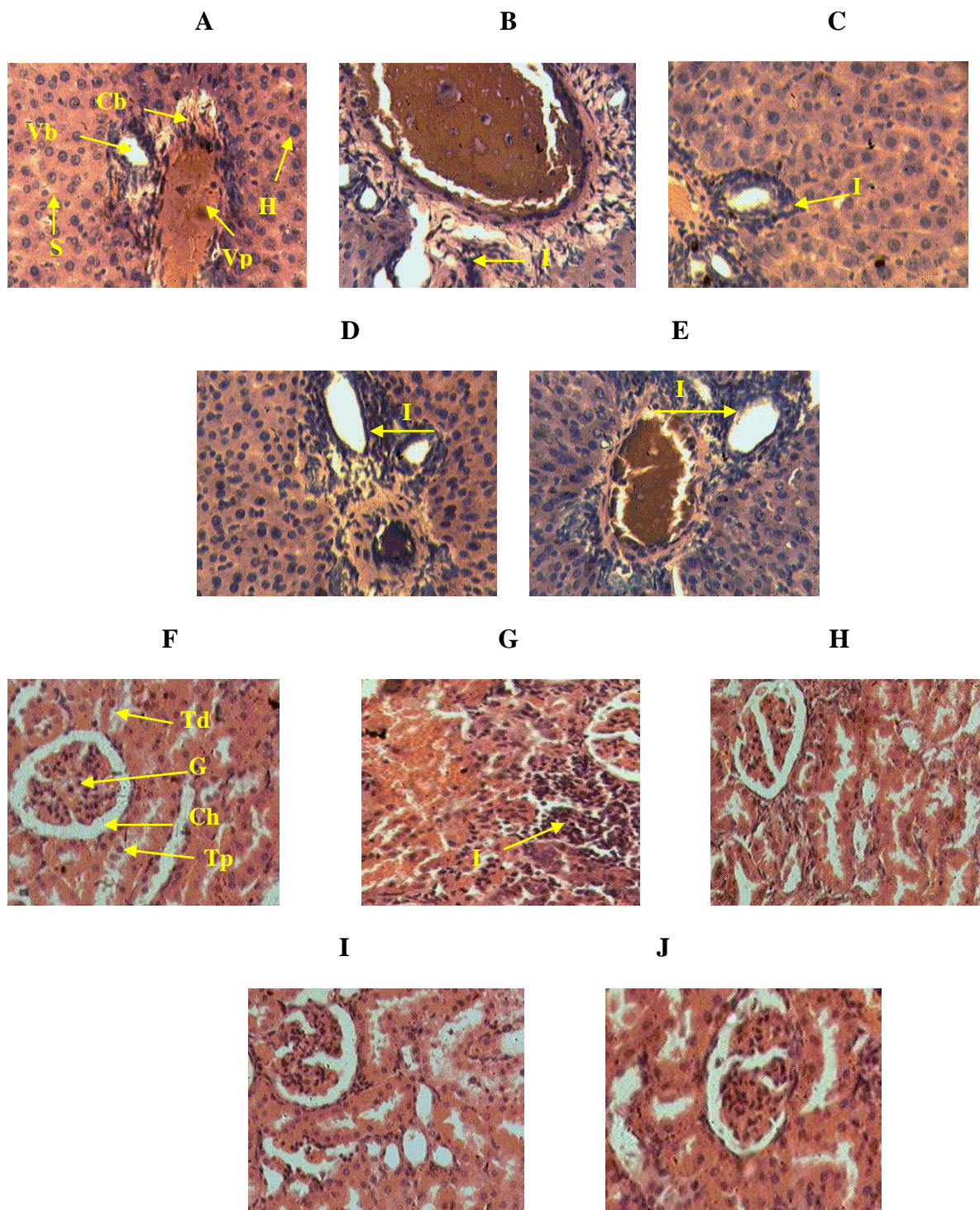
### III.1.2.5 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'histologie du foie et du rein

La figure 38 présente des microphotographies des coupes du foie (A, B, C, D, et E) et du rein (F, G, H, I et J) des rats normaux, après administration de la L-NAME et de l'extrait de *Eleusine indica* en essai préventif et curatif.

La coupe du foie du témoin normal (A) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une structure histologique d'aspect normal avec une veine porte hépatique, des hépatocytes, une veine et un canal biliaire, et des capillaires sinusoides. La coupe du foie du témoin négatif ayant reçu la L-NAME a montré en étude préventive sur 60 jours et en étude curative sur 90 jours une infiltration leucocytaire. Les coupes de foie du témoin positif ayant reçu le losartan (C), et des animaux traités aux doses d'extrait de plante de 100 et 200 mg/kg (D et E) présente une structure histologique proche de celle des animaux normaux que ce soit dans les études préventive ou curative.

La coupe du rein du témoin normal (F) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une architecture histologique d'aspect normal avec un glomérule, une chambre urinaire et des

tubules. Les coupes du rein du témoin négatif ayant reçu la L-NAME dans le test préventif et curatif présentent une infiltration leucocytaire (G). Les coupes de rein du témoin positif ayant reçu l'aspirine (H), et des animaux traités aux doses d'extrait de plante de 100 et 200 mg/kg (I et J) présentent une structure histologique proche de celle des animaux normaux dans les deux types d'étude.



**Figure 38: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités à la L-NAME.**

Vb: vaisseau biliaire, Vp: veine porte, Hp: hépatocytes, S: sinusöide, I: infiltration leucocytaire, G: glomérule, Ch: chambre urinaire, Tp: tubule proximal, Td: tubule distal, I: infiltration leucocytaire (HE×400). Témoin normal (A et F), négatif (B et G), positif (C et H), extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100mg/kg (D et I) et 200mg/kg (E et J).

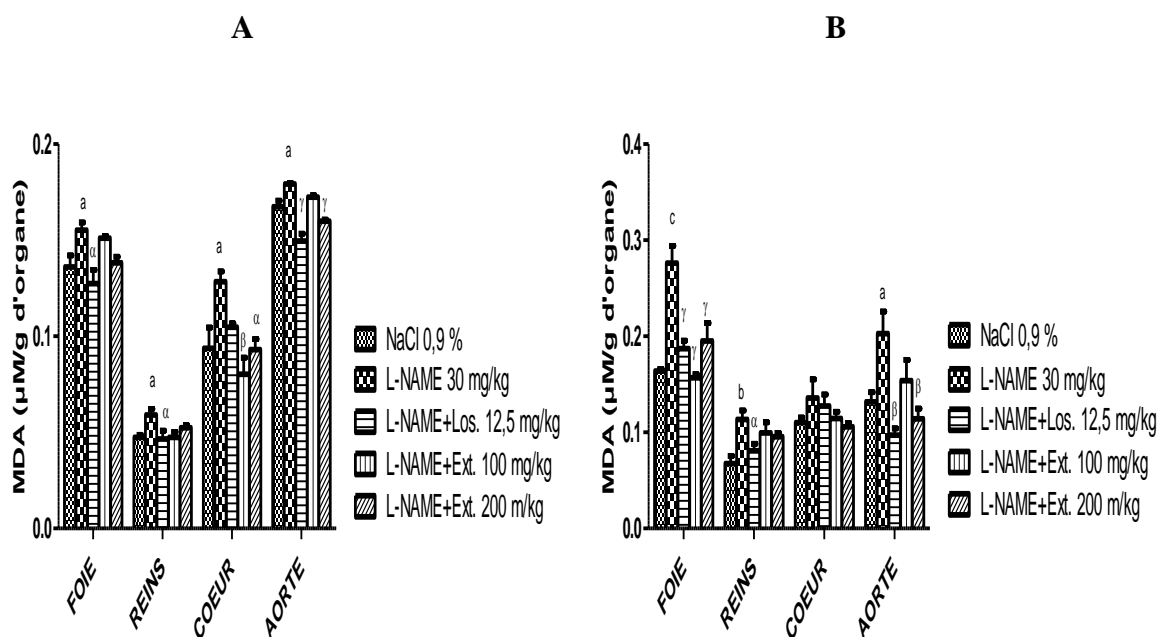
### III.1.2.6 Effets sur les paramètres du stress oxydant

#### ❖ Effets sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

La figure 39 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de MDA au niveau du foie, des reins, du cœur et de l'aorte respectivement de 14,29 %, de 20,00 %, de 44,44 % et de 5,88 % chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 39 A). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché cette augmentation de 38,46 % ( $p < 0,01$ ) et de 30,77 % ( $p < 0,05$ ) dans le cœur, et de 11,11 % ( $p < 0,001$ ) dans l'aorte à la dose d'extrait de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/k) a également significativement prévenu l'augmentation du taux de MDA en traitement préventif de 18,75 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, de 16,67 % ( $p < 0,05$ ) dans le rein, et de 16,67 % ( $p < 0,001$ ) dans l'aorte.

En test curatif, il a été observé une augmentation significative du taux de MDA au niveau du foie, du rein et de l'aorte respectivement de 75,00 % ( $p < 0,001$ ), 57,14 % ( $p < 0,01$ ) et de 53,84 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 39 B). L'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative ( $p < 0,001$ ) de ce paramètre dans le foie de 42,85 % et de 29,34 %. Dans l'aorte le taux de MDA a significativement diminué de 45,00 % ( $p < 0,01$ ) à la dose d'extrait de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/k) a également induit une réduction significative du taux de MDA de 32,14 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, de 27,27 % ( $p < 0,05$ ) dans le rein, et de 52,22 % ( $p < 0,001$ ) dans l'aorte.



**Figure 39: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA des animaux traités à la L-NAME.**

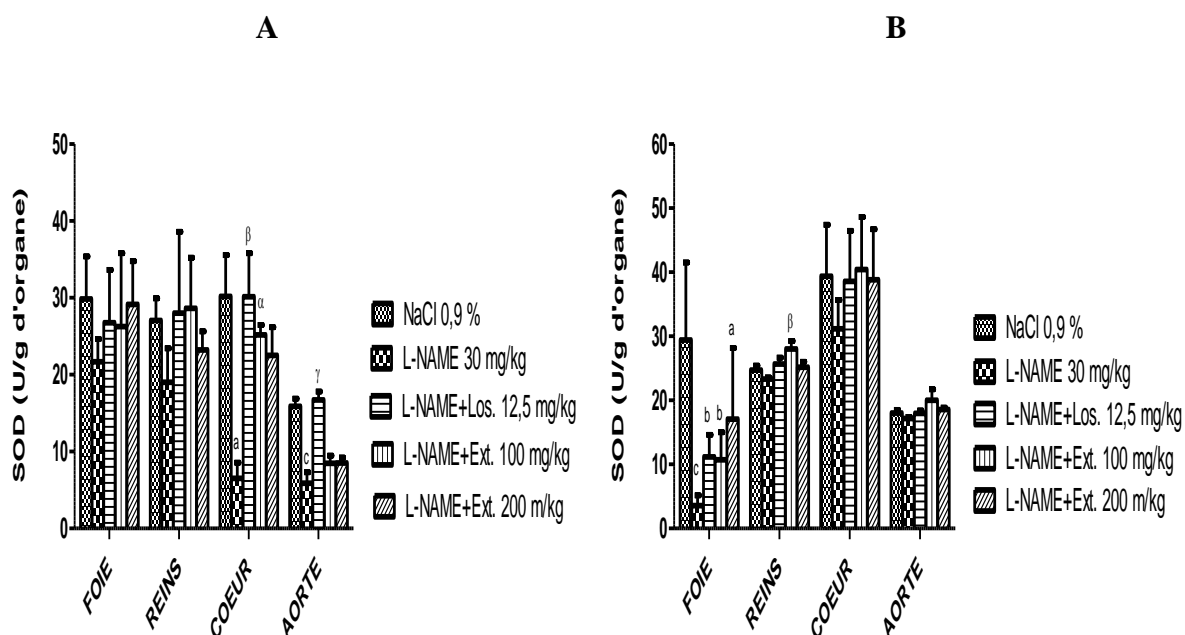
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ; ap<0,01 ; bp<0,01 ; cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan ; MDA: malondialdéhyde.

#### ❖ Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

La figure 40 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative de l'activité de la SOD au niveau du cœur et de l'aorte de 78,38 % (p<0,05) et de 63,07 % (p<0,001) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 40 A). L'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg tout comme le losartan ont entraîné une augmentation significative de ce paramètre dans le cœur de 2,86 fois (p<0,05) et de 3,61 fois (p<0,01) comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a significativement augmenté (p<0,001) l'activité de la SOD de 1,84 fois dans l'aorte comparativement au témoin négatif.

En test curatif, il a été noté une baisse significative de l'activité de la SOD au niveau du foie chez les animaux ayant reçu la L-NAME, le losartan et l'extrait aux deux doses (100 et 200 mg/kg) de 87,86 % (p<0,001), 62,05 % (p<0,01), de 63,58 % (p<0,01) et de 42,03 % (p<0,05) comparativement au témoin normal (Figure 40 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a entraîné une augmentation (p<0,01) significative de ce paramètre de 20,14 % comparativement au témoin négatif dans le rein.



**Figure 40: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan ; SOD: superoxyde dismutase.

#### ❖ Effets sur l'activité de la catalase

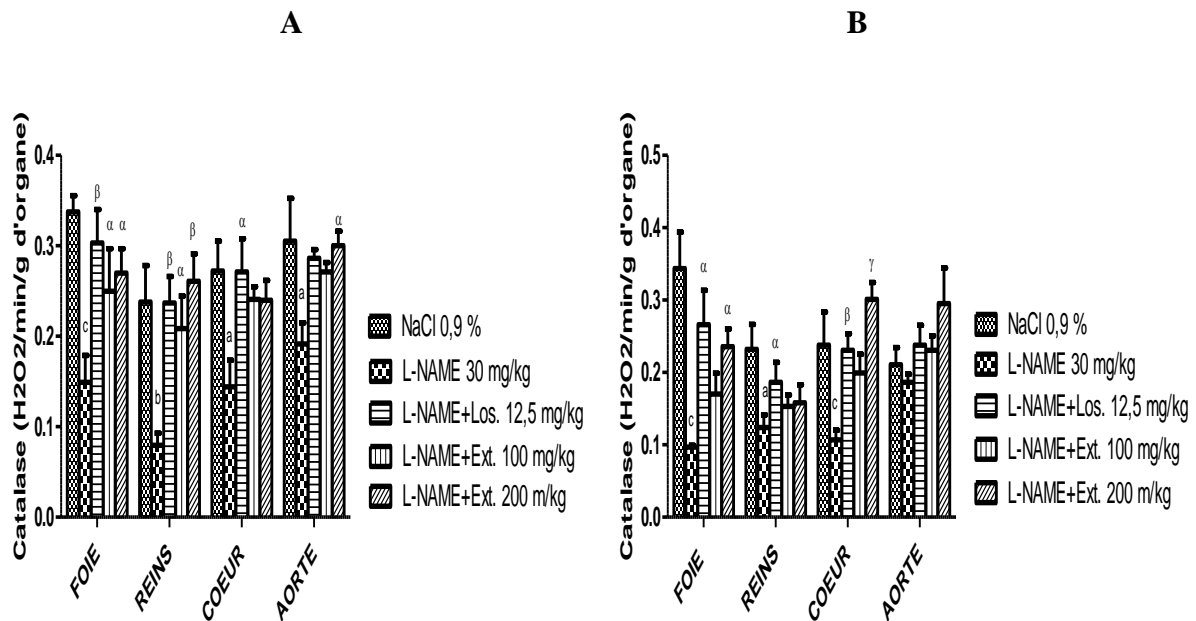
La figure 41 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase en test préventif et curatif.

En test préventif sur 60 jours, il a été noté une baisse significative de l'activité de la catalase au niveau du foie, du rein, du cœur et de l'aorte respectivement de 55,88 % ( $p < 0,001$ ), 66,67 % ( $p < 0,01$ ), 48,15 % ( $p < 0,05$ ) et de 38,71 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 41 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 66,67 % ( $p < 0,05$ ) et de 80,00 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, de 1,62 fois ( $p < 0,05$ ) et de 2,25 fois ( $p < 0,01$ ) dans le rein, et de 57,89 % ( $p < 0,05$ ) dans l'aorte à la dose de *Eleusine indica* de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. Le losartan a provoqué par rapport au témoin négatif une augmentation significative de l'activité de la catalase 1,00 fois ( $p < 0,01$ ), de 2,00 fois ( $p < 0,01$ ) et de 92,86 % ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.

En test curatif sur 90 jours, il a été observé une baisse significative de l'activité de la catalase au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 71,80 % ( $p < 0,001$ ), de 47,82



% ( $p < 0,05$ ) et de 54,16 % ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 41 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a induit une augmentation significative de l'activité de la catalase de 1,47 fois ( $p < 0,05$ ) dans le foie et de 1,72 fois ( $p < 0,001$ ) dans le coeur comparativement au témoin négatif. Le losartan a induit une augmentation de l'activité de la catalase dans le foie de 1,74 fois ( $p < 0,05$ ), de 58,23 % dans le rein ( $p < 0,05$ ) et de 1,09 fois dans le coeur ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 41: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$ ,  $c_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\beta_{p < 0,01}$  ;  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan.

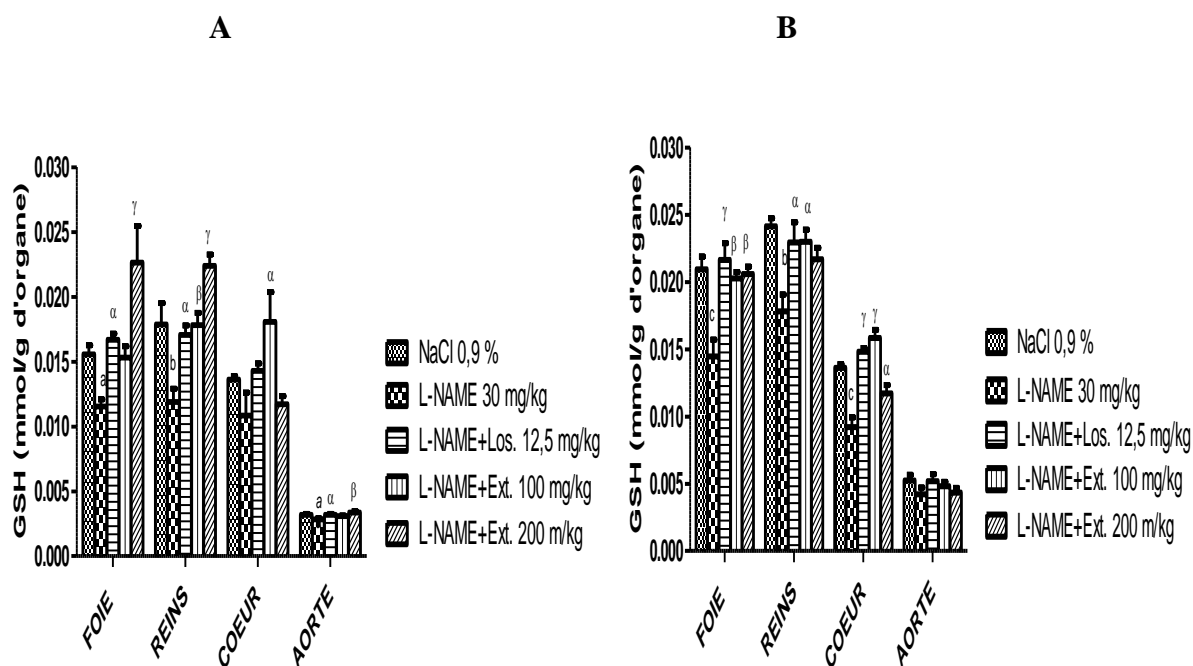
#### ❖ Effets sur le glutathion réduit

La figure 42 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de GSH en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative du taux de GSH au niveau du foie, du rein et de l'aorte respectivement de 25,00 % ( $p < 0,05$ ), de 33,33 % ( $p < 0,01$ ) et de 12,50 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 42 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 91,67 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 50,00 % ( $p < 0,01$ ) et de 83,33 % ( $p < 0,001$ ) aux doses respectives de *Eleusine indica* de 100 et 200

mg/kg dans le rein, de 63,64 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de 100 mg/kg dans le cœur et de 21,43 % ( $p < 0,01$ ) à la dose de 200 mg/kg dans l'aorte comparativement au témoin négatif. Le losartan a empêché la baisse significative du taux de GSH de 41,67 % ( $p < 0,05$ ), 41,67 % ( $p < 0,05$ ) et de 7,14 % ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et l'aorte.

En test curatif, il a été observé une baisse significative du taux de GSH au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 30,33 % ( $p < 0,001$ ), de 25,00 % ( $p < 0,01$ ) et de 35,71 % ( $p < 0,001$ ) les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 42 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 33,33 % ( $p < 0,01$ ) et de 50,00 % ( $p < 0,01$ ), et de 77,77 % ( $p < 0,001$ ) et de 33,33 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie et le cœur, et de 27,78 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de *Eleusine indica* de 100 mg/kg dans le rein comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a empêché la baisse significative du taux de GSH de 46,67 % ( $p < 0,001$ ), de 27,78 % ( $p < 0,05$ ) et de 66,67 % ( $p < 0,001$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.



**Figure 42: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de GSH des animaux traités à la L-NAME.**

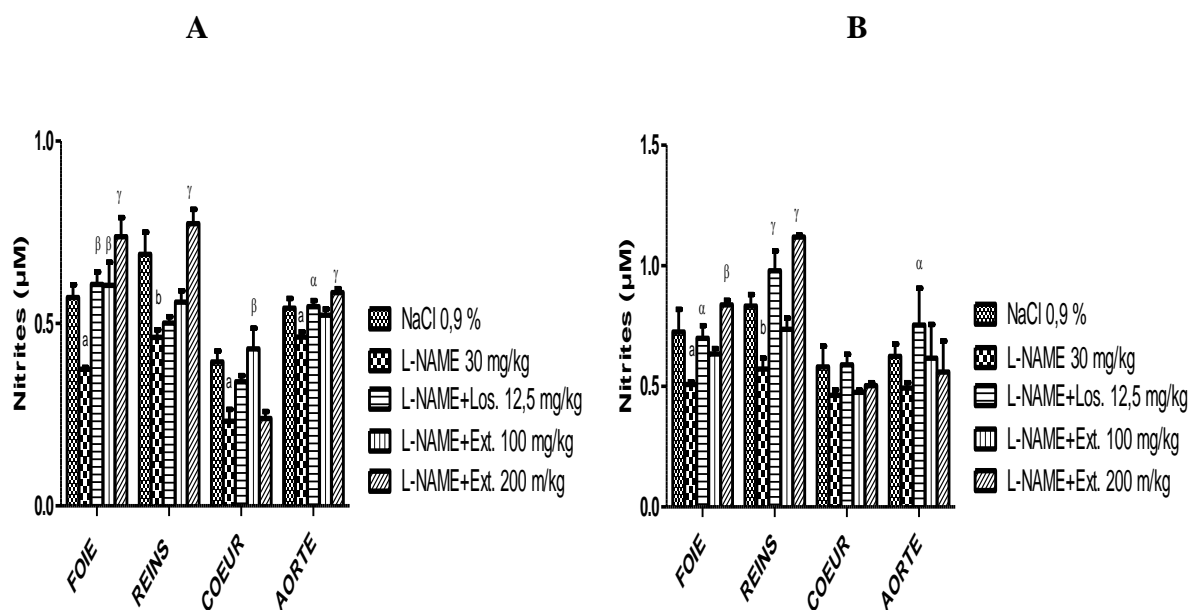
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$ ,  $c_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,01}$  ;  $\beta_{p < 0,01}$  ;  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan ; GSH: glutathion réduit.

### ❖ Effets sur le taux de nitrites

La figure 43 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la L-NAME une réduction significative du taux de nitrites de 35,09 % ( $p < 0,05$ ), de 33,33 % ( $p < 0,01$ ), de 41,03 % ( $p < 0,05$ ) et de 14,81 % ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein, le coeur et l'aorte comparativement au témoin normal (Figure 43 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement empêché la baisse du taux de nitrites de 62,16 % ( $p < 0,01$ ) et de 1,00 fois ( $p < 0,001$ ) au niveau hépatique, de 67,39 % ( $p < 0,001$ ) à la dose d'extrait de 200 mg/kg au niveau rénal, de 86,96 % ( $p < 0,01$ ) à la dose d'extrait de 100 mg/kg au niveau cardiaque, de 26,09 % ( $p < 0,001$ ) à la dose d'extrait de 200 mg/kg au niveau aortique comparativement au témoin négatif. Le losartan a empêché la baisse significative du taux de nitrites de 64,86 % ( $p < 0,01$ ) dans le foie, et de 19,57 % ( $p < 0,05$ ) dans l'aorte comparativement au témoin négatif.

En test curatif, il a été noté une baisse significative du taux de nitrites de 29,94 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, et de 31,33 % ( $p < 0,01$ ) dans le rein respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement la L-NAME comparativement au témoin normal (Figure 43 B). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a induit au niveau hépatique et rénal une augmentation significative du taux de nitrites de 64,71 % ( $p < 0,01$ ) et de 96,49 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. Le losartan (12,5 mg/kg) a induit une augmentation du taux de nitrites de 37,25 % ( $p < 0,05$ ), 71,92 % ( $p < 0,001$ ) et de 53,06 % ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et l'aorte comparativement au témoin négatif.



**Figure 43: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites des animaux traités à la L-NAME.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. L-NAME: L-N<sup>G</sup>-nitro-arginine méthyl ester ; Ext: extrait ; Los: losartan.

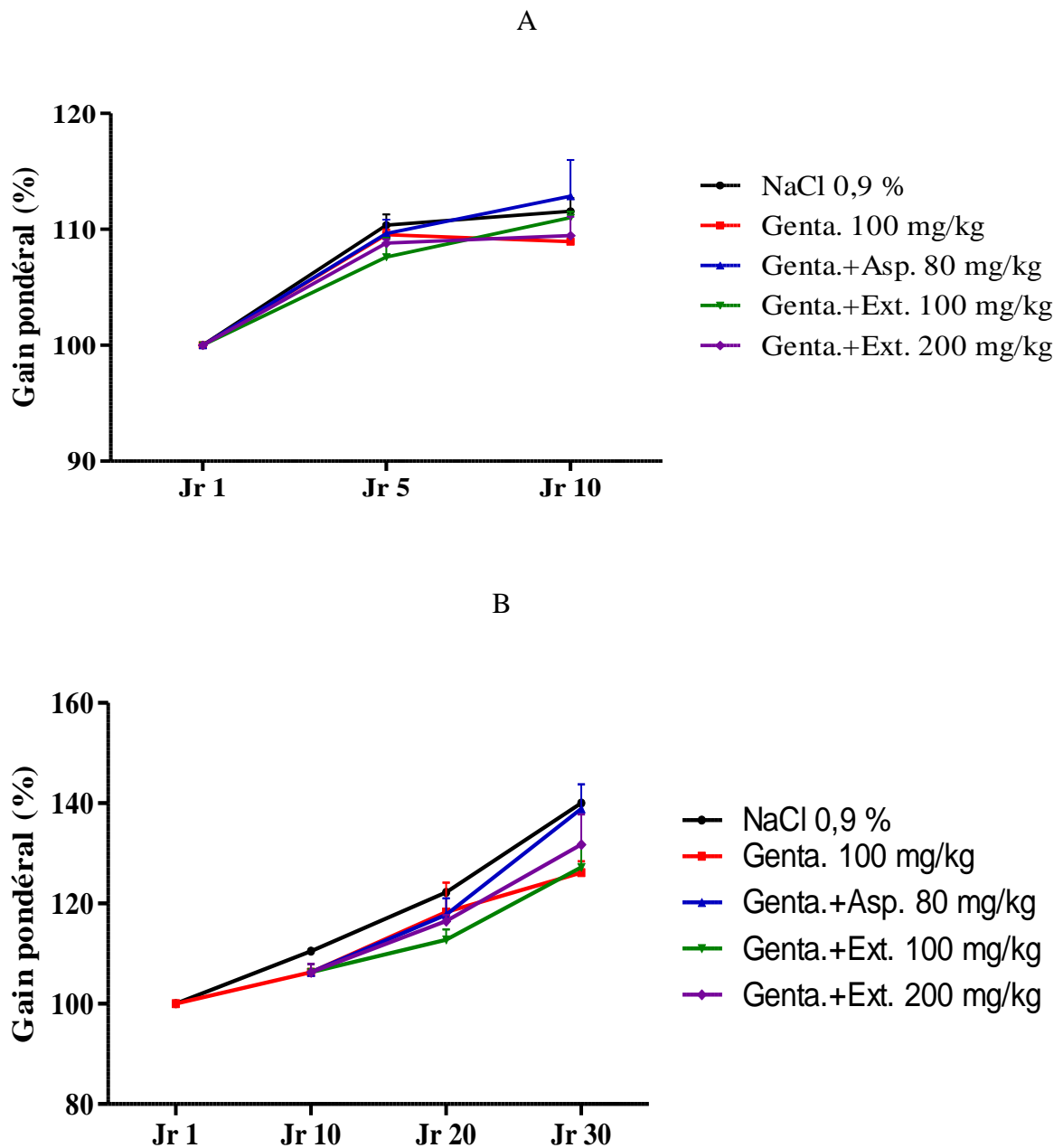
### III.1.3 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par la gentamicine

#### III.1.3.1 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale et le poids relatif des organes

La figure 44 et le tableau XXVII présentent les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale et le poids relatif des organes en traitement préventif et curatif.

Il n'a été noté aucune variation significative de l'évolution pondérale en traitement préventif et curatif dans les différents groupes. Aucune variation significative du poids relatif des différents organes n'a été notée en traitement préventif (figure 44 A).

En traitement curatif, il a été noté une augmentation significative de 24,24 % ( $p < 0,05$ ) du poids relatif des reins chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparé au témoin normal. Il a été noté une baisse non significative du poids relatifs des reins après administration de l'extrait de plante et de l'aspirine comparativement au témoin négatif (figure 44 B).



**Figure 44: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque point représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $5 \leq n \leq 20$ . Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; Jr: jour.

**Tableau XXVII: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le poids relatif des organes des animaux traités à la gentamicine**

A					
Poids relatif (%)	NaCl 0,9 %	Genta. 100 mg/kg	Genta.+Asp. 80 mg/kg	Genta.+Ext. 100 mg/kg	Genta.+Ext. 200 mg/kg
<b>Foie</b>	3,39±0,24	3,05±0,14	3,43±0,30	2,85±0,06	3,04±0,12
<b>Reins</b>	0,68±0,02	0,78±0,05	0,81±0,08	0,85±0,03	0,86±0,02
<b>Cœur</b>	0,27±0,03	0,34±0,01	0,28±0,2	0,31±0,01	0,31±0,01
B					
Poids relatif (%)	NaCl 0,9 %	Genta. 100 mg/kg	Genta.+Asp. 80 mg/kg	Genta.+Ext. 100 mg/kg	Genta.+Ext. 200 mg/kg
<b>Foie</b>	3,40±0,04	3,26±0,09	3,22±0,15	3,26±0,07	3,21±0,05
<b>Reins</b>	0,66±0,02	0,82±0,05 <sup>a</sup>	0,78±0,03	0,76±0,04	0,76±0,03
<b>Cœur</b>	0,35±0,02	0,33±0,02	0,34±0,01	0,34±0,01	0,30±0,01

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ESM. n=5. <sup>a</sup>p<0,05 différence significative par rapport au témoin normal. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine. A: test préventif ; B: test curatif.

### III.1.3.2 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les paramètres de la fonction hépatique

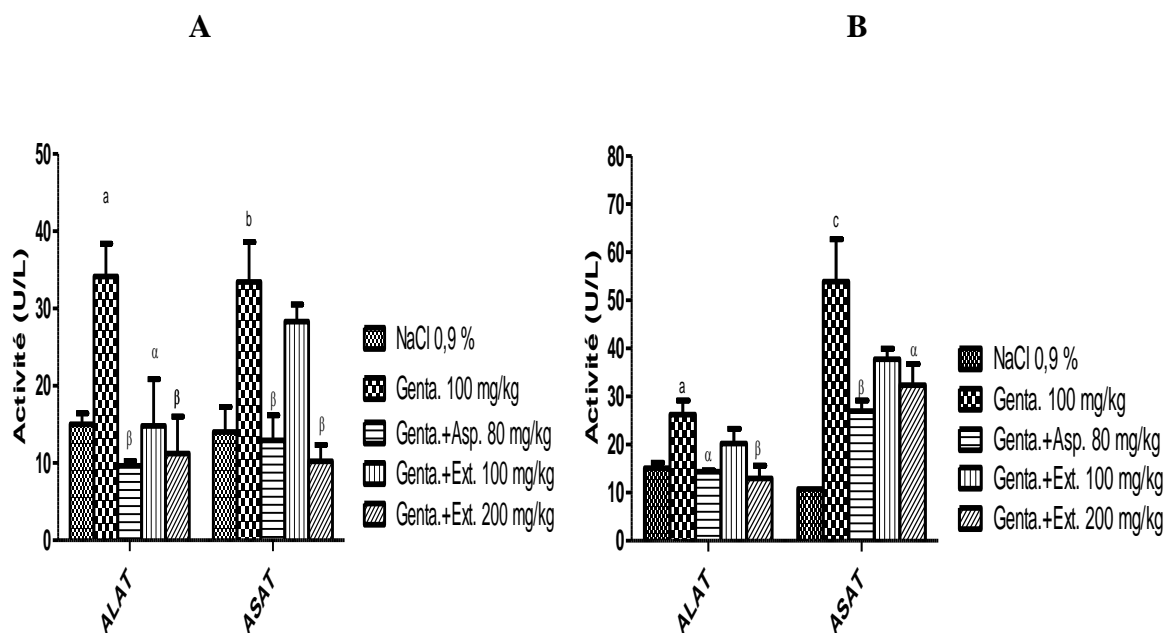
#### ❖ Effets sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT

La figure 45 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité sérique d'ALAT et d'ASAT en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 10 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une augmentation significative de l'activité de l'ALAT de 1,27 fois (p<0,05) et de l'ASAT de 1,38 % (p<0,01) comparativement au témoin normal (Figure 45 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et de 200 mg/kg a empêché l'augmentation de l'ALAT de 56,56 (p<0,05) et de 67,14 % (p<0,01), et l'augmentation de l'ASAT de 69,37 % (p<0,01) à la dose de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT de 71,72 % (p<0,01) et de 61,29 % (p<0,01) comparativement au témoin négatif.

En test curatif sur 30 jours, il a été noté une augmentation significative de l'activité de l'ALAT de 73,89 % (p<0,05) et de l'ASAT de 4,01 fois (p<0,001) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine par rapport au témoin normal (Figure 45 B). L'extrait de

*Eleusine indica* (200 mg/kg) a entraîné une baisse significative de l'ALAT de 50,69 % ( $p < 0,01$ ) et de l'ASAT de 40,00 % ( $p < 0,05$ ). L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement baissé l'activité de l'ALAT de 45,20 % ( $p < 0,05$ ) et de l'ASAT de 50,00 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 45: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de l'ALAT et de l'ASAT des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM.  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$ ,  $c_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,05}$ ,  $\beta_{p < 0,01}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; ALAT: alanine aminotransférase ; ASAT: aspartate aminotransférase.

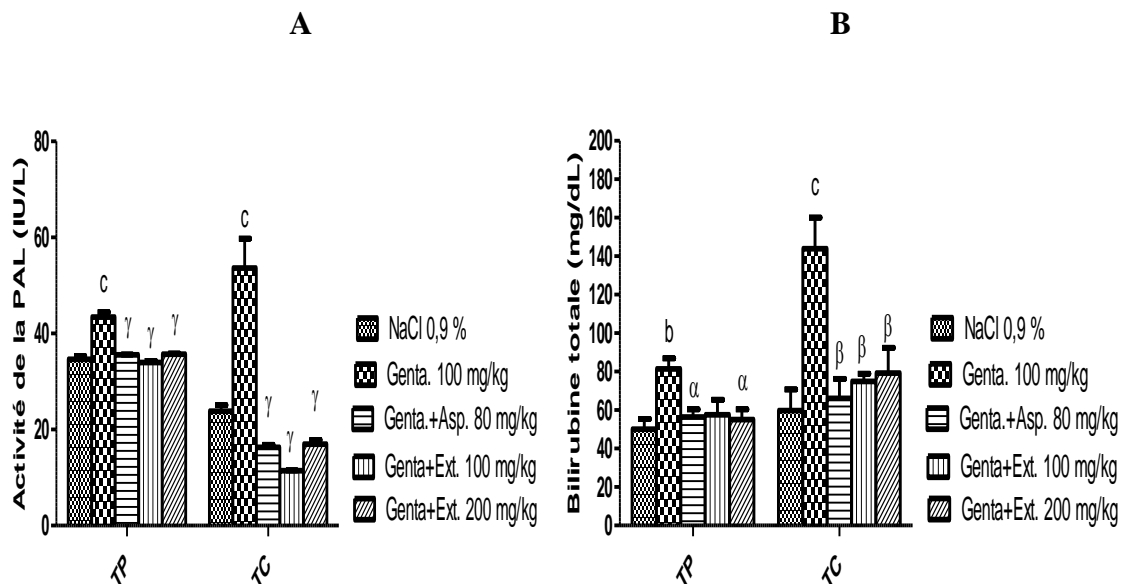
#### ❖ Effets sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) et le taux de bilirubine totale

La figure 46 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et la concentration de la bilirubine totale en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une augmentation significative de l'activité de la PAL de 25,47 % ( $p < 0,001$ ) et du taux de bilirubine totale de 62,80 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin normal (Figure 46 A et B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché l'augmentation de l'activité de la PAL de 21,82 % ( $p < 0,001$ ) et de 17,84 % ( $p < 0,001$ ), et du taux de bilirubine de 32,43 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de 200 mg/kg de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a

également significativement baissé l'activité de la PAL de 18,16 % ( $p < 0,001$ ) et du taux de bilirubine de 30,71 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif.

En test curatif, il a été noté une augmentation significative de l'activité de la PAL de 1,25 fois ( $p < 0,001$ ), et du taux de bilirubine de 1,40 fois ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin normal (Figure 46 A et B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché l'augmentation significative de l'activité de la PAL de 78,67 % ( $p < 0,001$ ) et de 68,32 % ( $p < 0,001$ ), et du taux de bilirubine de 47,91 % ( $p < 0,01$ ) et de 44,89 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement baissé l'activité de la PAL de 69,56 % ( $p < 0,001$ ) et du taux de bilirubine de 54,12 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 46: Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la PAL et le taux de bilirubine totale des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine. PAL: phosphatase alcaline. TP: test préventif ; TC: test curatif.

#### ❖ Effets sur le taux de protéines totales sériques et tissulaires, et le taux d'albumine

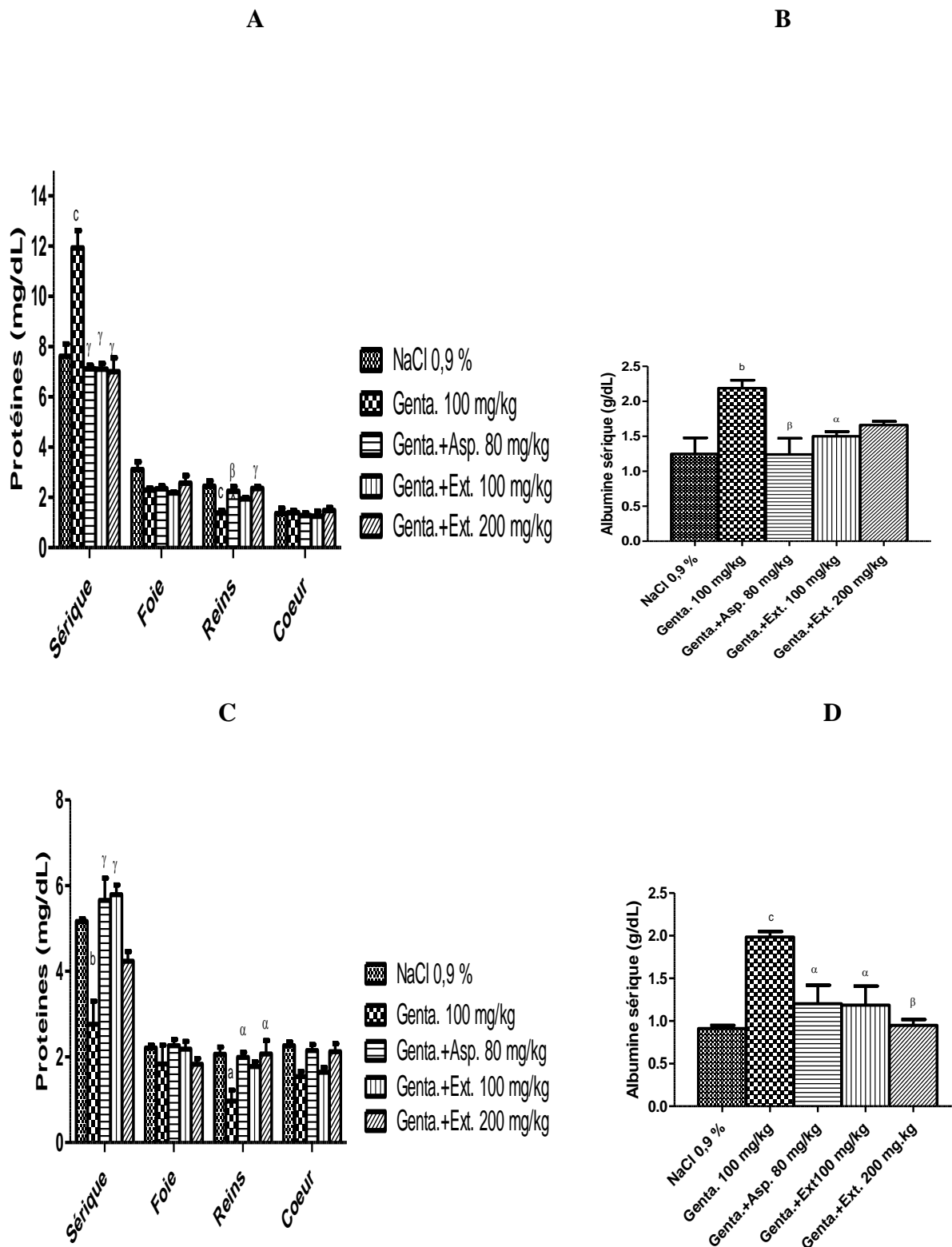
La figure 47 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de protéines totales sériques et tissulaires, et le taux d'albumine en test préventif et curatif.

En test préventif sur 10 jours, il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) des taux de protéines totales au niveau sérique de 56,09 %, et une baisse significative ( $p < 0,001$ ) au niveau rénal de 43,67 % comparativement au témoin normal (Figure 47 A).



L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché ( $p<0,001$ ) l'augmentation du taux de protéines sériques de 40,42 % et de 41,24 %, et la baisse significative ( $p<0,001$ ) du taux de protéines rénales de 71,01 % à la dose de 200 mg/kg de l'extrait de *Eleusine indica*. L'aspirine (80 mg/kg) a également induit une baisse ( $p<0,001$ ) du taux de protéines sériques de 40,34 %, et une augmentation significative ( $p<0,01$ ) de 62,32 % au niveau rénal. Le taux d'albumine au niveau sérique a significativement augmenté de 75,20 % ( $p<0,01$ ) chez les animaux qui ont reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 47 B). L'extrait de plante (100 mg/kg) tout comme l'aspirine (80 mg/kg) a significativement prévenu cette hausse du taux sérique d'albumine respectivement de 31,50 % ( $p<0,05$ ) et de 43,39 % ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif.

En test curatif sur 30 jours, il a été noté une baisse significative du taux de protéines totales de 46,31 % ( $p<0,01$ ) au niveau sérique et de 52,91 % ( $p<0,05$ ) au niveau rénal comparativement au témoin normal (Figure 47 C). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose 100 mg/kg a significativement empêché la baisse ( $p<0,001$ ) du taux de protéines sériques de 1,09 fois. Au niveau rénal à la dose de l'extrait de 200 mg/kg de l'extrait de *Eleusine indica* a prévenu l'augmentation du taux de protéines de 1,13 % ( $p<0,05$ ) comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) s'est significativement opposé à la baisse des protéines totales sériques et rénales de 1,04 fois ( $p<0,001$ ) et de 1,05 fois ( $p<0,05$ ) respectivement comparativement au témoin négatif. Le taux d'albumine au niveau sérique a significativement augmenté de 1,19 % ( $p<0,001$ ) chez les animaux qui ont reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 47 D). L'extrait de plante (100 et 200 mg/kg) tout comme l'aspirine (80 mg/kg) a significativement prévenu cette hausse du taux sérique d'albumine de 40,22 % ( $p<0,05$ ), de 52,25 % ( $p<0,01$ ) et de 39,68 % ( $p<0,01$ ) respectivement comparativement au témoin négatif.



**Figure 47: Effets préventifs (A et B) et curatifs (C et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux de protéines sériques et tissulaires et le taux d'albumine des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine.

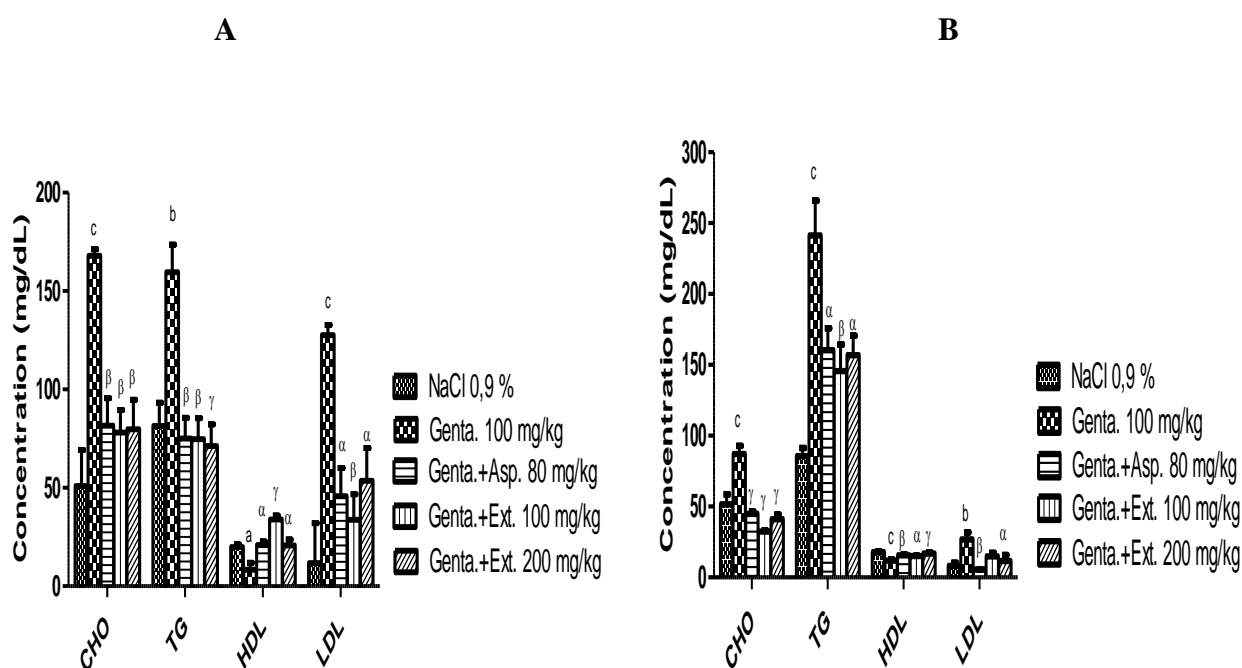
### ❖ Effets sur les paramètres du profil lipidique et l'index athérogène

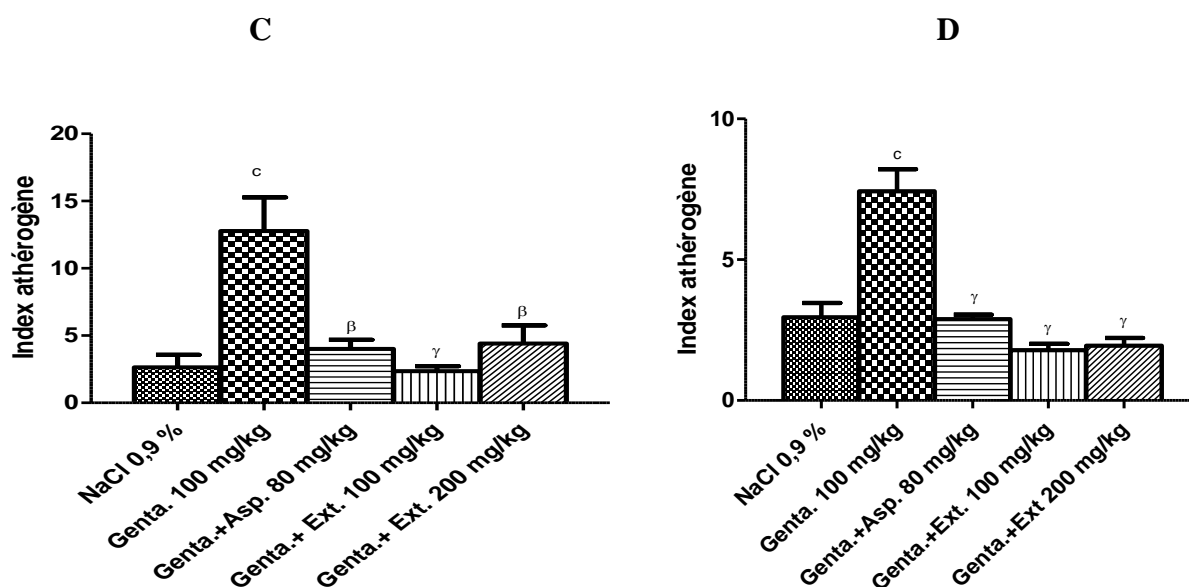
La figure 48 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le profil lipidique et l'index athérogène en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une augmentation significative des taux de cholestérol total de ( $p < 0,001$ ), de triglycérides ( $p < 0,01$ ), de LDL-cholestérol ( $p < 0,001$ ), et une baisse significative ( $p < 0,05$ ) de HDL-cholestérol comparativement au témoin normal (Figure 48 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation du taux de cholestérol total ( $p < 0,001$ ) respectivement de 53,48 % et de 52,54 %, du taux des triglycérides de 53,09 % ( $p < 0,01$ ) et de 55,38 % ( $p < 0,001$ ), et du taux de LDL-cholestérol de 73,53 % ( $p < 0,01$ ) et de 57,98 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg/kg a significativement empêché la diminution du taux de HDL-cholestérol de 3,04 ( $p < 0,001$ ) et de 1,47 fois ( $p < 0,05$ ). L'aspirine (80 mg/kg) utilisé comme substance de référence s'est significativement opposé à l'augmentation du taux de cholestérol total de 51,36 % ( $p < 0,001$ ), des triglycérides de 52,98 % ( $p < 0,01$ ), du LDL-cholestérol de 64,12 % ( $p < 0,05$ ), et à la baisse du taux de HDL-cholestérol de 1,49 fois ( $p < 0,05$ ).

En test curatif, il a été noté une augmentation significative des taux de cholestérol total de 68,52 % ( $p < 0,001$ ), de triglycérides 1,81 fois ( $p < 0,001$ ) et de LDL-cholestérol de 2,25 fois ( $p < 0,01$ ), et une baisse significative ( $p < 0,001$ ) de HDL-cholestérol 32,95 % chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 48 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative du taux de cholestérol total de 62,73 % ( $p < 0,001$ ) et de 52,62 % ( $p < 0,001$ ), du taux des triglycérides de 39,63 % ( $p < 0,01$ ) et de 34,98 % ( $p < 0,05$ ), et du taux de LDL-cholestérol de 56,99 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a induit une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol de 27,09 % ( $p < 0,05$ ) et de 40,68 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également induit une augmentation ( $p < 0,01$ ) du taux de HDL-cholestérol de 31,04 %, et une diminution des taux de cholestérol total de 48,41 % ( $p < 0,001$ ), des triglycérides de 33,52 % ( $p < 0,05$ ) et du LDL-cholestérol 79,42 % ( $p < 0,001$ ).

L'index athérogène était significativement élevé ( $p < 0,001$ ) après administration unique de la gentamicine de 3,81 fois en test préventif et de 1,51 fois en test curatif comparativement au témoin normal (Figures 48 C et D). Comparativement au témoin négatif, l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg en essai préventif s'est significativement opposé à l'augmentation de l'index athérogène de 81,60 % ( $p < 0,001$ ) et de 65,47 % ( $p < 0,01$ ), et de 76,05 % ( $p < 0,001$ ) et de 73,89 % ( $p < 0,001$ ) en essai curatif respectivement. En traitement préventif, l'aspirine a induit une diminution significative de l'index athérogène de 68,59 ( $p < 0,01$ ) % et de 61,08 % ( $p < 0,001$ ) en traitement curatif comparativement au témoin négatif.





**Figure 48: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les paramètres du profil lipidique et sur l'index athérogène des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. ap<0,05, bp<0,01, cp<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha$ p<0,05,  $\beta$ p<0,01,  $\gamma$ p<0,001 différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine. ; CHO: cholestérol total ; TG: triglycérides ; HDL: HDL-cholestérol ; LDL: LDL-cholestérol.

### III.1.3.3 Effets sur quelques paramètres sériques et urinaires de la fonction rénale

#### ❖ Paramètres sériques

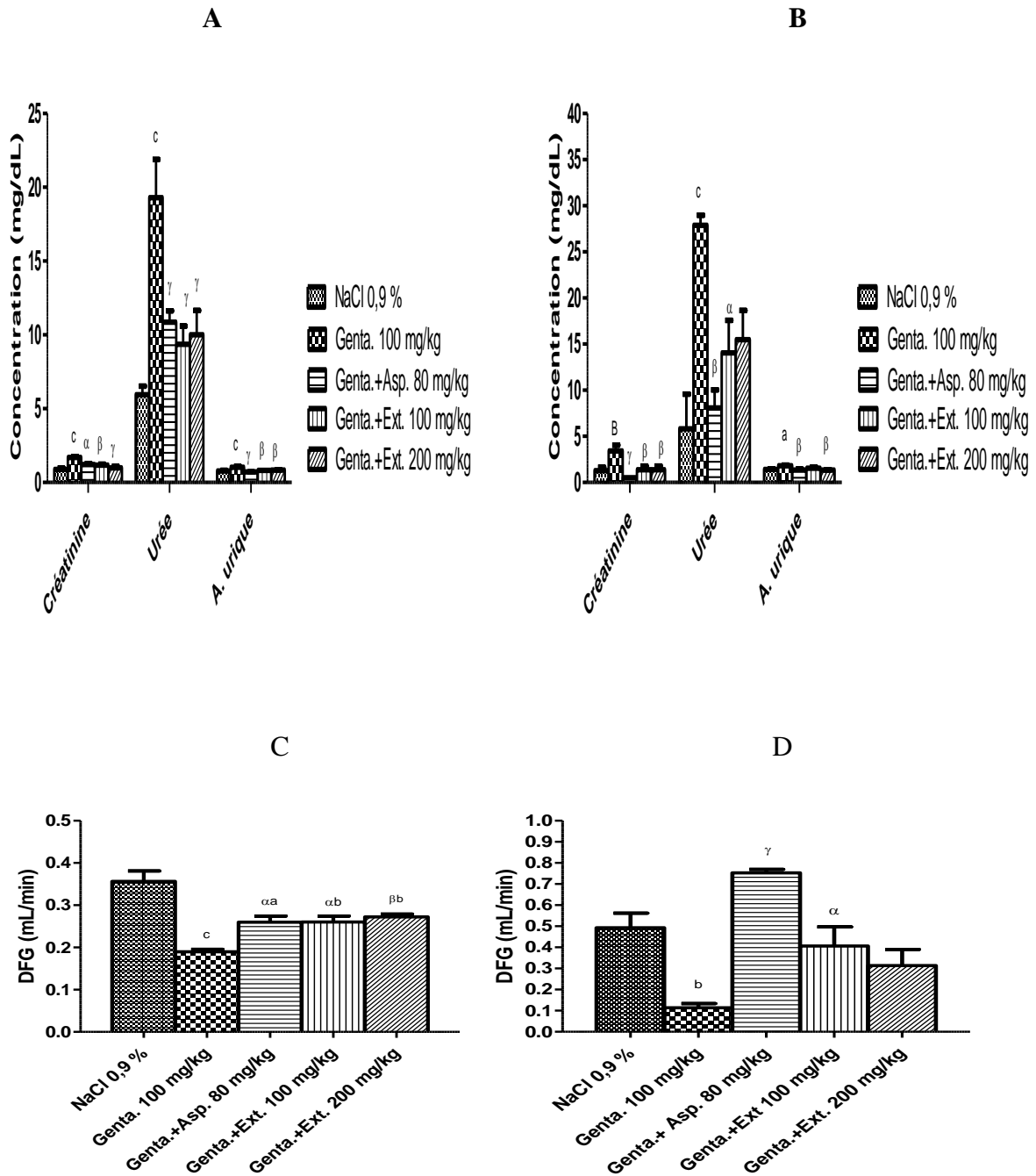
##### i) Effets sur les taux sériques de créatinine, d'urée et d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire

La figure 49 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine en test préventif, il a été observé au bout de 10 jours une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) des taux de créatinine de 91,01 %, d'urée de 2,24 fois et d'acide urique de 30,38 % comparativement au témoin normal (Figure 49 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation du taux de créatinine de 31,18 % ( $p < 0,01$ ) et de 41,11 % ( $p < 0,001$ ), de l'urée de 51,45 % ( $p < 0,001$ ) et de 48,19 % ( $p < 0,001$ ), de l'acide urique respectivement de 19,42 % ( $p < 0,01$ ) et de 18,45 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin

négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation du taux de créatinine de 28,24 % ( $p<0,05$ ), d'urée 43,73 % ( $p<0,001$ ) et d'acide urique de 31,07 % ( $p<0,001$ ). L'administration de la gentamicine aux animaux pendant 10 jours a entraîné une baisse significative du débit de filtration glomérulaire de 47,22 % ( $p<0,001$ ) comparativement au témoin normal (Figure 49 C). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a empêché cette diminution du débit de filtration glomérulaire de 36,85 % ( $p<0,01$ ) et de 42,11 % ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) s'est significativement opposé à la réduction du débit de filtration glomérulaire de 36,84 % ( $p<0,05$ ).

En test curatif sur 30 jours, il a été observé une augmentation significative des taux de créatinine de 1,61 fois ( $p<0,01$ ), d'urée de 3,78 fois ( $p<0,001$ ), et d'acide urique de 30,00 % ( $p<0,05$ ) respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 49 B). L'administration de l'aspirine à la dose de 80 mg/kg ou de l'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative du taux de créatinine respectivement de 85,29 % ( $p<0,001$ ), de 58,83 % ( $p<0,01$ ) et de 58,82 ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg a entraîné une baisse significativement du taux d'urée de 49,66 % ( $p<0,05$ ), et du taux d'acide urique de 25,27 % ( $p<0,01$ ) à la dose de 200 mg/kg comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a induit une baisse significative ( $p<0,01$ ) du taux d'urée de 70,95 % et de l'acide urique de 24,73 %. L'administration de la gentamicine aux animaux a entraîné une baisse significative du débit de filtration glomérulaire de 77,55 % ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin normal (Figure 49 D). L'administration de l'aspirine et de l'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 5,81 fois ( $p<0,001$ ) et de 2,72 fois ( $p<0,01$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 49: Effets préventifs (A et C) et curatifs (B et D) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique et le débit de filtration glomérulaire des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif ; Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine. ; DGF: débit de filtration glomérulaire ; A. urique: acide urique.

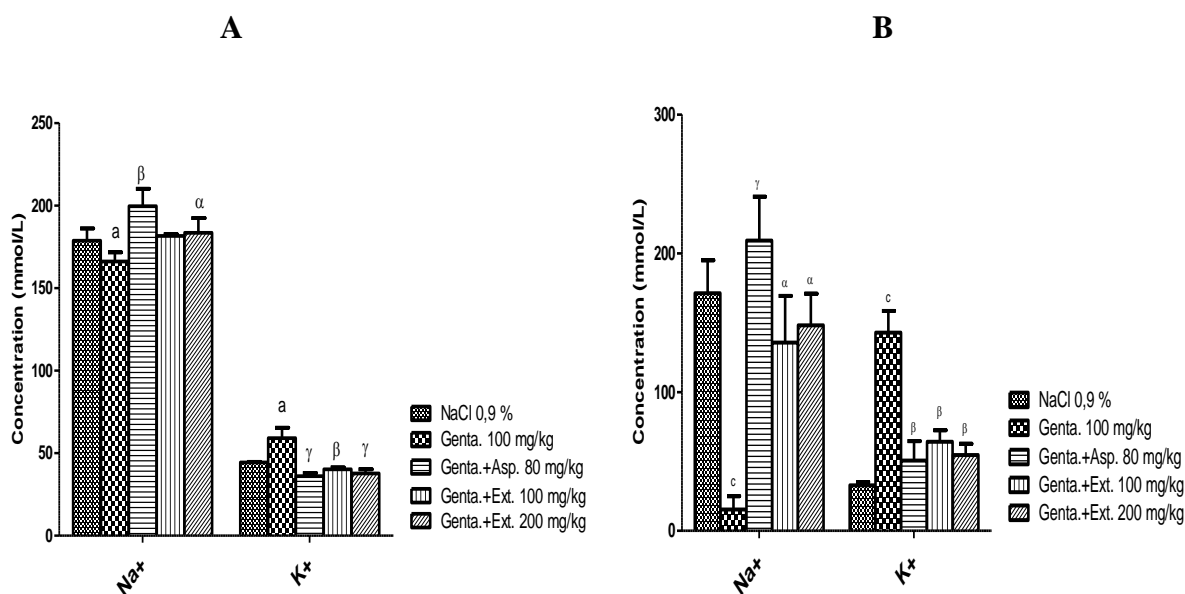
## ii) Effets sur les taux sériques de sodium et de potassium

La figure 50 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de sodium de 7,04 % et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de potassium de 33,15 % comparativement au témoin normal (Figure 50 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 200 mg/kg a empêché la diminution significative ( $p < 0,05$ ) du taux de sodium de 10,43 %, et l'augmentation significative du taux de potassium de 32,03 % ( $p < 0,01$ ) et de 36,32 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement augmenté le taux de sodium de 20,17 % ( $p < 0,01$ ), et a significativement diminué le taux de potassium de 38,94 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif.

En test curatif, il a été noté une baisse significative ( $p < 0,001$ ) du taux de sodium de 90,98 % et une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de potassium de 3,35 fois chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 450 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de sodium de 7,78 et 8,60 fois, et une baisse significative ( $p < 0,01$ ) du taux de potassium de 55,08 % et de 61,82 % comparativement au témoin négatif. L'administration de l'aspirine à la dose de 80 mg/kg a induit une augmentation significative du taux de sodium de 12,55 fois ( $p < 0,001$ ) et une baisse significative du taux de potassium de 64,51 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au témoin négatif.





**Figure 50: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux sériques de sodium et de potassium des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $ap<0,05$ ,  $cp<0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p<0,05$ ,  $\beta p<0,01$ ,  $\gamma p<0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Na: sodium ; K: potassium. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine. [K]:  $10^{-1}$  mmol/L.

#### ❖ Paramètres urinaires

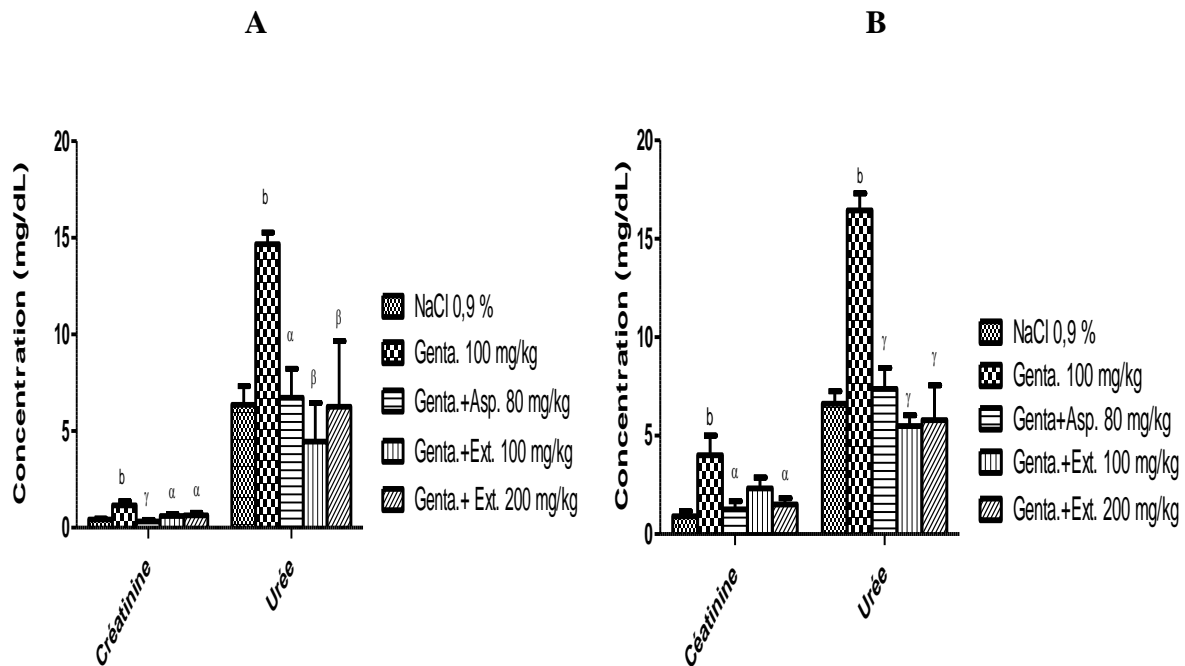
##### i) Effets sur les taux urinaires de créatinine et d'urée

La figure 51 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée en test préventif et curatif.

Chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine en test préventif, il a été noté une augmentation significative ( $p<0,01$ ) des taux de créatinine de 1,76 fois et d'urée de 1,30 fois comparativement au témoin normal (Figure 51 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a significativement empêché l'augmentation du taux de créatinine de 47,41 % ( $p<0,05$ ) et de 43,97 % ( $p<0,05$ ), tandis que le taux d'urée baissait de 69,62 % ( $p<0,01$ ) et de 57,28 % ( $p<0,01$ ) respectivement aux mêmes doses comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également significativement prévenu l'augmentation du taux de créatinine de 72,42 % ( $p<0,001$ ), et d'urée 54,16 % ( $p<0,05$ ).

En test curatif, il a été observé une augmentation significative des taux de créatinine et d'urée respectivement de 3,34 fois ( $p<0,01$ ) et de 1,48 fois ( $p<0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 51 B). L'administration de l'aspirine à la dose de 80 mg/kg ou de l'extrait de plante à la dose de 200

mg/kg a entraîné une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de créatinine respectivement de 68,75 % et de 62,50 % comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une baisse significativement ( $p < 0,001$ ) du taux d'urée respectivement de 66,63 % et de 64,80 %. L'aspirine (80 mg/kg) a induit une baisse significative ( $p < 0,001$ ) du taux d'urée de 55,14 % comparativement au témoin négatif.



**Figure 51: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de créatinine et d'urée des animaux traités à la gentamicine.**

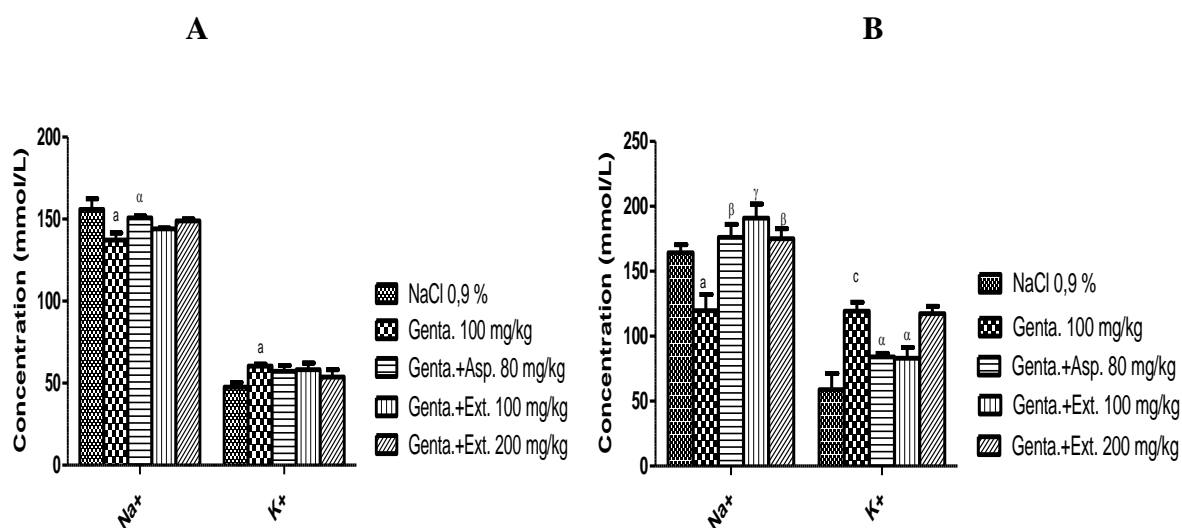
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $b_{p < 0,01}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,05}$ ,  $\beta_{p < 0,01}$ ,  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine.

## ii) Effets sur les taux urinaires de sodium et de potassium

La figure 52 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 10 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une baisse significative du taux de sodium de 11,98 % ( $p < 0,05$ ) et une augmentation significative du taux de potassium de 27,03 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin normal (Figure 52 A). L'aspirine (80 mg/kg) a significativement ( $p < 0,05$ ) augmenté le taux de sodium de 9,93 % comparativement au témoin négatif. L'extrait tout comme l'aspirine n'a pas prévenu significativement la hausse du taux urinaire de potassium.

En test curatif sur 30 jours, il a été noté une baisse significative du taux de sodium de 27,18 % ( $p < 0,05$ ) et une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de potassium de 1,02 fois chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 52 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative du taux de sodium de 59,51 % ( $p < 0,001$ ) et de 46,39 % ( $p < 0,01$ ), et une baisse ( $p < 0,05$ ) du taux de potassium de 30,45 % à la dose de 100 mg/kg comparativement au témoin négatif. L'administration de l'aspirine à la dose de 80 mg/kg a induit une augmentation significative du taux de sodium respectivement de 47,16 % ( $p < 0,01$ ), et une baisse significative du taux de potassium de 29,53 % ( $p < 0,05$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 52: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les taux urinaires de sodium et de potassium des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $ap < 0,05$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Na: sodium, K: potassium. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; Na: sodium ; [K]:  $10^{-1}$  mmol/L.

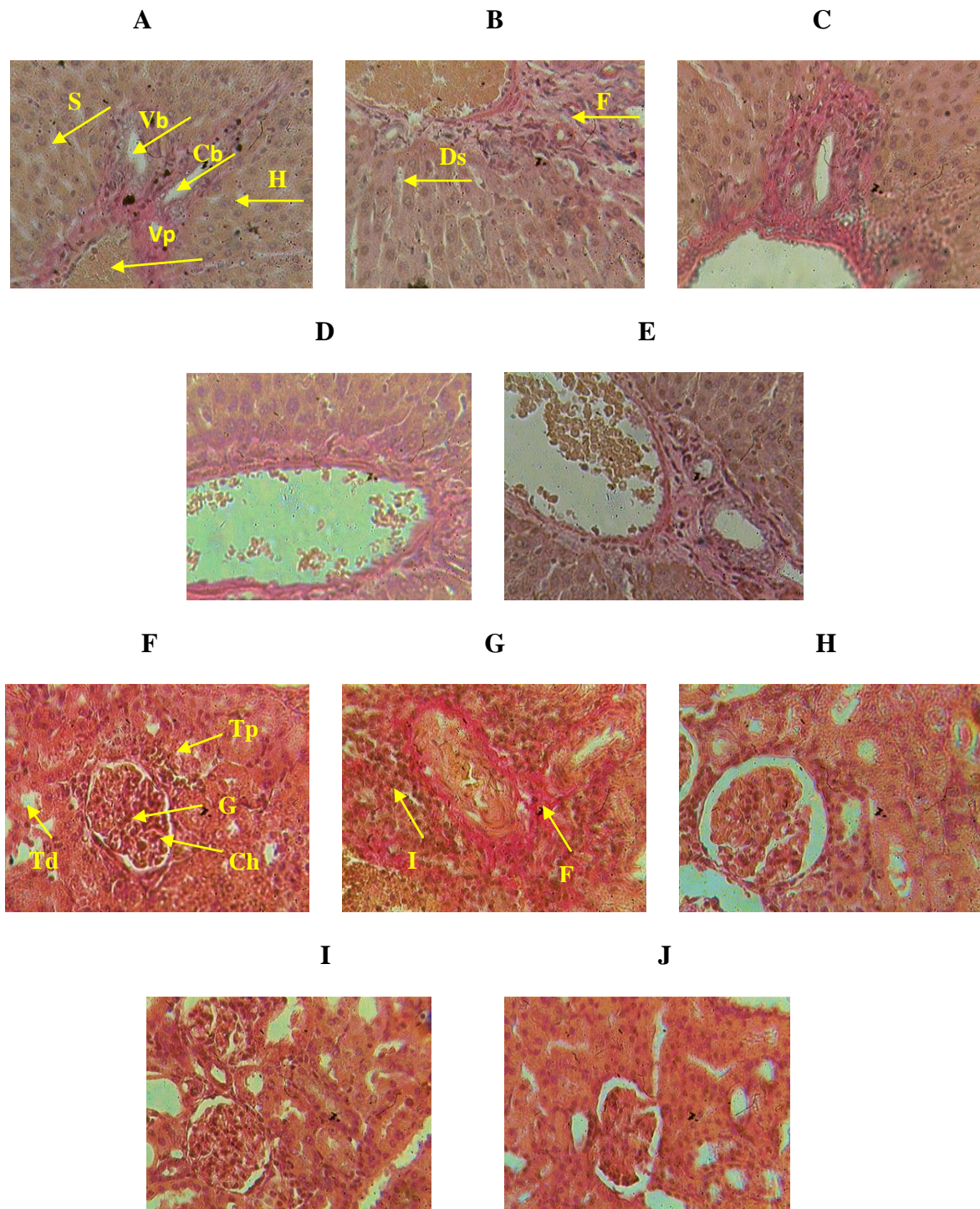
### III.1.3.4 Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'histologie du foie et du rein

La figure 53 présente les microphotographies des coupes du foie (A, B, C, D, et E) et du rein (F, G, H, I et J) des rats normaux, après administration de la gentamicine et de l'extrait de *Eleusine indica* en essai préventif et curatif.

La coupe du foie du témoin normal (A) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une structure histologique d'aspect normal avec une veine porte hépatique, des hépatocytes, une veine et un canal biliaire, et des caillaires sinusoides. La coupe du foie du témoin négatif ayant reçu la gentamicine a montré en étude préventive sur 10 jours et curative sur 30 jours,

une fibrose et une dilatation des sinusoides. Les coupes de foie du témoin positif ayant reçu l'aspirine (C), et des animaux traités aux doses d'extrait de plante de 100 et 200 mg/kg (D et E) présentent une légère fibrose que ce soit dans les études préventives ou curatives.

La coupe du rein du témoin normal (F) ayant reçu le NaCl 0,9 % présente une architecture histologique d'aspect normal avec un glomérule, une chambre urinaire et des tubules. Les coupes du rein du témoin négatif dans les tests préventif et curatif ayant reçu la gentamicine présentent une réduction de la chambre urinaire, une fibrose interstitielle et une infiltration leucocytaire. Les coupes de rein du témoin positif ayant reçu l'aspirine (C), et des animaux traités aux doses d'extrait de plante de 100 et 200 mg/kg (D et E) ont présenté une structure histologique proche de celle des animaux normaux dans les deux types d'étude.



**Figure 53: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la micrographie du foie et des reins des animaux hépatotoxiques et néphrotoxiques traités à la gentamicine.**

Vb: vaisseau biliaire, Vp: veine porte, Hp: hépatocytes, S: sinusoïde, I: infiltration leucocytaire, G: glomérule, Ch: chambre urinaire, Tp: tubule proximal, Td: tubule distal, F: fibrose, Ds: dilatation sinusoidale (trichrome de van Geison×400). Témoin normal (A et F), négatif (B et G), positif (C et H), extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100mg/kg (D et I) et 200mg/kg (E et J).

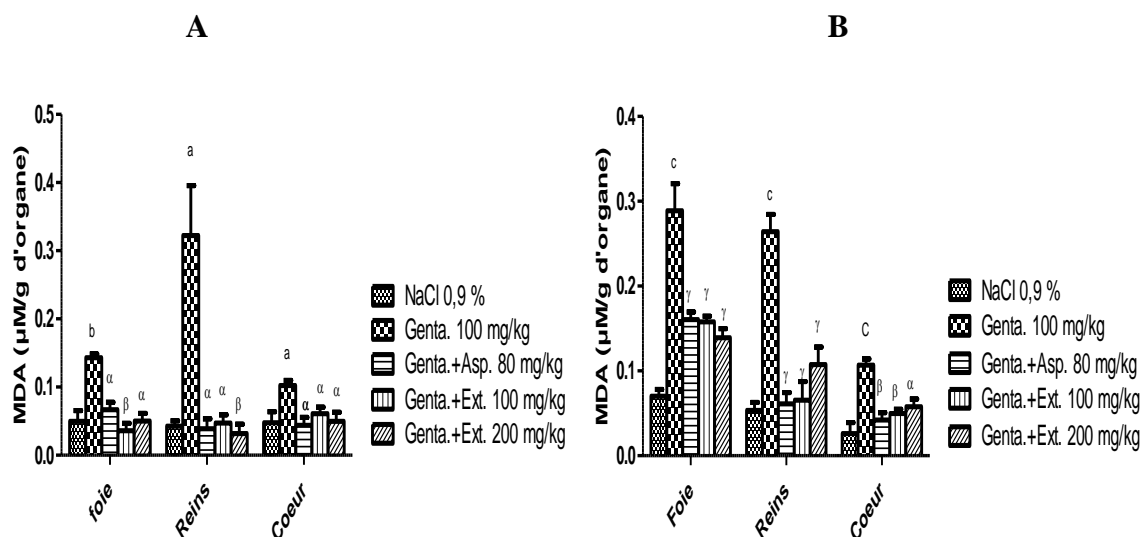
### III.1.3.5 Effets sur les paramètres du stress oxydant

#### ❖ Effets sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

La figure 54 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA en test préventif et curatif.

En test préventif sur 10 jours, il a été observé une augmentation significative du taux de MDA au niveau du foie, des reins et du cœur respectivement de 1,80 fois % ( $p < 0,01$ ), de 7,00 fois ( $p < 0,05$ ) et de 1,00 fois ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 54 A). L'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a entraîné une baisse significative de ce paramètre respectivement de 71,43 % ( $p < 0,01$ ) et de 64,29 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, de 84,38 % ( $p < 0,05$ ) et de 90,63 % ( $p < 0,01$ ) dans le rein, et de 40,00 % et de 50,00 % dans le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également induit une réduction significative du taux de MDA de 50,00 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie, de 87,67 % ( $p < 0,05$ ) dans le rein, et de 60,00 % ( $p < 0,05$ ) dans le cœur.

En test curatif sur 30 jours, il a été observé une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de MDA au niveau du foie de 3,14 fois, des reins de 4,20 fois et du cœur de 2,66 fois chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 54 B). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg a significativement corrigé cette augmentation de 44,83 % ( $p < 0,001$ ) et de 51,71 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 73,08 % ( $p < 0,001$ ) et de 57,69 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein, et de 54,55 % ( $p < 0,01$ ) et de 45,45 % ( $p < 0,05$ ) dans le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a également corrigé l'augmentation du taux de MDA en traitement curatif de 44,82 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 76,92 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein, et de 63,64 % ( $p < 0,01$ ) dans le cœur.



**Figure 54: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de MDA des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; MDA: malondialdéhyde.

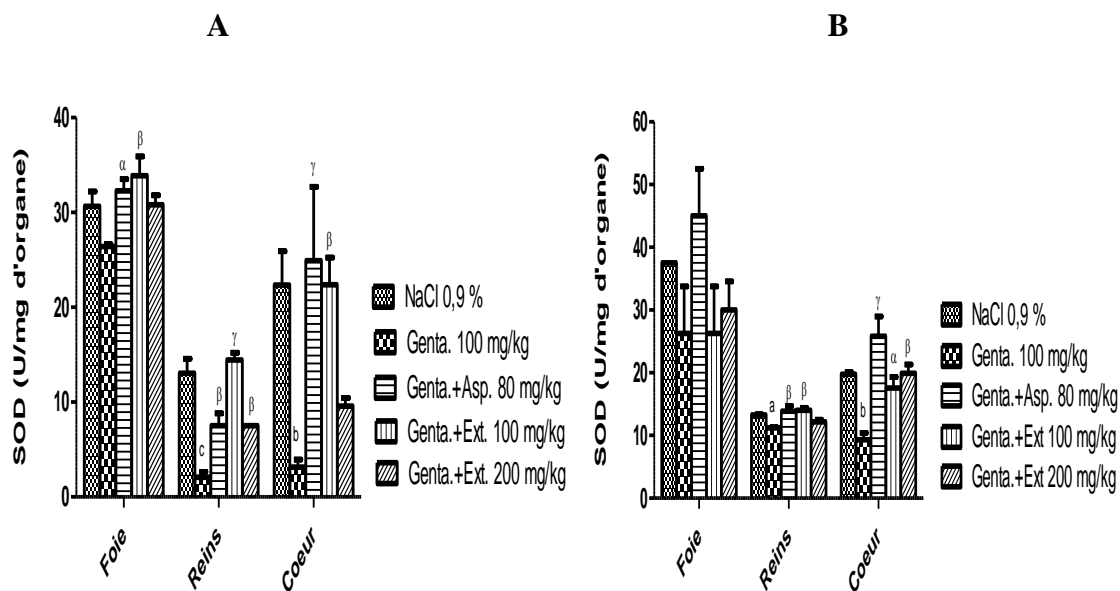
#### ❖ Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

La figure 55 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative de l'activité de la SOD au niveau du rein et du cœur respectivement de 84,04 % ( $p < 0,001$ ) et de 85,95 ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 55 A). L'extrait de *Eleusine indica* à la dose de 100 mg/kg a entraîné une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) de ce paramètre de 28,29 % dans le foie et de 6,13 fois ( $p < 0,01$ ) dans le cœur, de 5,94 fois ( $p < 0,001$ ) et de 2,60 fois ( $p < 0,01$ ) aux doses de 100 et 200 mg/kg dans le rein comparativement au témoin négatif. L'aspirine a empêché la baisse significative de l'activité de la SOD de 22,22 % ( $p < 0,05$ ), de 2,60 fois ( $p < 0,01$ ) et de 6,93 fois ( $p < 0,001$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.

En test curatif, il a été observé une baisse significative de l'activité de la SOD au niveau du rein et du cœur de 15,66 % ( $p < 0,05$ ) et de 53,01 % ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 55 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a induit une augmentation significative de la SOD de 89,03 % ( $p < 0,05$ ) et de 1,17 fois ( $p < 0,01$ ) dans le cœur, et de 25,45 % ( $p < 0,01$ ) à

la dose de 100 mg/kg dans le rein comparativement au témoin négatif. L'aspirine a induit une augmentation significative de l'activité de la SOD de 24,03 % ( $p < 0,01$ ) dans le rein et de 1,77 fois ( $p < 0,001$ ) dans le cœur.



**Figure 55: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la SOD des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $ap < 0,05$ ,  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; SOD: superoxyde dismutase.

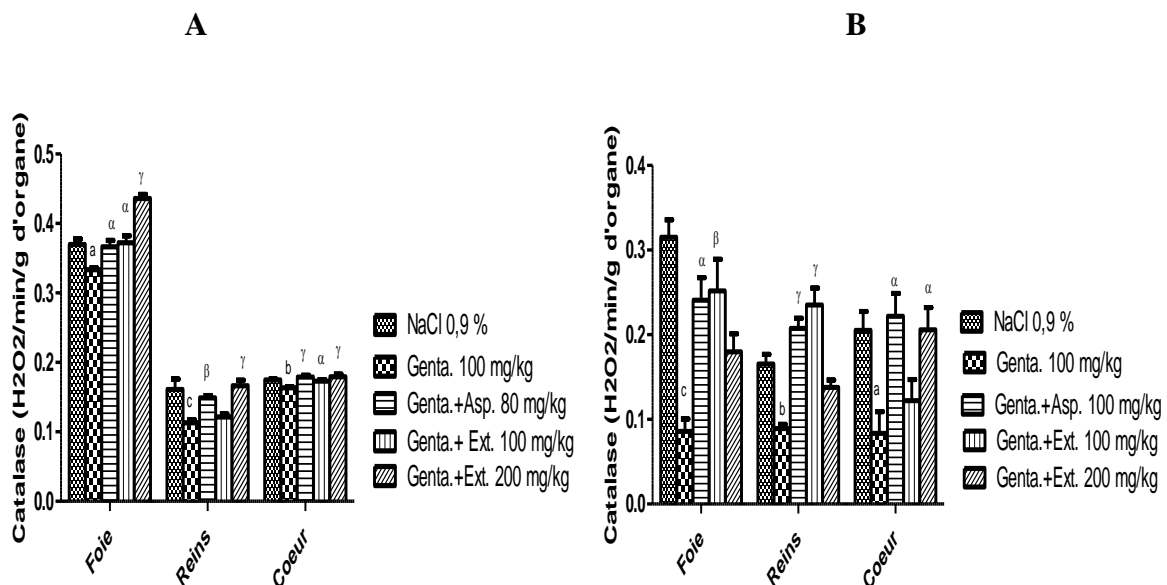
#### ❖ Effets sur l'activité de la catalase

La figure 56 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase en test préventif et curatif.

En test préventif sur 10 jours, il a été noté une baisse significative de l'activité de la catalase au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 10,82 % ( $p < 0,01$ ), de 31,25 % ( $p < 0,05$ ) et de 5,88 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 56 A). L'extrait de *Eleusine indica* a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 12,12 % ( $p < 0,05$ ) et de 33,33 ( $p < 0,001$ ) dans le foie et de 6,25 % ( $p < 0,05$ ) et de 12,50 % ( $p < 0,001$ ) dans le cœur aux doses de 100 et 200 mg/kg, de 54,55 % ( $p < 0,001$ ) à la dose de 200 mg/kg dans le rein comparativement au témoin négatif. L'aspirine (80 mg/kg) a empêché la baisse de l'activité de la catalase de 12,10 % ( $p < 0,05$ ), de 36,36 % ( $p < 0,01$ ) et de 12,50 % ( $p < 0,001$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.



En test curatif sur 30 jours, il a été observé une baisse significative de l'activité de la catalase au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 71,87 % ( $p < 0,001$ ), de 47,06 % ( $p < 0,01$ ) et de 61,90 % ( $p < 0,05$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 56 B). L'extrait de *Eleusine indica* a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 1,78 fois ( $p < 0,01$ ) dans le foie à la dose de 100 mg/kg, de 1,66 fois ( $p < 0,001$ ) à la dose de 100 mg/kg dans le rein, et de 1,62 fois ( $p < 0,05$ ) à la dose de 200 mg/kg dans le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine a provoqué une augmentation de l'activité de la catalase de 1,77 fois ( $p < 0,05$ ), de 1,33 fois ( $p < 0,001$ ) et de 1,75 fois ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur comparativement au témoin négatif.



**Figure 56: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'activité de la catalase des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $a_{p < 0,05}$ ,  $b_{p < 0,01}$ ,  $c_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha_{p < 0,05}$ ,  $\beta_{p < 0,01}$ ,  $\gamma_{p < 0,001}$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine.

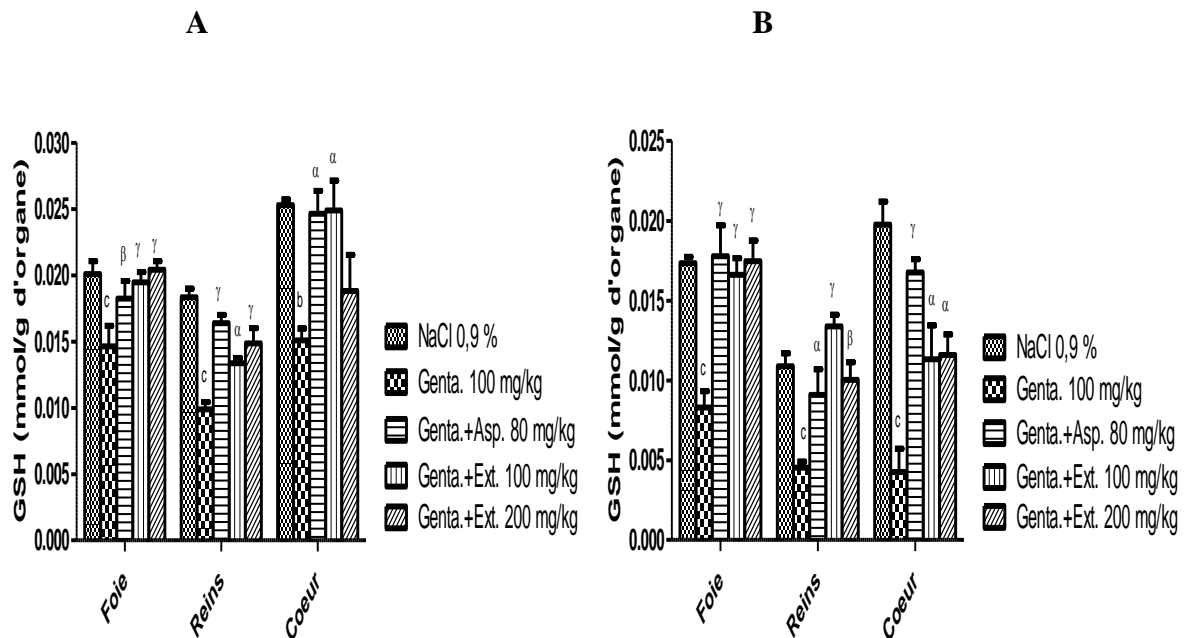
#### ❖ Effets sur le glutathion réduit

La figure 57 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de glutathion réduit (GSH) en test préventif et curatif.

En test préventif, il a été noté une baisse significative du taux de GSH au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 25,00 % ( $p < 0,001$ ), de 50,00 % ( $p < 0,001$ ) et de 40,00 % ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement

au témoin normal (Figure 57 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 24,80 % ( $p < 0,001$ ) et de 33,33 % ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 30,00 % ( $p < 0,05$ ) et de 50,00 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein, et de 66,68 % ( $p < 0,05$ ) à la dose de 100 mg/kg dans le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine a empêché la baisse du taux de GSH de 19,70 % ( $p < 0,01$ ), de 60,00 % ( $p < 0,001$ ) et de 66,67 % ( $p < 0,05$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur.

En test curatif, il a été observé une baisse significative du taux de GSH au niveau du foie, du rein et du cœur respectivement de 52,94 % ( $p < 0,001$ ), de 54,54 % ( $p < 0,001$ ) et de 80,00 % ( $p < 0,001$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 57 B). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de ce paramètre de 1,12 fois ( $p < 0,001$ ) et de 1,14 fois ( $p < 0,001$ ) dans le foie, de 2,25 fois ( $p < 0,001$ ) et de 1,00 fois ( $p < 0,01$ ) dans le rein, et de 1,75 fois ( $p < 0,05$ ) et de 2,00 fois ( $p < 0,05$ ) dans le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine a induit une augmentation du taux de GSH de 1,25 fois ( $p < 0,001$ ), de 80,00 fois ( $p < 0,05$ ) et de 3,25 fois ( $p < 0,001$ ) respectivement dans le foie, le rein et le cœur par rapport au témoin traité uniquement à la gentamicine.



**Figure 57: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur de la GSH des animaux traités à la gentamicine.**

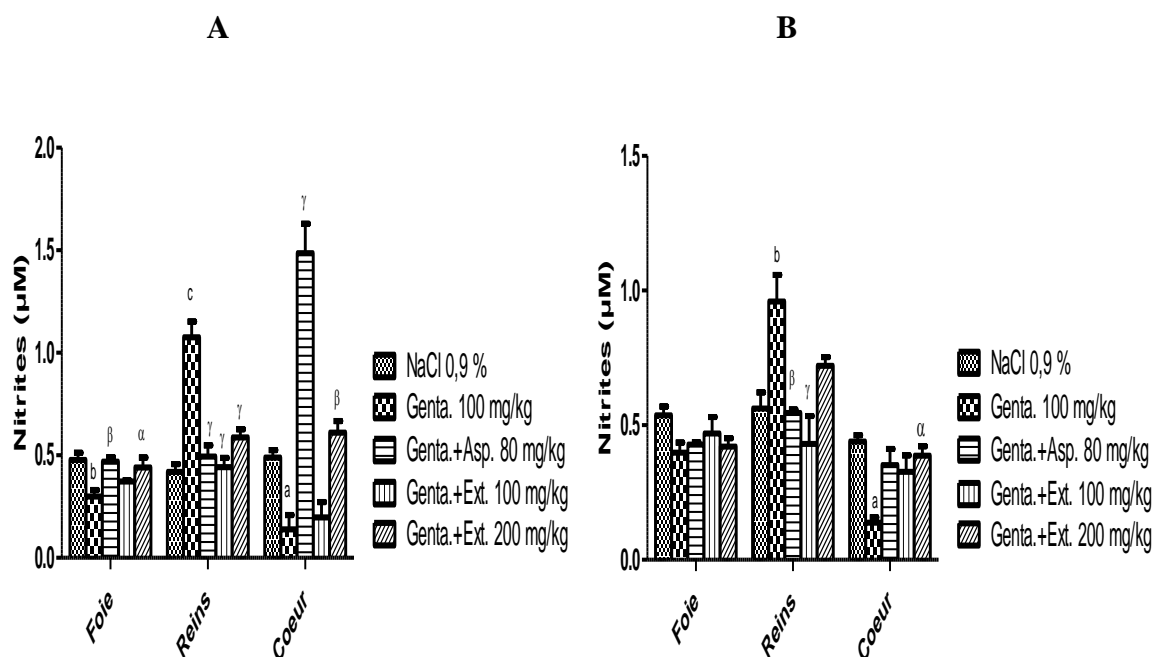
Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM,  $n=5$ .  $bp < 0,01$ ,  $cp < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; GSH: glutathion réduit.

### ❖ Effets sur le taux de nitrites

La figure 58 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites en test préventif et curatif.

En étude préventive sur 10 jours, il a été observé chez les rats ayant reçu uniquement la gentamicine une réduction significative du taux de nitrites 37,50 % ( $p < 0,01$ ) et de 71,43 % ( $p < 0,05$ ) dans le foie et le cœur respectivement. Le taux de nitrites a significativement augmenté de 1,57 fois ( $p < 0,001$ ) dans le rein (Figure 58 A). L'extrait de *Eleusine indica* a significativement ( $p < 0,001$ ) empêché l'augmentation du taux de nitrites au niveau rénal de 58,79 % et de 45,44 % aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg. Au niveau du foie et du cœur, l'extrait a induit par rapport au témoin négatif une augmentation du taux de nitrites respectivement de 46,67 % ( $p < 0,05$ ) et de 3,35 fois ( $p < 0,01$ ) à la dose de 200 mg/kg dans le foie et le cœur comparativement au témoin négatif. L'aspirine a empêché la baisse significative du taux de nitrites de 56,67 % ( $p < 0,01$ ) dans le foie et l'augmentation significative de 54,63 % ( $p < 0,001$ ) dans le rein respectivement. Au niveau cardiaque, l'aspirine a provoqué une augmentation significative du taux de nitrites dans le rein ( $p < 0,001$ ).

En test curatif sur 30 jours, il a été observé une augmentation significative du taux de nitrites au niveau du rein et une baisse au niveau du cœur de 71,43 % ( $p < 0,01$ ) et de 68,18 % ( $p < 0,05$ ) respectivement chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine comparativement au témoin normal (Figure 58 B). Dans le cœur à la dose de 200 mg/kg, il a été noté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux des nitrites de 1,78 fois comparativement au témoin négatif. L'administration de l'aspirine à la dose de 80 mg/kg et l'extrait de plante à la dose de 100 mg/kg a entraîné une diminution significative de ce paramètre dans le rein respectivement de 42,71 % ( $p < 0,01$ ) et de 55,21 % ( $p < 0,001$ ) comparativement au témoin négatif.



**Figure 58: Effets préventifs (A) et curatifs (B) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le taux de nitrites des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $\alpha p < 0,05$ ,  $\beta p < 0,01$ ,  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin normal ;  $\alpha p < 0,01$  ;  $\beta p < 0,01$  ;  $\gamma p < 0,001$  différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine.

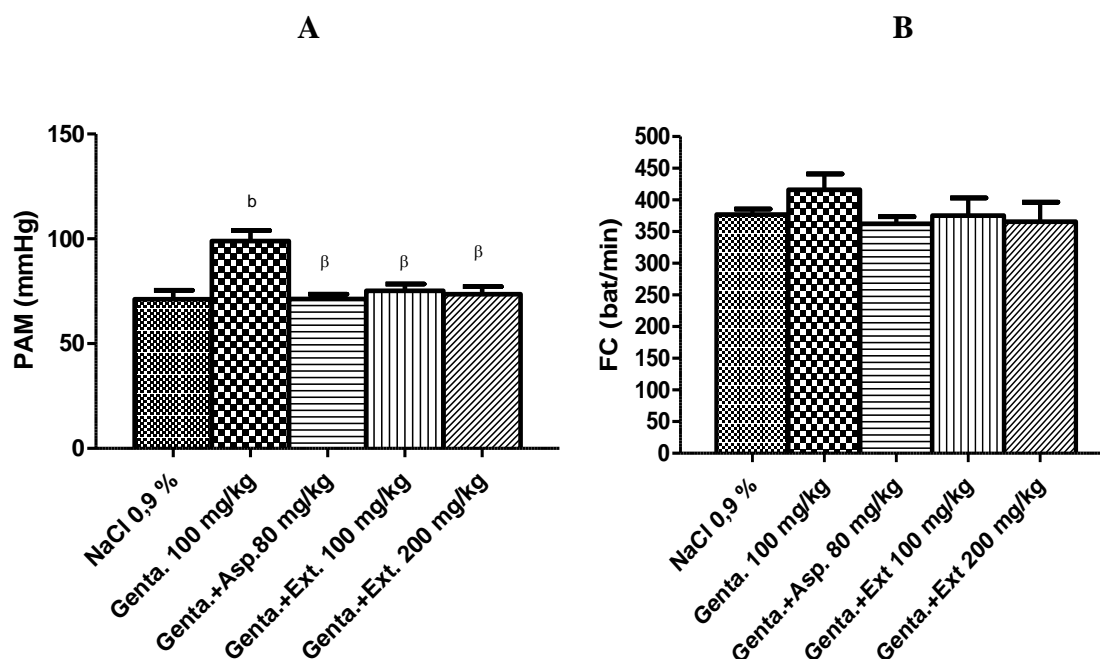
### III.1.3.6 Effets sur les paramètres hémodynamiques

#### ❖ Effets sur la pression artérielle moyenne

La figure 59 présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque en test curatif.

Il a été noté une augmentation significative de la pression artérielle moyenne de 39,02 % ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu uniquement la gentamicine pendant 30 jours comparativement au témoin normal (Figure 59 A). L'extrait de *Eleusine indica* aux doses de 100 et de 200 mg/kg tout comme l'aspirine à la dose de 80 mg/kg a entraîné une baisse significative ( $p < 0,01$ ) de ce paramètre respectivement de 27,88 %, de 24,02 % et de 25,63 % comparativement au témoin négatif.

Aucune variation significative de la fréquence cardiaque n'a été notée dans les différents groupes (Figure 59 B).



**Figure 59: Effets curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur la pression artérielle moyenne (A) et la fréquence cardiaque (B) des animaux traités à la gentamicine.**

Chaque barre représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5. bp<0,01 différences significatives par rapport au témoin normal ; βp<0,01 différences significatives par rapport au témoin négatif. Genta: gentamicine ; Ext: extrait ; Asp: aspirine ; PAM: pression artérielle moyenne ; FC: fréquence cardiaque.

### III.1.4 Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux de *Eleusine indica*

Le tableau XXVIII présente la phytochimie qualitative de quelques composés bioactifs de l'extrait aqueux de *Eleusine.indica*. Cette étude a permis de mettre en évidence dans cet extrait la présence des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des tanins, des glycosides cardiaques, des phénols et des sucres réducteurs. L'extrait ne contient pas les lipides et les phlobotanins.

**Tableau XXVIII: Composés bioactifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

<b>Composés</b>	<b>Identification</b>
Alcaloïdes	+
Flavonoïdes	+
Saponines	+
Tanins	+
Glycosides cardiaques	+
Lipides	-
Phénols	+
Sucres réducteurs	+
Phlobotanins	-

+ : présent ; - : absent

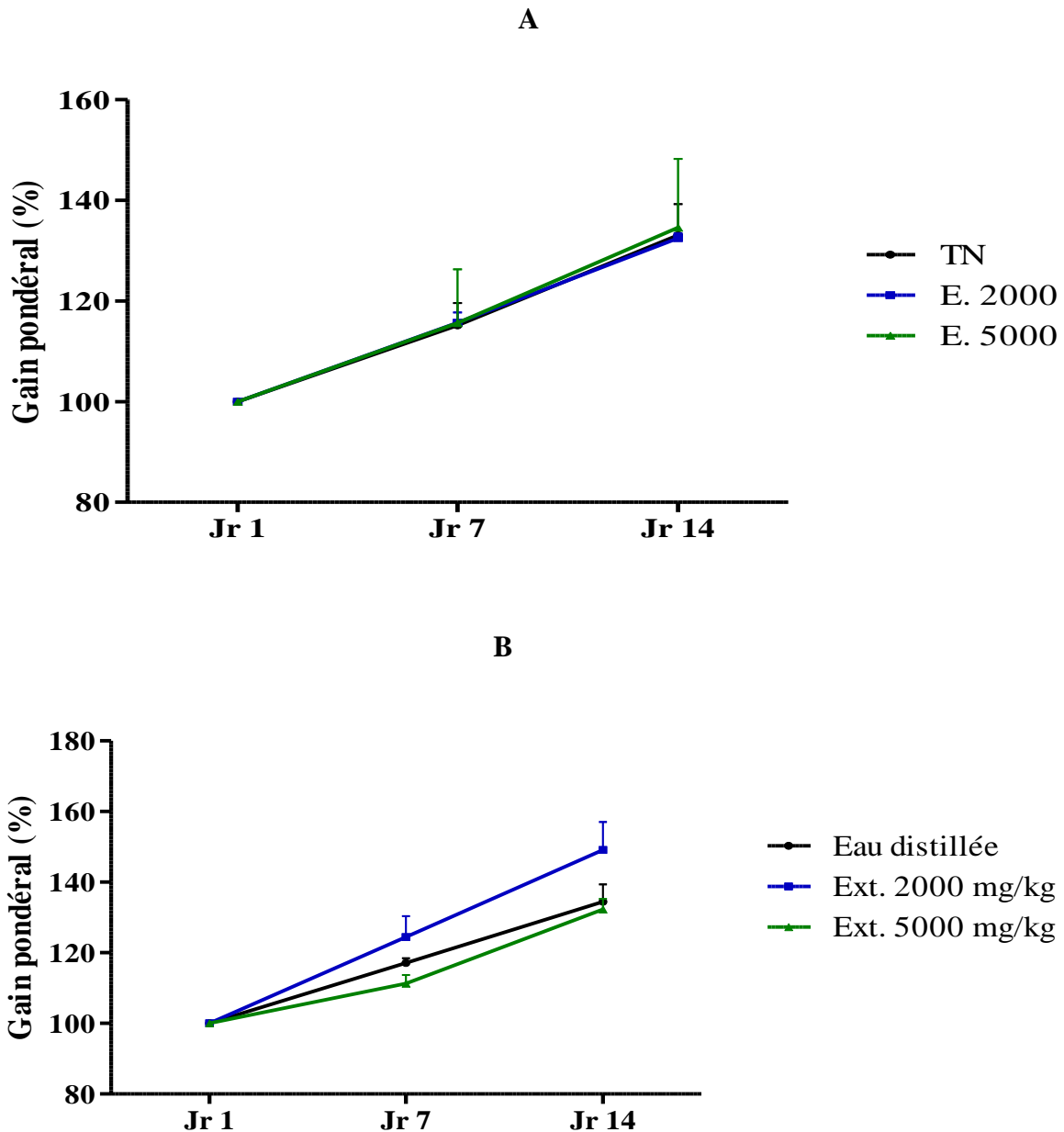
**III.1.6 Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

### **III.1.5 Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de *Eleusine indica***

#### **III.1.5.1 Toxicité orale aiguë**

##### **❖ Effets de l'extrait sur l'aspect comportemental et la mortalité des animaux**

L'administration orale de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* en doses uniques respectives de 2000 ou de 5000 mg/kg n'a entraîné aucune modification du comportement des animaux, aucune mortalité, aucune modification de la consistance des fèces. Il n'a pas été observé de modification significative de l'évolution du poids corporel chez les mâles et femelles comparativement au témoin normal sur toute la période expérimentale (14 jours) (Figure 60 A et B). Aucune modification des organes n'a été révélée lors des observations macroscopiques. La dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* administré par voie orale serait supérieure à 5000 mg/kg.



**Figure 60: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale en toxicité aiguë chez les mâles (A) et chez les femelles (B).**

Chaque point représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=3. Ext : extrait.

### III.1.6.2 Toxicité orale subchronique

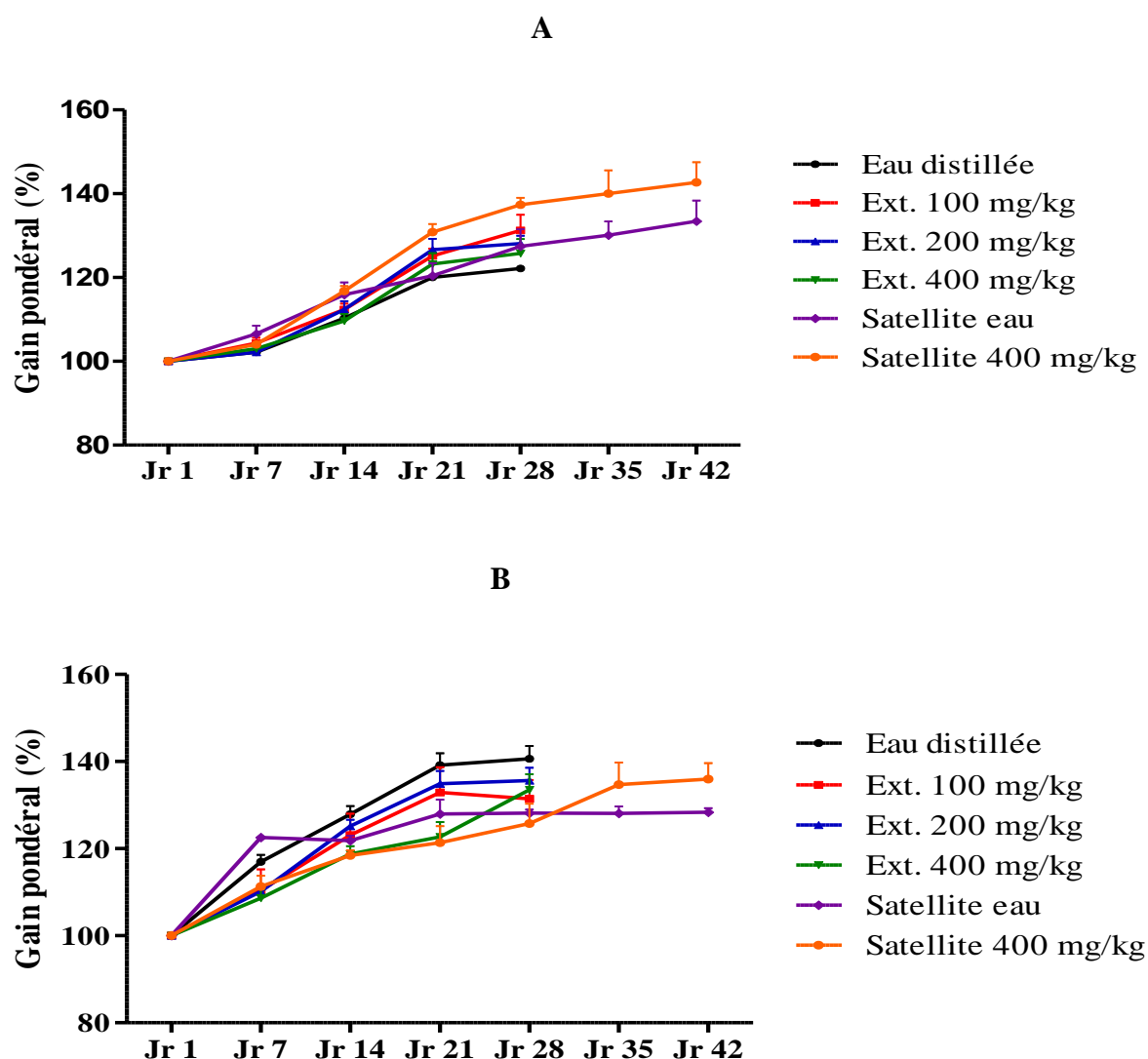
#### ❖ Effets de l'extrait sur le comportement des animaux

L'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg aux rats pendant 4 semaines n'a entraîné aucun trouble de réaction comportemental et de mortalité chez les mâles et les femelles comparativement au témoin normal.

### ❖ Effets de l'extrait sur le poids corporel

La figure 61 présente les effets de l'administration orale de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* en dose quotidienne unique pendant 28 jours sur l'évolution du poids corporel des animaux mâles et femelles.

Il en ressort de ces figures que, l'administration de l'extrait n'a entraîné aucune variation significative du gain pondéral moyen chez les animaux mâles et femelles comparativement au témoin normal chez les animaux traités pendant 28 jours et ceux du lot satellite (Figure 61 A et B).



**Figure 61: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'évolution pondérale en toxicité subchronique chez les mâles (A) et chez les femelles (B).**

Chaque point représente la moyenne  $\pm$  ESM, n=5.  $p < 0,05$  différence significative par rapport au témoin normal. Ext: extrait.



❖ **Effets de l'extrait sur les poids relatifs de quelques organes**

Le tableau XXIX présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le poids relatif de quelques organes après un traitement de 28 jours.

Chez les animaux ayant reçu l'extrait de plante aux différentes doses, il n'a été noté aucune variation du poids du foie, des reins et de la rate comparativement au témoin normal.

**Tableau XXIX: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur le poids relatif de quelques organes chez les mâles (A) et les femelles (B)**

	Eau distillée	Ext. 100 mg/kg	Ext. 200 mg/kg	Ext. 400 mg/kg	Satellite eau	Satellite 400 mk/kg
<b>Poid relatif (%)</b>	<b>A</b>					
<b>Foie</b>	3,30±0,08	2,84±0,08	3,34±0,19	3,77±0,10	3,19±0,05	3,40±0,01
<b>Reins</b>	0,52±0,03	0,49±0,04	0,59±0,02	0,62±0,02	0,55±0,02	0,56±0,01
<b>Rate</b>	0,40±0,04	0,50±0,10	0,40±0,10	0,41±0,10	0,35±0,02	0,30±0,00
	<b>B</b>					
<b>Foie</b>	3,62±0,10	2,96±0,20	3,07±0,28	3,46±0,28	3,22±0,05	3,23±0,12
<b>Reins</b>	0,53±0,02	0,53±0,02	0,57±0,01	0,58±0,05	0,50±0,02	0,47±0,03
<b>Rate</b>	0,40±0,10	0,53±0,14	0,30±0,02	0,36±0,04	0,31±0,02	0,30±0,00

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n = 5. \$\$\$p<0,001 différence significative par rapport au témoin normal satellite (satellite eau). Ext: extrait. A: mâles ; B: femelles.

❖ **Effets de l'extrait sur quelques paramètres hématologiques**

Le tableau XXX présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres de la numération formule sanguine après un traitement de 28 jours.

Chez les mâles traités à la dose de 400 mg/kg comparativement au témoin normal, une augmentation significative (p<0,05) du taux de globules rouges de 22,03 % a été observée. Le taux d'hémoglobine a significativement augmenté de 10,95 % (p<0,001) aux doses respectives de 100 et 400 mg/kg chez les mâles comparativement au témoin normal. Aucune variation significative des paramètres de la numération formule sanguine n'a été observée dans les différents groupes chez les femelles. Deux semaines après arrêt de l'administration de l'extrait, les animaux satellites n'ont présenté aucune différence significative du taux des différents paramètres hématologiques évalués.

**Tableau XXX: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres hématologiques chez les mâles (A) et chez les femelles (B)**

	Eau distillée	Ext. 100 mg/kg	Ext. 200 mg/kg	Ext. 400 mg/kg	Satellite eau	Satellite 400 mg/kg
<b>A</b>						
<b>Globules blancs (10<sup>3</sup>/μL)</b>	14,55±0,43	13,80±0,29	16,10±0,58	14,90±0,80	16,68±0,22	18,80±0,87
<b>Globules rouges (10<sup>3</sup>/μL)</b>	5,13±0,14	4,89±0,13	4,73±0,07	6,26±0,61*	5,62±0,04	6,10±0,06
<b>Taux d'hémoglobine (g/dL)</b>	42,00±0,92	46,60±1,15***	39,20±0,58	46,60±0,86***	43,60±0,61	45,20±0,29
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/μL)</b>	284,5±48,8	394,50±3,18	408,50±25,11	339,50±10,68	368,25±3,03	452,00±54,85
<b>B</b>						
<b>Globules blancs (10<sup>3</sup>/μL)</b>	14,70±0,87	15,75±0,84	19,25±0,60	21,65±5,98	15,23±0,56	15,75±1,99
<b>Globules rouges (10<sup>3</sup>/μL)</b>	5,00±0,04	4,80±0,05	5,99±0,17	5,32±0,27	5,05±0,01	4,63±0,06
<b>Taux d'hémoglobine (g/dL)</b>	45,23±0,3	41,90±0,8	48,65±0,84	42,20±2,31	42,86±0,05	40,50±0,46
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/μL)</b>	409,00±6,9 3	331,00±13,28	399,50±94,40	406,00±46,76	443,00±15,30	477,00±37,53

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n = 5. \*p<0,05, \*\*\*p<0,001 différences significatives par rapport au témoin normal (eau distillée). Ext: extrait. A: mâles, B: femelles.

#### ❖ Effets de l'extrait sur quelques paramètres biochimiques

Le tableau XXXI présente les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres biochimiques.

Le taux de bilirubine a diminué de 46,67 % (p<0,05) chez les mâles traités à la dose de 400 mg/kg comparativement au témoin normal. Chez les mâles traités à la dose de 100 mg/kg comparativement au témoin normal, une augmentation significative (p<0,05) du taux de HDL de 61,71 % a été observée. Le taux de bilirubine a significativement (p<0,05) diminué de 66,95 % chez les femelles traitées à la dose de 200 mg/kg comparativement au témoin normal. Chez les femelles traitées à la dose de 100 mg/kg comparativement au témoin normal, une augmentation significative (p<0,05) du taux de HDL de 13,64 % a été observée. Aucune différence significative du taux des différents paramètres biochimiques évalués dans cette étude n'a été observée deux semaines après arrêt de l'administration de l'extrait.

**Tableau XXXI: Effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur quelques paramètres biochimiques chez les mâles (A) et chez les femelles (B)**

	Eau distillée	Ext. 100 mg/kg	Ext. 200 mg/kg	Ext. 400 mg/kg	Satellite eau	Satellite 400 mg/kg
<b>A</b>						
<b>ALAT (U/L)</b>	13,49±4,34	11,00±2,39	11,99±1,55	19,90±6,67	11,84±3,61	10,19±3,55
<b>ASAT (U/L)</b>	12,24±0,44	12,43±0,52	12,52±1,02	15,39±0,44	12,05±1,52	12,47±3,44
<b>Bilirubine T. (mg/dL)</b>	53,93±2,67	58,51±7,90	41,51±6,45	28,76±6,39*	51,67±4,36	36,38±4,21
<b>Protéines T. (mg/dL)</b>	9,79±1,21	11,33±0,86	11,04±1,02	10,14±0,80	9,87±0,25	10,08±1,09
<b>Cholestérol T. (mg/dL)</b>	55,63±2,27	84,67±2,97	83,50±1,08	75,50±8,16	59,99±5,46	64,33±10,08
<b>Triglycérides (mg/dL)</b>	49,08±5,96	50,55±8,30	45,60±7,60	40,25±7,65	46,18±3,06	43,27±1,68
<b>HDL-chol. (mg/dL)</b>	26,90±1,96	43,50±4,60*	37,86±1,24	32,45±0,49	33,68±3,32	40,46±4,84
<b>LDL-chol. (mg/dL)</b>	12,01±3,14	17,51±3,61	12,85±2,62	18,2±4,79	10,68±2,35	15,59±2,63
<b>Créatinine (mg/dL)</b>	1,42±0,84	1,58±0,62	1,83±0,62	2,41±0,64	1,33±0,34	1,83±0,10
<b>B</b>						
<b>ALAT (U/L)</b>	14,28±2,80	10,46±3,99	10,46±2,83	14,23±3,50	15,88±2,41	17,47±4,04
<b>ASAT (U/L)</b>	15,30±0,55	14,01±0,44	13,81±0,35	14,28±0,44	15,37±0,70	14,68±0,50
<b>Bilirubine T. (mg/dL)</b>	30,11±0,87	13,86±2,04	9,95±1,40*	18,09±1,22	27,17±5,44	19,08±5,94
<b>Protéines T. (mg/dL)</b>	10,11±1,53	9,94±0,23	9,83±0,34	10,88±1,89	10,76±0,94	11,41±0,74
<b>Cholestérol T.(mg/dL)</b>	64,26±5,17	77,33±11,02	63,40±2,44	87,88±18,06	64,65±6,64	65,06±10,33
<b>Triglycérides (mg/dL)</b>	45,60±4,04	58,79±3,39	57,96±12,39	33,51±1,12	50,69±4,15	55,77±11,27
<b>HDL-chol. (mg/dL)</b>	32,84±1,44	37,32±1,02*	33,01±1,54	29,22±1,25	31,40±0,80	29,96±0,16
<b>LDL-chol. (mg/dL)</b>	19,15±2,92	16,50±2,48	18,80±3,47	26,28±0,21	18,65±5,07	18,16±5,48
<b>Créatinine mg/dL)</b>	1,00±0,00	2,02±0,23	1,78±0,21	1,42±0,53	1,29±0,69	1,58±0,69

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n = 5. \*p<0,05 différences significatives par rapport au témoin normal (eau distillée). Ext: extrait. A: mâles ; B: femelles. Bilirubine T.: bilirubine totale ; Protéines T.: protéines totales ; Cholestérol T.: cholestérol total ; HDL-chol.: HDL-cholestérol ; LDL-chol.: LDL-cholestérol.

### III.2 DISCUSSION

Les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* ont été évalués sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite chez le rat par le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine. L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité représentent un problème majeur de santé. Le mercure est un polluant environnemental et industriel qui cause des dommages sévères au niveau tissulaire de l'organisme humain et animal. Le mercure inorganique s'accumule préférentiellement dans les reins augmentant le taux intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène, induisant ainsi un stress oxydant qui entraîne des lésions hépatiques et rénales (Oda and El-Ashmawy, 2012). L'hypertension est le facteur de risque majeur de beaucoup de maladies telles que l'insuffisance cardiaque et rénale (Hall *et al.*, 2014). L'hypertension primaire est principalement causée par les dysfonctions endothéliales qui entraînent une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (Bilanda *et al.*, 2017). La littérature médicale a décrit une augmentation de l'incidence de l'insuffisance hépatique et rénale due aux antibiotiques de la classe des aminoglycosides tels que la gentamicine utilisée pour le traitement des infections sévères par les bactéries gram-négatif (Randjelovic *et al.*, 2011). La néphrotoxicité est l'une des complications majeures liées à l'utilisation de ce produit (Baltazar *et al.*, 2011).

L'administration du chlorure de mercure ( $\text{HgCl}_2$ ) chez les rats a induit une baisse significative du poids corporel en test préventif et curatif, et une augmentation du poids relatifs des reins et du foie en test préventif comparativement aux rats normaux. L'injection de la L-NAME chez les rats en test préventif et curatif a entraîné une baisse significative du poids corporel, une baisse non significative du poids relatif du foie et une augmentation non significative des reins comparativement aux rats normaux. Ces résultats sont contraires à ceux obtenus par Sharkovska *et al.* (2011) qui ont montré que l'administration de la L-NAME pendant 4 semaines n'a entraîné aucune variation significative du poids corporel et du poids relatif des reins. Ces résultats suggèrent que les effets de la L-NAME seraient chroniques. En effet, l'inhibition chronique de la synthèse du NO par la L-NAME, augmente la pression artérielle systolique et altère les petits vaisseaux des glomérules et des tubules par action de l'angiotensine II. L'injection de la gentamicine en test préventif ou curatif chez les rats dans la présente étude a entraîné des variations non significatives du poids corporel, et une augmentation significative du poids relatif des reins en test curatif. Ces résultats sont contraires à ceux obtenus par Ezejiofor *et al.* (2016) qui n'ont noté aucune variation significative du poids corporel et des organes internes après administration de la gentamicine

pendant 10 jours chez le rat. La baisse du poids corporel observée pourrait être due à une croissance anormale résultant de la baisse de la prise alimentaire et hydrique (Otimenyin *et al.*, 2010). L'augmentation du poids relatif du foie et des reins observée dans cette étude pourrait traduire une réaction inflammatoire consécutive à l'administration du chlorure de mercure ou de la gentamicine. Tout stimulus anormal de ces organes déclenche une réponse inflammatoire résultant en l'augmentation de leur poids (Jayesh *et al.*, 2015). La réduction ou l'augmentation du poids des organes internes est un indicateur de la toxicité après exposition à une substance toxique (Witthawaskul *et al.*, 2003). Le traitement des animaux avec l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a été capable de réduire significativement l'augmentation ou la baisse du poids relatif du foie et des reins, et la baisse de la croissance pondérale. Ces résultats suggèrent que cet extrait serait capable de prévenir la réponse inflammatoire au niveau du foie et des reins. L'analyse phytochimique de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a révélé la présence des saponines qui ont des propriétés anti-inflammatoires (Sharma *et al.*, 2012).

Dans cette étude, il a été noté une augmentation significative de l'activité de l'ALAT, de l'ASAT et de la phosphatase alcaline (PAL), ainsi qu'une augmentation du taux sérique de la bilirubine totale, associée à une baisse significative du taux de protéines totales chez les animaux recevant uniquement le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine comparativement aux rats normaux. Les transaminases hépatiques (ALAT et ASAT) sont des enzymes importantes produites par les hépatocytes, cellules fonctionnelles du foie. Le taux de ces enzymes dans le sang est augmenté dans les conditions où les hépatocytes sont détruits (Jiang *et al.*, 2014 ; Adedeji *et al.*, 2016). Le chlorure de mercure et la gentamicine ont probablement induit la nécrose hépato-cellulaire ou la destruction des membranes des cellules hépatiques résultant au relargage de ces enzymes dans la circulation sanguine (Hsu *et al.*, 2003 ; Bashandy *et al.*, 2011 ; Adedeji *et al.*, 2016). L'augmentation significative de l'activité de la PAL et du taux de bilirubine totale chez les rats traités uniquement avec le chlorure de mercure et la gentamicine pourraient s'expliquer par une attaque hépatique qui aboutirait à une perturbation de la synthèse des sels biliaires (Bashandy *et al.*, 2011 ; Adedeji *et al.*, 2016). La réduction significative du taux de protéines totales et de l'albumine pourrait être attribuée à la baisse de la synthèse protéique hépatique reflétant la dysfonction hépatique consécutive à l'administration du chlorure de mercure (Samipillai *et al.*, 2009). Il a été observé une augmentation significative du taux de protéines totales sériques en traitement préventif et une baisse significative en traitement curatif chez le témoin négatif pendant le traitement à la gentamicine comparé au témoin normal, tandis que le taux d'albumine était significativement

élevé chez ces mêmes animaux dans les deux tests. L'augmentation significative du taux de protéines après administration de la gentamicine selon Ihab *et al* (2010) serait due à la sévérité des atteintes hépatiques, tandis que la baisse significative observée serait due aux atteintes rénales consécutives à la baisse soudaine du débit de filtration glomérulaire. L'augmentation significative du taux d'albumine dans notre étude est conforme aux résultats obtenus par Khattab (2012). Selon Doweiko et Nompleggi (1990), l'augmentation significative sanguine du taux d'albumine fait suite à une déshydratation aiguë. Les effets délétères de la L-NAME au niveau hépatique seraient attribués à l'inhibition de la production du NO, ce qui entrainerait une baisse du flux sanguin, occasionnant ainsi la formation de caillot sanguin et la production des EROs qui altèreraient le foie augmentant l'activité de l'ALAT, de l'ASAT et de la phosphatase alcaline (PAL), et le taux sérique de la bilirubine totale, et baissant le taux de protéines totales (Darley-Usmar *et al.*, 1995). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* tout comme le vérapamil, le losartan ou l'aspirine a été capable de prévenir et de corriger significativement les dommages hépatiques induits par le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine en provoquant la réduction des activités de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, la baisse du taux de bilirubine totale, ainsi que l'augmentation (ou la diminution) du taux de protéines totales et de l'albumine. Ces résultats suggèrent que cet extrait aurait des effets modulateur et protecteur des dommages hépatiques et pourrait prévenir la nécrose ou la destruction des membranes cellulaires du foie. L'administration du chlorure de mercure et de la gentamicine a significativement augmenté le taux de cholestérol total, de triglycérides, de LDL-cholestérol et l'index athérogène, et significativement baissé le taux de HDL-cholestérol en test préventif et curatif. L'injection du chlorure de mercure et de la gentamicine induit la réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la triglycéride lipase entraînant la réduction de l'oxydation des triglycérides du sérum causant son accumulation dans le sang (Mozaffarian, 2009 ; Bashandy *et al.*, 2011). Il a été reporté que les ions mercuriques pourraient induire les désordres cardiovasculaires via les altérations métaboliques, notamment l'augmentation du taux de cholestérol total et de triglycérides (Wadaan, 2009). L'augmentation du LDL-cholestérol et la baisse du HDL-cholestérol chez les rats intoxiqués au chlorure de mercure reflètent une dysfonction du métabolisme des lipoprotéines qui entrainerait une augmentation du cholestérol total et le développement de l'athérosclérose (Bashandy *et al.*, 2011). L'administration quotidienne de la L-NAME a entraîné une augmentation significative des taux sériques de cholestérol total, de triglycérides, de LDL-cholestérol et de l'index athérogène, concomitamment à une baisse significative du taux de HDL-cholestérol chez les animaux comparé aux rats normaux. Saravanakumar et Raja (2012)

ont obtenu des résultats similaires après traitement oral des rats avec la L-NAME pendant 4 semaines à la dose de 40 mg/kg. En effet, la L-NAME augmente significativement le taux sérique des acides gras libres en baissant l'activité de la carnitine palmitoyltransférase hépatique, enzyme impliquée dans l'oxydation des acides gras. Il s'en suit une hyperlipidémie. Ainsi donc, l'augmentation significative des taux sériques du cholestérol total et des triglycérides serait due à la réduction de l'oxydation des acides gras libres (Bilanda *et al.*, 2017). L'élévation significative du taux de cholestérol total observée après injection de la gentamicine pourrait être due à l'augmentation de l'activité de la  $\beta$ -hydroxymethylglutaryl CoA (HMGCoA) qui entraîne une augmentation de la synthèse du cholestérol et sa libération massive dans le sang (Mozaffarian, 2009). La baisse du taux de HDL-cholestérol pourrait être due à la baisse de l'activité du «Cholesterol Ester Transfer Protein» (CETP) qui transfère les triglycérides des VLDL-cholestérol vers les HDL-cholestérol. Ces derniers chargés en triglycérides sont rapidement hydrolysés et à cause de leur grand catabolisme, le taux de HDL-cholestérol sanguin baisse et celui des LDL-cholestérol augmente (Mozaffarian, 2009). Dans cette étude, l'extrait aqueux de *Eleusine indica* en traitement préventif et curatif a significativement amélioré le profil lipidique. Ces effets de l'extrait se sont traduits par une baisse significative du taux de cholestérol total, des triglycérides, des LDL-cholestérol et de l'index athérogène, et une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol. Ces résultats suggèrent que cet extrait contiendrait des substances capables d'interférer avec l'activité de la lipoprotéine lipase et/ou de la triglycéride lipase. Les sections de foie de rats ayant reçu le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine ont révélé une fibrose, une dilatation des sinusoides et une infiltration leucocytaire. Les rats recevant l'extrait aqueux de *Eleusine indica* ont montré une légère infiltration leucocytaire. Ces observations histopathologiques confirment les résultats des analyses biochimiques obtenus, où l'administration orale de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* chez les rats qui recevaient la gentamicine a considérablement normalisé les activités de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, ainsi que les taux de bilirubine totale, de protéines totale et d'albumine. Les études phytochimiques ont révélé la présence dans cet extrait des flavonoïdes, des phénols, des glycosides et des alcaloïdes. En effet, les glycosides et les phénols agiraient en stimulant la synthèse du gène responsable de la régénérescence cellulaire (Rajendran *et al.*, 2009). Les phénols et les alcaloïdes sont connus pour leurs activités antihyperlipémiantes. En effet, les phénols se lient au cholestérol total dans le tube digestif dans le but de prévenir leur absorption et augmenter leur élimination (Fabrizio et Delphine, 2006). Les flavonoïdes et les alcaloïdes stimulent le catabolisme hépatique des LDL-cholestérol en HDL-cholestérol et la

réduction du taux des LDL-cholestérol en faveur des HDL-cholestérol total entraînant la réduction du cholestérol (Baliga *et al.*, 2004 ; Basheeruddin *et al.*, 2009).

Il a été observé une baisse significative du taux de glucose sérique en traitement préventif chez le témoin négatif pendant le traitement à la L-NAME comparé au témoin normal. Il a été reporté des cas d'hypoglycémie lors de l'insuffisance hépatique et rénale. En effet, toute perturbation du métabolisme hépatique, de son intégrité structurelle ou de la dynamique intracellulaire peut altérer la capacité du foie à stabiliser l'homéostasie normale du glucose. Quand une telle interruption affecte le glucose hépatique, l'hypoglycémie peut survenir (Dolat *et al.*, 2015). L'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a empêché la baisse significative du glucose sérique grâce à la présence des flavonoïdes et des phénols qui ont la capacité de maintenir une valeur normale de la glycémie (Etame-Loe *et al.*, 2018).

L'injection du chlorure de mercure, de la L-NAME et de la gentamicine, dans cette étude a induit une altération des paramètres sériques de la fonction rénale en test préventif et curatif. Il a été observé une augmentation significative de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique et du taux de potassium, et une diminution significative du taux de sodium et du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les rats traités uniquement au chlorure de mercure, à la L-NAME et à la gentamicine, comparativement aux rats normaux recevant le NaCl 0,9 %. Ces résultats sont similaires à ceux de Khattab (2012), de Gado et Aldahmash (2013) et de Mahmoud *et al.* (2015) qui ont respectivement montré que le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine entraînaient une augmentation significative de ces paramètres. La créatinine dérive d'une source endogène, par destruction de la créatine musculaire et sa clairance permet une bonne estimation du taux de filtration glomérulaire (Shaheen *et al.*, 2014). L'augmentation significative de la créatinine pourrait être due à l'accumulation de la gentamicine dans les cellules du tubule proximal qui se lie au phosphatidyl inositol négativement chargé. Cette liaison cause une inhibition de la surcharge lysosomale (phospholipidose). La phospholipidose cause la nécrose tubulaire proximale (Lapkin *et al.*, 1999). L'urée est le produit final du catabolisme des composés azotés. Sa concentration est élevée lorsque le taux de filtration glomérulaire est fortement baissé lors des néphropathies. D'ailleurs, la concentration de l'urée commence à augmenter uniquement après que le parenchyme rénal soit détruit. L'accumulation de l'urée au niveau sérique pourrait résulter de l'augmentation du taux de production d'urée par rapport à sa clairance (Safa *et al.*, 2010). L'acide urique est le produit final du métabolisme des bases puriques dont la trop grande



concentration dans le sang est associée à l'altération de la fonction rénale (hyperuricémie). Les taux élevés de créatinine, d'urée et d'acide urique peuvent être utilisés comme un index du taux de filtration glomérulaire et indiquent de sévères dysfonctions au niveau rénal (Ezejiofor *et al.*, 2016). Il est bien connu que le mercure s'accumule préférentiellement dans l'épithélium rénal. Dans notre étude, l'augmentation significative de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique chez les rats recevant uniquement le chlorure de mercure serait due aux dommages tubulaires (Othman *et al.*, 2014). Les effets pathophysiologiques de l'inhibition chronique de la synthèse du NO semblent être associés à une sensibilité accrue à l'angiotensine II (Ang II). Dans le rein, l'Ang II altère la fonction rénale en provoquant l'augmentation de la résistance vasculaire rénale, l'élévation de la pression glomérulaire capillaire et la réduction du DFG. Les récepteurs de l'endothéline (ET) sur les cellules musculaires lisses et les cellules mésangiales glomérulaires participent au maintien du tonus vasculaire, de la pression artérielle ainsi qu'à l'hémodynamie rénale et au maintien du volume de filtration glomérulaire. Il a été prouvé que l'Ang II module l'expression ainsi que la production de l'ET-1 dans ces tissus. Il a été noté une baisse significative du DFG chez les témoins négatifs recevant la L-NAME comparativement aux témoins normaux. Sharkovska *et al.* (2011) a montré que le récepteur ET<sub>A</sub> induit une puissante contraction qui contribue à l'augmentation du tonus vasculaire, à la réduction du flot rénal et à la diminution du DFG. L'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* chez les rats a significativement baissée l'élévation du taux des paramètres sériques (créatinine, urée et acide urique) comparativement au rats ayant reçu uniquement le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine. Une augmentation significative du taux sérique du potassium et une baisse significative du taux de sodium ont été observées chez les animaux ayant reçu le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine comparativement aux rats normaux recevant le NaCl 0,9 %. Les reins jouent un rôle central dans la régulation hydrique et électrolytique, de ce fait, un dérèglement de la fonction rénale est responsable de l'altération de la balance hydrique et électrolytique. L'hyperkaliémie observée après injection aux rats du chlorure de mercure est reliée à l'inhibition de la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase dans le tubule collecteur et à l'acidose dans le tubule distal (Maarten *et al.*, 2009). Il a été démontré que le traitement au chlorure de mercure augmentait significativement le taux sérique de potassium et baissait celui du sodium (Al-Madani *et al.* 2009). Le chlorure de mercure induit la production des espèces réactives de l'oxygène, résultant en l'oxydation des cellules rénales, ce qui causerait une altération des membranes cellulaires qui à leur tour inactiverait la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase, causant ainsi l'entrée du calcium dans la cellule. L'augmentation soutenue du calcium intracellulaire

aboutit à la genèse des radicaux libres, qui à leur tour inhibent la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase et altère le statut antioxydant (Al-Madani *et al.* 2009 ; Othman *et al.*, 2014). La baisse significative du taux sérique de sodium après injection de la gentamicine indique l'inhabilité du rein à conserver les ions sodium et chlore. L'hémodilution serait également impliquée dans la baisse du taux sérique de sodium via une augmentation de la production endogène d'eau, tandis que la hausse sérique du taux de potassium serait due à la baisse de son excrétion aggravée par la liaison intracellulaire du potassium dans la circulation sanguine résultant de la liaison de la gentamicine à l'épithélium tubulaire (Khattab, 2012). Ainsi, la baisse significative du sodium et l'augmentation significative du potassium observées dans cette étude sont probablement dues à la génération des radicaux libres et l'inhibition de la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase après administration du chlorure de mercure. Cette étude a montré que l'injection intrapéritonéale du chlorure de mercure, de la L-NAME et de de gentamicine aux rats a significative réduit le taux de filtration glomérulaire, tel que l'indique la baisse significative du taux des protéines totales. Ces résultats sont semblables à ceux de Yang et Chen (2008), de Sharkovska *et al.* (2011) et de de Khattab (2012). Ces changements pourraient refléter la sévérité de l'insuffisance rénale, qui survient en association avec la baisse soudaine du taux de filtration glomérulaire. Le rôle préventif de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* s'est traduit dans cette étude par une augmentation significative du taux sérique de sodium et une baisse significative du taux de potassium. L'extrait aqueux de *Eleusine indica* serait capable d'améliorer les modifications du taux des électrolytes modifiés par le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine. Pendant le traitement des animaux au chlorure de mercure et à la gentamicine, il a été noté une baisse significative de l'osmolalité sanguine comparé aux rats normaux. Selon Harris et Neilson (2006), la baisse sanguine de l'osmolalité serait liée essentiellement à la variation du taux du sodium dans le milieu sanguin. L'inhibition de la synthèse du NO conduit à des changements importants du débit sanguin rénal et modifie l'excrétion du sodium et de l'eau contribuant ainsi à l'élévation de la pression artérielle (Therrien *et al.*, 2005). Chez les rats recevant uniquement le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine, il a été observé une augmentation significative urinaire du taux de créatinine et d'urée comparativement aux rats normaux. La créatinine urinaire provient uniquement de la filtration glomérulaire. Toute augmentation de la concentration de créatinine dans l'urine est due à une réabsorption d'eau (Fourcade, 2006). Dans les conditions normales, l'urée qui traverse le glomérule est réabsorbée par le tubule proximal. L'augmentation urinaire du taux d'urée indique une altération de la réabsorption tubulaire (Scherwood, 2006, Serge, 1985). Chez les néphropathiques, lorsque le tubule distal

est affecté, on assiste à une baisse de la natriurie et une augmentation de la kaliurie qui serait due à une réabsorption accrue du sodium suite à une hyperaldostéronémie (Foyet, 2014). L'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a significativement contrecarré les effets du chlorure de mercure et de la gentamicine. Ces effets pourraient être attribués à l'amélioration de la fonction de réabsorption tubulaire. L'extrait de plante en améliorant les taux du sodium et du potassium dans le sang normaliserait également l'osmolalité. Les sections de reins de rats ayant reçu le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine, ont révélé une infiltration leucocytaire et une expansion mésangiale. Les coupes de rein des rats recevant l'extrait aqueux de *Eleusine indica* ont montré une apparence histologique du rein proche de celle des rats normaux. Ceci indique que l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aurait significativement baissé les effets néfastes causés par l'administration du chlorure de mercure, de la L-NAME et de la gentamicine. Les résultats histopathologiques de cette étude ont confirmé les résultats biochimiques obtenus, où l'administration orale de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* chez les rats qui recevaient le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine, a normalisé les taux de créatinine, d'urée, d'acide urique, le DFG, le sodium, le potassium et l'osmolalité. Ceci pourrait être dû aux propriétés antioxydantes de cet extrait qui a augmenté l'apport en antioxydant, évitant ou alors minimisant les atteintes rénales par la réduction du stress oxydant (Prahalthan *et al.*, 2012).

Dans cette étude, il a été noté une augmentation significative du MDA, et une baisse significative des activités de la catalase et de la SOD, du taux de GSH et des nitrites dans le foie, le rein, le cœur et l'aorte chez les rats recevant uniquement le chlorure de mercure, la L-NAME et la gentamicine par rapport aux rats normaux, indiquant un stress oxydant. La toxicité du mercure est associée à la génération des radicaux libres aussi bien que la réduction du taux de glutathion (Oda and El-Ashmay, 2012). En fait, il peut être supposé que le stress oxydant pourrait être un des facteurs contribuant à la dysfonction organique due au mercure. L'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (EROs) a été reportée dans plusieurs études lors de l'intoxication au mercure (Othman *et al.*, 2014). Les EROs attaquent les composantes des cellules incluant les lipides membranaires et produisent les peroxydes lipidiques (LPO) (Tang *et al.*, 2006). Par conséquent, l'augmentation du MDA et la baisse de la SOD, de la catalase et de la GSH pourrait être la conséquence de l'action des EROs sur le foie, les reins, le cœur et l'aorte, causant la destruction des membranes cellulaires. Palm et Nordquist (2011) dans leurs études ont montré que l'hypertension induit un stress oxydant *in vivo* chez les rats. Nos résultats sont semblables à ceux de Mahmoud *et al.* (2015) qui ont

montré que l'administration de la L-NAME entraîne la production des EROs causant un stress oxydant. La L-NAME est connue pour augmenter la production des EROs telles que la superoxyde et le peroxyde qui entraînent une peroxydation lipidique et par ricochet un stress oxydant tissulaire en réduisant l'activité de la SOD et de la catalase rénale, ainsi que la baisse du taux de GSH. Christo *et al.* (2011) ont reporté que le NO a un rôle dans la survenue de l'insuffisance rénale car la nature libre du radical du NO pourrait contribuer aux dommages tubulaires. Le NO augmente lors des atteintes rénales à travers l'action du radical superoxyde, causant ainsi la génération du peroxyde nitrite cytotoxique qui détruirait les cellules tubulaires entraînant l'insuffisance rénale (Walker *et al.*, 2000). Selon Morsy *et al.* (2014), la gentamicine est connue pour augmenter la production EROs telles que les ions superoxyde et peroxyde qui entraînent une peroxydation lipidique et par ricochet un stress oxydant tissulaire en réduisant l'activité de la SOD et de la catalase, et le taux de GSH. L'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a significativement amélioré le taux de MDA, de GSH et de nitrites ainsi que les activités de la SOD et de la catalase. Cette amélioration serait attribuée à l'activité antioxydante des molécules bioactives contenues dans cet extrait et à leurs effets modulateurs. Cette propriété antioxydante serait liée à la présence dans cet extrait des composés tels que les flavonoïdes, les tanins, et les alcaloïdes qui ont le pouvoir de piéger les radicaux libres et de protéger les membranes cellulaires de la destruction (El-Sawi and Sleem, 2010).

Dans cette étude, en traitement préventif, il a été observé une augmentation significative de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la fréquence cardiaque (FC) chez les animaux recevant uniquement le chlorure de mercure comparativement aux rats normaux. L'association de la toxicité du mercure et l'hypertension chez l'homme est bien documentée (Salonen *et al.*, 2000). Les mineurs travaillant sur le mercure présentent une augmentation significative de la pression artérielle systolique due au stress oxydant, une baisse du système antioxydant et la peroxydation lipidique (Park *et al.* 1996). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Pederson *et al.* (2005). En effet, ces auteurs ont montré que l'intoxication au mercure était associée à l'augmentation de la pression artérielle et l'hypertension. Dans l'intoxication aiguë et chronique, le mercure se lie au groupe sulfhydryl S-adenosyl méthionine (SAM) et inactive cette enzyme, qui est un cofacteur nécessaire pour la catecholamine-0-methyl transférase (COMT), enzyme qui métabolise la norépinéphrine, l'épinéphrine et la dopamine par la méthylation, aboutissant à l'hypertension (Rissanen *et al.*, 2000). En traitement préventif, il a été noté une augmentation significative des pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) chez les animaux recevant

uniquement la L-NAME comparativement aux rats normaux. Ces résultats sont semblables à ceux de Yang et Chen (2008) qui ont montré que l'administration orale de L-NAME pendant 6 semaines aux rats entraînait une augmentation significative des PAS, PAD et PAM. En condition physiologique normale, le NO joue un rôle crucial dans le maintien de la pression artérielle. Il favorise la relaxation des fibres musculaires lisses et maintient un tonus vasculaire adéquat en s'opposant à l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et de l'endothéline-1. Le NO empêche également la prolifération des cellules du muscle lisse. Le traitement avec la L-NAME augmente la pression artérielle en plus de causer une hypertrophie importante et l'occlusion subséquente de certains petits vaisseaux. L'ischémie tissulaire qui s'ensuit provoque la paralysie des membres inférieurs et le décès rapide des animaux, dû probablement à des accidents vasculaires cérébraux (Sung *et al.*, 2013). L'inhibition de la NO-synthase par la L-NAME entraîne une élévation de la pression artérielle avec comme cible privilégiée le rein, provoquant une élévation des résistances rénales et une diminution de la filtration glomérulaire comme observée dans cette étude. L'injection intrapéritonéale de gentamicine pendant 10 jours a significativement augmenté la pression artérielle moyenne. Ce résultat est similaire à celui de Ibrahim *et al.* (1988) qui ont reporté que l'administration de la gentamicine cause une élévation de la pression artérielle via les dommages rénaux, en créant une interférence avec le système rénine-angiotensine. L'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a empêché l'augmentation significative de la pression artérielle chez les animaux traités concomitamment au chlorure de mercure, à la L-NAME et à la gentamicine. Ces résultats suggèrent que *Eleusine indica* pourrait agir sur certains mécanismes impliqués dans la genèse de l'hypertension par ces substances tels que l'inactivation de la sulfhydryl S-adenosyl méthionine (SAM), les résistances vasculaires et l'inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine. Les études phytochimiques ont révélé que l'extrait aqueux de *Eleusine indica* contiendrait des saponines, des alcaloïdes et des phénols, dont les activités antihypertensives ont été prouvées, incluant la conservation de l'intégrité de l'endothélium et de la relaxation des cellules musculaires lisses (Lúcio *et al.*, 2012).

L'utilisation des plantes médicinales comme alternative se fait de plus en plus récurrente. Bien que les plantes médicinales présentent des activités biologiques bénéfiques à l'homme, le potentiel toxique de certains composés bioactifs qu'elles contiennent n'a pas été établi (Rosidah *et al.*, 2009). D'après Bent et Ko (2004), les produits phytothérapeutiques contiennent des principes bioactifs qui ont la capacité de causer des effets indésirables. La

toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* chez le rat a été évaluée. En essai aiguë, l'administration de l'extrait aux doses respectives de 2000 et 5000 mg/kg n'a entraîné aucun signe visible de toxicité, ni de mortalité. L'extrait aqueux de *Eleusine indica* serait rangé dans la catégorie 5 du système globalement harmonisé des substances chimiques à faible toxicité (OCDE, 2001). Dans l'étude de la toxicité subchronique, l'extrait aqueux de *Eleusine indica* aux doses respectives de 100, 200 et 400 mg/kg n'a entraîné aucune mortalité durant toute la période expérimentale. L'extrait de plante n'a pas entraîné de variation significative du poids corporel des animaux traités par rapport à leurs témoins normaux respectifs. Ce résultat suggère que cet extrait n'interfererait pas avec l'appétit des animaux et n'affecterait pas la prise alimentaire. L'accroissement pondérale des animaux serait dû à une croissance normale résultant d'une bonne prise alimentaire (Otimenyin *et al.*, 2010). Les poids relatifs des organes investigués dans cette étude n'ont révélé aucune variation significative comparativement aux animaux témoins normaux. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Lakmichi *et al.* (2010) dans l'étude du profil toxicologique de l'extrait hydro-éthanolique des racines de *Corrigiola telephiifolia* (Corryophyllaceae) chez le rat.

Le système hématopoïétique est parmi les cibles les plus sensibles des toxiques, ce qui fait des affections de ce système un bon indice de toxicité d'une substance, comme l'est la diminution du poids (Adeneye *et al.*, 2006). En effet, les changements hématologiques tels que l'anémie sont souvent accompagnés d'une toxicité de la moelle osseuse (Flanagan et Dunk, 2008). Chez les mâles traités à la dose de 400 mg/kg comparativement aux animaux normaux, une augmentation significative du taux de globules rouges a été observée, ainsi qu'une augmentation significative du taux d'hémoglobine aux doses respectives de 100 et 400 mg/kg chez les mâles traités comparé aux animaux normaux. Les érythrocytes sont des cellules anucléées les plus abondantes du sang. Ils assurent le transport de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub>. L'hémoglobine est un constituant des globules rouges. La bilirubine est une substance issue de la transformation au niveau du foie des globules rouges détruits. Toute variation du taux de globules rouges engendre une anémie (lorsqu'il y a baisse) ou une polycythémie (lorsqu'il y a élévation) (Sherwood, 2006). L'extrait aqueux de *Eleusine indica* pourrait contenir des métabolites agissant sur les cellules hématopoïétiques et celles de la lignée lymphoïde en stimulant la production des globules rouges et blancs.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, les résultats de ce travail montrent que l'extrait aqueux de *Eleusine indica* en administration répétée pendant 28 jours a induit une réduction significative du taux sérique de bilirubine totale chez les mâles et les femelles traités par rapport à leurs témoins normaux respectifs. En effet, il est connu que la bilirubine est un produit de destruction des globules rouges (Marieb, 1999). Ces données suggèrent que l'extrait agirait sans causer de graves dommages des conduits biliaires (Pepato *et al.*, 2004). Dans la présente étude, l'administration de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* pendant 28 jours a entraîné par rapport aux animaux témoins normaux une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol chez les mâles et femelles traités par rapport aux témoins normaux. Ces résultats sont similaires à ceux de Adewolé et Ojewolé (2009) sur les effets protecteurs de l'extrait aqueux des feuilles de *Annona muricata* sur le profil lipidique et le stress oxydant des hépatocytes des rats diabétiques traités à la streptozotocine. En effet, dans la prévention de la maladie coronarienne, il est préférable que le bilan lipidique montre des taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-cholestérol bas, associés à un taux plus élevé de HDL cholestérol (Cerisier *et al.*, 2004). *Eleusine indica* aurait un effet bénéfique sur le profil lipidique.



**CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES**



Ce travail avait pour but d'évaluer les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites expérimentalement chez le rat.

L'administration du chlorure de mercure, de la L-NAME et de la gentamicine aux rats sains a entraîné au niveau hépatique, des modifications significatives de l'activité des transaminases et de la phosphatase alcaline, la bilirubinémie, la protéinémie, le profil lipidique et la glycémie. Les atteintes rénales étaient marquées par des altérations significatives du taux de créatinine, d'urée, d'acide urique, du débit de filtration glomérulaire, de sodium, de potassium et de l'osmolalité. Les taux de MDA, de GSH et de nitrites, et les activités de la SOD et de la catalase ont été significativement modifiés après administration de du chlorure de mercure, de la L-NAME et de la gentamicine. L'extrait aqueux de *Eleusine indica* a significativement protégé et amélioré l'activité des transaminases et de la phosphatase alcaline, le taux de bilirubine totale et la protéinémie chez les rats en traitement préventif et curatif. L'extrait a également significativement amélioré la cholestérolémie, la triglycéridémie, l'index athérogène et la glycémie. *Eleusine indica* a significativement empêché et corrigé les altérations de la fonction rénale en améliorant les taux sériques de créatinine, d'urée, d'acide urique, la filtration glomérulaire, de sodium, de potassium et l'osmolalité. L'architecture du foie et des reins des rats ayant reçu l'extrait aqueux de *Eleusine indica* a montré une architecture proche de celle des rats normaux. L'extrait de plante a significativement restauré le taux de MDA, l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase, ainsi que le taux de GSH et des nitrites. La phytochimie qualitative a mis en évidence dans cet extrait la présence des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des tanins, des glycosides cardiaques, des phénols et des sucres réducteurs. L'étude de la toxicité de cet extrait a montré en toxicité aiguë que la dose létale 50 de l'extrait serait supérieure à 5 g/kg, suggérant ainsi que cet extrait serait non toxique en prise unique.

Ce travail a montré que cet extrait pourrait être utilisé pour prévenir les atteintes hépatiques et rénales.

**En recommandations,** l'extrait aqueux de *Eleusine indica* devrait être utilisé aux doses modérées ( $\leq 200$  mg/kg) dans la prévention et/ou le traitement de l'hépatopathie et de la néphropathie due à la pollution environnementale par le chlorure de mercure, aux altérations de la fonction rénale résultant d'une diminution de la biodisponibilité du NO et à l'intoxication médicamenteuse à la gentamicine.

De nos résultats, de nouvelles orientations d'investigation sur la plante se dégagent, constituant des éléments qui feront l'objet des prochains travaux : Nous envisageons ainsi ;

-de déterminer les effets de l'extrait aqueux de *Eleusine indica* sur les paramètres de la fonction hépatique et rénale en étude de toxicité chronique ;

-de réaliser les études phytochimiques quantitatives afin de déterminer les proportions des différentes classes de composés bioactifs ;

-d'évaluer les effets de cet extrait sur la diurèse des animaux afin d'évaluer la progression de la néphrotoxicité ;

-de mettre en évidence les effets de cet extrait sur quelques marqueurs de l'inflammation au niveau hépatique et rénal.



# **ANNEXES**

## **I.1 Préparation des solutions**

### **I.1.1 Tampon Tris-HCl 50 mM pH 7,4 KCl 150 mM**

Le Tris base (1,21 g) et le KCl (2,79 g) ont respectivement été pesés et dissout dans une quantité suffisante d'eau distillée pour 250 mL. Le pH a été ajusté à 7,4 par ajout de HCl 11,8 N et le volume a été complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

### **I.1.2 Solution de NaCl 0,9 %**

Le NaCl (9 g) a été pesé et dissout dans une quantité suffisante d'eau distillée pour 1000 mL.

### **I.1.3 Solution de formol 10 % tamponné**

Le  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (6,5 g) et le  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (4 g) ont été pesés et dissouts dans 100 mL de formol 37 % et le volume est complété à 1000 mL avec de l'eau distillée.

### **I.1.4 Solution de Sérum Albumine Bovin (SAB)**

Cette solution a été préparée en dissolvant 150 mg de SAB dans une quantité suffisante d'eau distillée pour 50 mL. La solution ainsi obtenue a une concentration de 3 mg/mL.

### **I.1.5 Solution de biuret**

Le réactif de biuret a été préparé en 2 étapes à partir des solutions A et B.

- **Solution A:** 0,75 g de sulfate de cuivre hydraté ( $\text{CuSO}_4$ ,  $5\text{H}_2\text{O}$ ) et 3 g de tartrate de sodium et de potassium ont été dissouts dans une quantité suffisante d'eau distillée pour 100 mL.
- **Solution B:** 15 g de soude ont été dissouts dans une quantité suffisante d'eau distillée pour 100 mL.

Les deux solutions ont été mélangées et le volume final a été complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

### **I.1.6 Tampon carbonate (0,05 M ; pH 10,2)**

La solution de tampon carbonate a été préparée en mélangeant dans l'ordre dans un bécher 4,3 g de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3, 10 \text{ H}_2\text{O}$ ) et 4,2 g de  $\text{NaHCO}_3$ . L'ensemble a été solubilisé dans 900 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ajusté à 10,2 avec de la soude et le volume a été complété à 1000 mL.

### **I.1.7 Solution d'adrénaline (0,3 mM)**

La solution d'adrénaline a été préparée au moment de l'utilisation par dissolution de 0,006 g d'adrénaline dans 100 mL d'eau distillée.

### **I.1.8 Solution d'acide trichloroacétique (TCA) 20%**

Pour préparer cette solution, 2 g de TCA ont été dissous dans 10 mL d'eau distillée.

### **I.1.9 Solution d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67%**

Pour préparer cette solution, 0,67 g de TBA ont été dissous dans 100 mL d'eau distillée.

### **I.1.10 Tampon phosphate 0,1 M pH 7,4**

Pour préparer le tampon phosphate, 1,8 g de phosphate disodique hydraté et 4,6 g de phosphate monosodique hydraté ont successivement été dissous dans 250 mL d'eau distillée.

### **I.1.11 Solution de dichromate de potassium 5% (v/v) et acide acétique glacial**

Pour préparer le dichromate de potassium à 5%, 2,5 g de dichromate de potassium ont été dissous dans 50 mL d'eau distillée. La solution de dichromate/acide acétique a été obtenue en mélangeant 50 mL de solution de dichromate de potassium à 5 % et 150 mL d'acide acétique glacial pour faire un volume final de 200 mL.

### **I.1.12 Solution de peroxyde d'hydrogène**

Pour préparer le peroxyde d'hydrogène 50 mM, 243  $\mu\text{L}$  de peroxyde d'hydrogène 35 % ont été prélevés et dissous dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 50 mL.

### **I.1.13 Solution d'acide phosphorique à 2,5 %**

Pour préparer la solution d'acide phosphorique à 2,5 %, 2,5 mL d'acide phosphorique (100%) ont été prélevés et compléter le volume à 100 mL avec de l'eau distillée.

### **I.1.14 Naphtyléthylène diamide 0,1 % (NED 0,1%)**

Pour préparer le naphtyléthylène diamide 0,1 %, 0,1 g de naphtyléthylène diamide a été pesé et dissout dans 100 mL d'eau distillée.

### **I.1.15 Solution standard de nitrite de sodium**

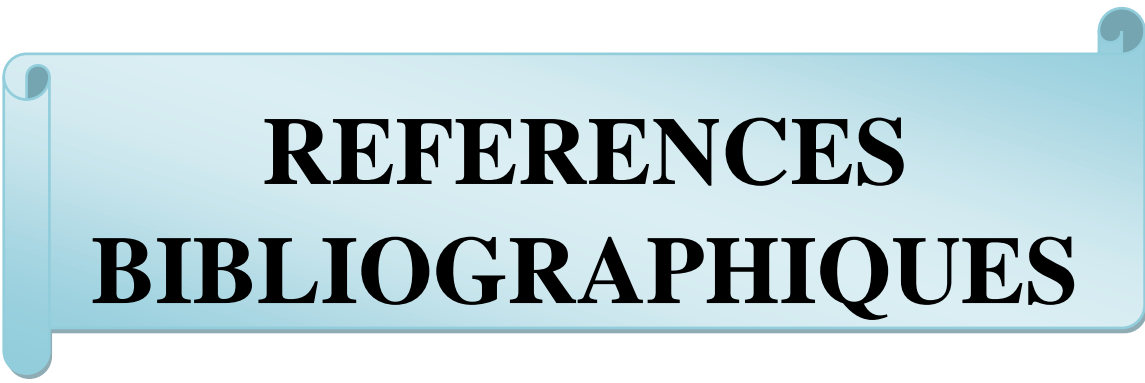
La solution standard de nitrite de sodium ( $\text{NaNO}_2$ ) a été préparée à une concentration de 1 mM, en dissolvant 0,69 g de  $\text{NaNO}_2$  dans 10 mL d'eau distillée.

### **I.1.16 Réactif d'Ellman**

Le réactif d'Ellman a été obtenu en faisant dissoudre 5 mg de réactif d'Ellman (DTNB) dans 250 mL de tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5).

### **I.1.17 Tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5)**

8,9 g de phosphate disodique hydraté ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ont été dissous dans 500 mL d'eau distillée et 6,5 g de phosphate monosodique hydraté ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ont aussi été dissous dans 500 mL d'eau distillée. A 500 mL de la solution de phosphate monosodique hydraté obtenue ont été ajoutés 200 mL de la solution de phosphate disodique, puis goutte à goutte 80 mL de la même solution jusqu'à obtention d'un volume final de 780 mL de tampon 0,1 M ; pH 6,5.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- Adedeji A. L., Adedosu O. T., Badmus J. A., Adeleke G. E., Afolayan I. R. and Olarinde I. F.** (2016). Aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa calyx* modulates gentamicin activity in rats. *Asian Pac. J. Health Sci.* 3: 178-187.
- Adeneye A. A., Ajagboma O. P., Adekele T. I. and Bello S. O.** (2006). Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous of *Musanga cecropioides* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 105: 374-379.
- Adéwole S. O. and Ojéwole J. A. O.** (2009). Protective effects of *Annona muricata* linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J. Trad. CAM* 6: 30-41.
- Adeyemi O. D., Komolafe A. O., Adéwole S. O., Martins O. E. and Kehinde A. T.** (2009). Anti-hyperglycemic activities of *Annona muricata* (linn). *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 6: 62-69.
- Al-Madani W. A., Siddiqi N. J. and Alhomida A. S.** (2009). Renal toxicity of mercuric chloride at different time intervals in rats. *Biochem. Insights* 2: 37-45.
- Alshawsh M. A., Abdulla M. A., Ismail S. and Amin Z. A.** (2011). Hepatoprotective effect of *Orthosiphon stamineus* extract on thioacetamid-induced liver cirrhosis in rats. *Evid. Based Complementary. Altern. Med.* 2011: 1-6.
- Al-Zubairi A. S., Peng C. Y., Abdul A. B., Mohan S., Abdelwahab S. I. and Elhassan M. M.** (2011). *Eleusine indica* possesses antioxidant, antibacterial and cytotoxic properties. *Evid. Based Complementary. Altern. Med.* 2012: 1-6.
- Asrami S. K., Devarbhavi H., Eaton J. and Kamat P. S.** (2019). Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol* 70: 151-171.
- Avontuur J. A. M., Buijk S. L. C. E. and Bruining H. A.** (1998). Distribution and metabolism of N<sup>G</sup>-nitro-arginine methyl ester in patients with septic shock. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54: 627-631.
- Ayoola G. A., Coker H., Adesegun S. A., Adepoju-Bello A. A., Obaweya K., Ezennia E. C. and Atangbayila T.** (2008). Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in southwestern Nigeria. *Trop. J. Pharm. Res.* 7: 1019–1024.
- Azevedo B. F., Furieri B. L. and Vassalo D. V.** (2012). Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. *J. Biomed. Biotech.* 2012: 1-11.
- Baliga M. S., Jagentia G. C., Ullo J. N., Baliga M. P., Venkatesh P., Reddy R., Baliga B. S., Devi S., Raju S. K., Veeresh V., Reddy T. K. and Biary B.** (2004). Safety of



Hydroalcoholic extract of saphthaparn (*Alstonia scholaris*) in mice and rats. *Toxicology* 151: 317-326.

**Baltazar M. T., Dinis-Oliveira R. J., Duarte J. A., Bastos M. L. and Carvalho F.** (2011). Antioxidant properties and associated mechanisms of salicylates. *Curr. Med. Chem.* 18: 3252-3264.

**Bashandy S. A., Alhazza I. M., El-Desoky G. E. and Al-Othman Z. A.** (2011). Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5: 175-182.

**Basheeruddin A. S. M., Kapoor M. S. and Saifulla K.** (2009). Effect of methanolic extracts of *Tylophora indica* L. leaves on lipid profile in rats. *J. Pharm. Res.* 8: 56-60.

**Bechmann L. P., Hannivoort R. A., Gerken G., Hotamisligil G. S., Trauer M. and Canbay A.** (2012). The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J. Hepatol* 56: 952-964.

**Bent S. and Ko R.** (2004). Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am. J. Med.* 116: 478-485.

**Bilanda D. C., Dzeufiet P. D. D., Kouakep L., Aboubakar B. F. O., Tedong L., Kamtchouing P. and Dimo T.** (2017). *Bidens pilosa* ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complement. Altern. Med.* 17: 479-486.

**Bouldjadj R.** (2009). Etude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé de *Artelisia herba alba* Asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Mémoire de magistère. Université Mentouri constantine: 111p.

**Brenner D. A., Waterboer T., Choi S. K. et al.** (2000). New aspects of hepatic fibrosis. *J. Hepatol.* 32: 32-38.

**Burk R. F.** (2002). Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr. Clin. Care* 5: 47-49.

**Cantin P. A.** (1999). Oxidant and antioxidants in lung injury. In: lam and other diseases characterized by Smooth Muscle Proliferation. Moss J. New York: Dekker: 519-531.

**Cerisier A., Tostain J. et Rosi D.** (2004). Androgène et système cardiovasculaire. *Prog. Urol.* 14: 734-743.

**Christo J. S., Rodrigues A. M., Mouro M. G, Cenedeze M. A., Simoes M. J, Schor N. et al.** (2011). Nitric oxide (NO) is associated with gentamicin (GENTA) nephrotoxicity and the renal function recovery after suspension of gentamicin treatment in rats. *Nitric Oxide* 24: 77-83.

**Cockroft D. W. and Gault M. H.** (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 16: 31-41.

- Comhair S. and Erzururum S.** (2002). Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am. J. Physiol. Lung cell Mol. Physiol.* 283: 246-255.
- Daniel C.** (2019). The many vital functions of the liver. *Hepatitis*: 5 p.
- Darley-Umar V., Wiseman H. and Halliwell B.** (1995). Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Letters* 369: 131-135.
- De Melo G. O., Muzitano M. F., Legora-Machado A., Almeida T. A., De Oliveira D. B. et al.** (2005). C-glycosylflavones from the aerial parts of *Eleusine indica* inhibit LPS-induced mouse lung inflammation. *Planta. Med.* 71: 362-363.
- Delattre J., Beaudoux J. L. et Bonnefont-Rousselot** (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Ed Lavoisier TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris p 14, 93 et 94.
- Dolat S., Hamid N. A. M., Tariq Z. S. and Syed Z. A. S.** (2015). Hypoglycemia: patients with liver cirrhosis. *Professional Med. J.* 22: 408-413.
- Doweiko J. P. and Nompleggi D. J.** (1990). The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 15: 476-483.
- Dubé C. M., Ravizza T. and Hamamura M.** (2010). Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures mechanisms and biomarkers. *J. Neurosci.* 30: 7484-7494.
- Dupas J., Ferey A., Goanvec C., Guernec A., Samson N., Bougaran P., Guerrero F. and Mansouratie T.** (2007). Metabolic syndrome and hypertension resulting from fructose enriched diet in Wistar rats. *Biomed. Res. Int.* 2017: 2494-2500.
- Ellman G. L.** (1959). Tissue sulfhydryl group. *Arch. Biomed. Biophysics* 82: 70-77.
- El-Sawi S. A. and Sleem A. A.** (2010). Flavonoids and hepatoprotective activity of leaves of *Senna surattensis* (burm.f.) in CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in rats. *Aust. J. Basic. Appl. Sci.* 4: 1326-1334.
- Etame-Loe G., Okalla E. C., Ngaba G. P., Ekossono N., Pouka K. C., Ngene J. P., Ngoule C. C., Yinyang J., Tankeu S. E. et Dibong S. D.** (2018). Evaluation des activités hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes des extraits combinés au vin de palme des écorces du tronc de *Musanga cecropioides* et des fruits de *Combretum micranthum* chez les rats de la souche albinos Wistar. *J. Appl. Biosci.* 126: 12717-12723.
- Ezejiolor A. N., Udowelle N. A. and Orisakwe O. E.** (2016). Nephroprotective and antioxidant effect of aqueous leaf extract of *Costus afer* Ker gawl on cyclosporin-a (Csa) induced nephrotoxicity. *Clin. Phytoscience.* 2: 1-7.

- Fabrizio A. and Delphine J.** (2006). Role of liver in metabolism of lipoproteins. *Hépatogastroenterolgy*. 13: 185-190.
- Falcy M., Jargot D., La Rocca B., Pillière F., Robert S., Serre P. et Simonnard A.** (2014). Mercure et composés minéraux. Institut National de Recherche et de Sécurité: 14 p.
- Favier A.** (2003). Interêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique* 7: 108-115.
- Flanagan R. J. and Dunk L.** (2008). Hematological toxicity of drug used psychiatry. *Hum. Psychopharmacology*. 23: 282-299.
- Fourcade J.** (2006). Insuffisance rénale aiguë. Faculté de médecine. Montpellier-Nîmes. Module integer C-Néphrologie: 25 p.
- Foyet A. F.** (2014). Evaluation des effets antinéphropathiques de l'extrait de *Kalanchoe crenata* (Crassulacaea) sur la néphropathie induite chez les rats par le diabète par administration de la streptozotocine et celle induite par l'adriamycine. Memory of thesis. University of Yaounde 1, Cameroon: 144 p.
- Friedewald W. T., Levy R. I. and Fredrickson D. S.** (1972). Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18: 499-502.
- Gado A. M. and Aldahmash B. A.** (2013). Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Des. Devel. Ther.* 7: 1245-1252.
- Ganong F. M.** (1986). Physiologie médicale. 3<sup>e</sup> Ed. Masson. Paris: pp 52-609.
- Gornall A. G., Bradwill C. J. and David M. M.** (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.* 77: 167-182.
- Goudable J. et Favier A.** (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr. Clin. Métab.* 11: 115-120.
- Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J., Skippir P. L., Wishnok J. S. and Tannenbaum S. R.** (1982). Analysis of nitrate, nitrite and] nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 126: 131-138.
- Guénard H., Bioulac B., Boisseau M., Boudon C. et Guénard H.** (2001). Physiologie humaine. 3<sup>e</sup> Ed. Rueil-Malmaison. France: 606 p.
- Guntupalli M., Mohana R., Chandana V., Palpu P. and Shirwaikar A.** (2006). Hepatoprotective effects of rubiadin, a major constituent of *Rubia cordifolia* Linn. *J. Ethnopharmacol.* 106: 484-490.
- Guyton A. C. and Hall J. E.** (2006). Textbook of medical physiology. 11<sup>th</sup> Ed. Elsevier. USA: 1150 p.

- Haleem N. Y. A., El-Aasar H. M., Zaki S. M., Sabry S. M. and El-Zainy A. W.** (2012). Concomitant protective and therapeutic role of verapamil in chronic mercury induced nephrotoxicity in the adult rat: histological, morphometric and ultrastructural study. *Med. Sci.* 11: 199-209.
- Hall M. E., do Carmo J. M., da Silva A. A., Juncos L. A., Wang Z. and Hall J. E.** (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.* 7: 75-88.
- Hao C. M. and Breyer M. D.** (2007). Roles of lipid mediators in kidney injury. *Semin. Nephrol.* 27: 338-351.
- Harris R. C and Neilson E. G.** (2006). Toward a unified theory of renal progression. *Ann. Rev. Med.* 57: 365-380.
- Hsu T. L., Chiang Y., Wang W. K., Chao P. T., Bao J. G. and Wang Y. Y.** (2003). Pulse analysis as a possible realtime biomarker complementary to SGPT and SGOT for monitoring acute hepatotoxicity. *Toxicol. Mech. Methods* 13: 181-186.
- Ibrahim C., Stahlmann R., Merker H. J. and Neubert D.** (1988). Hypertension and nephrotoxic lesions in rats one year after prenatal exposure to gentamicin. *Arch. Toxicol.* 62: 274-284.
- Ihab T. A., Gamal A. E. and Ashraf T.** (2010). Green tea ameliorates renal oxidative damage induced by gentamicin in rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 23: 21-28.
- Iqbal M. and Gnanara C.** (2012). *Eleusine indica* Linn. possesses antioxidant activity and precludes carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-mediated oxidative hepatic damage in rats. *Environ. Health. Prev. Med.* 17: 307-315.
- Jayesh B. D., Deepavali R. T., Snehal N. M. and Archana R. J.** (2015). *Carissa carandas* Linn. fruit extract ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via attenuation of oxidative stress. *J. Acute Dis.* 1: 135-140.
- Jiang Y., Gu L., Zhang R., Zhang Y., Zhang L., Ju P., Ma B., Kexia Zhang, Bi K. and Chen X.** (2014). Evaluation of the indicative roles of seven potential biomarkers on hepatonephrotoxicity induced by Genkwa Flos. *J. Ethnopharmacol.* 158: 317-324.
- Karthikeyan S., Gobianand K., Pradeep K., Mohan C. V. and Balasubramanian M. P.** (2006). Biochemical changes in serum, lung, heart and spleen tissues of mice exposed to sub-acute toxic inhalation of mosquito repellent mat vapour. *J. Environ. Biol.* 27: 355-358.
- Keaney J. F., Schwaery G. T., Xu A., Nicolosi R. J., Loscalzo J., Foxall T. L. and Vita J. A.** (1994). 17  $\beta$ -oestradiol preserves endothelium vasodilator function and limits low density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 89: 2251-2259.

- Khattab H. A. H.** (2012). Effect of Morin against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Young Male Rats. *Egypt. J. Hosp.Med.* 49: 705-717.
- Kopincová J., Púžserova A. and Bernátova I.** (2012). L-NAME in the cardiovascular system-nitric oxide synthase activator? *Pharmacol. Reports* 64: 511-520.
- Ladizinski B., Mistry N. and Kundu R. V.** (2011). Widespread use of toxic skin lightening compounds: medical and psychosocial aspects. *Dermatol. Clin.* 29: 111-123.
- Lakmichi H., Bakhtaoui F. Z., Gachi C. A., Ezoubeiri A., El jahiri Y., El mansouri A., Zrara I. and Loutfi K.** (2010). Toxicity profile of the aqueous ethanol root extract of *Corrigiola telephiifolia* pourr. (Caryophyllaceae) in rodents. *Evid. Based. Complementary. Altern. Med.*11: 1-10.
- Lapierre P. et Alvarez F.** (2007). Le foie: un organe du système immunitaire? *Med. Sci.* 23: 985-990.
- Lans C. A.** (2006). Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 2: 1-45.
- Lapkin R., Bowman R. and Kaloyanides G. E** (1999). Effets of gentamicin on p-aminohippurate metabolism and transport in rat kidney slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 5: 201-233.
- Lindau-Sehpard B. and Shaffer J.** (1993). Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. *Free Radic. Biol. Med.* 15: 581-588.
- Lu F. C.** (1992). Toxicologie: données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Masson. Paris: 158p.
- Lúcio R. L., Viviane G. P., Flávia M. C., Aloa M. S., Celso C. N., Geovanni D. C., Adelina M. R., Maria G. L. and Maria A. R.** (2012). The effect of saponins from *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke on the renal Na<sup>+</sup> pumps' activities and urinary excretion of natriuretic peptides. *BMC Complement. Altern. Med.* 12: 1-7.
- Maarten N., Kuypers D. R. J. and Minnie S.** (2009). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 481-508.
- Mahmoud M. F., Zakaria S. and Fahmy A.** (2015). Can chronic nitric oxide inhibition improve liver and renal dysfunction in bile duct ligated rats? *Adv. Pharmacol. Sci.* 2015: 1-8.
- Mansoud A.** (2018). Oxidative stress and free radicals in liver and kidneys diseases ; an updated short review. *J. Nephropathol.* 7: 127-131.

- Mansour A.** (2014). Insuffisance rénale aiguë. Mémoire du diplôme de docteur en médecine. Université Abou Bekr Belkaid. Faculté de médecine: 130 p.
- Marieb E. N.** (1999). Anatomie et physiologie humaine. Holyoke community college. Emeritus: 1194 p.
- Mehta R. L., Pascual M. T., Soroko S. et al.** (2004). Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 66: 1613-1621.
- Misra F. and Fridovich** (1972). Determination of the level of superoxide dismutase in whole blood. Yale University Press New Haven: 101-109.
- Morah F. N. I. and Otuk M.E.** ( 2015). Antimicrobial and anthelmintic activity of *Eleusine indica*. *Acta Sci. Intell.* 1: 28-32.
- Morsy M. A., Ibrahim S. A., Amin E. F., Kamel M. Y., Rifaai R. A. and Hassan M. K.** (2014). Sildenafil ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: role of iNOS and eNOS. *J. Toxicol.* 2014: 1-8.
- Moul El Bab H.** (2009). L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Mémoire de thèse. Université Mohammed V de Rabat, Maroc: 122 p. University of Yaounde 1, Cameroon: 144 p.
- Mozaffarian D.** (2009). Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: Current evidence and unanswered questions. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6: 1894-1916.
- Neuzil J. and Stocker R.** (1993). Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin. *FEBS Lett.* 331: 281-284.
- Ngueguim T. F., Mbatchou A., Donfack J. H., Dzeufiet D. P. D., Gounoué K. R., Djouwong N. C., Kamtchouing P. and Dimo T.** (2016). *Dichrocephala integrifolia* (Linn F.) O. (Asteraceae) leaves aqueous extract prevents ethanol-induced liver damage in rats. *Pharmacologia* 7: 337-343.
- Nguyen T. Q .H.** (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. Université de Toulouse. Thèse: 128 p.
- Nkoyock E. G., Yongsi N. B. H., Ndié J. et Ateba A. P. E.** (2016). Étude rétrospective des atteintes rénales toxiques médicamenteuses au Centre Hospitalier Universitaire de Yaoundé (2009-2014). *Eur. Sci. J.* 12: 1-13.
- Noureddine B. et Dagmar K.** (2011). Fiches Techniques: enzymes hépatiques. Centre suisse de contrôle de qualité ; pp 1-2.

- OCDE** (2001). Toxicité orale aiguë-Méthode de la dose prédéterminée. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques 1: pp 1-15.
- OCDE** (2008). Etude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques 1: pp 1-14.
- OCDE** (2018). Etudes de toxicité chronique. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques: pp 1-18.
- Oda S. S. and El-Ashmawy I. M.** (2012). Protective effect of silymarine on mercury-induced acute nephron-hepatotoxicity in rats. *Glob. Vet.* 9: 376-383.
- OMS** (2002). Research guideline, for evolving the safety and efficacy of herbal medicines. RS/92/CE/15. Philippines: 38 pp.
- Othman M. S., Safwat G., Aboulkhair M. and Moneim A. E. A** (2014). The potential effect of berberine in mercury-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *Food Chem. Toxicol.* 69: 175-181.
- Otimenyin S. O., Kolawolé J. A. and Nwosu M.** (2010). Pharmacological basis for the continual use of the root of *Senna siamea*. *Trad. Med. Int. J. Phar. Biosci.* 1: 1-9.
- Palm F. and Nordquist L.** (2011). Renal oxidative stress, oxygenation, and hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301: 1229-1241.
- Park B. H., Rho H. W., Park J. W., Choo C. G., Kim J. S., Chung H. T. and Kim H. R.** (1996). Protective mechanism of glucose against alloxan-induced pancreatic  $\beta$ -cell damage. *Bio. Biophys. Res. Commun.* 210: 1-6.
- Pederson E. B., Jørgensen M. E., Pedersen M. B., Siggaard C., Sørensen T. B. et al.** (2005) Relationship between mercury in blood and 24-h ambulatory blood pressure in Greenlanders and Danes. *Am. J. Hypertens.* 18: 612-618.
- Pepato M. T., Vendramini R. C. and Brunetti I. L.** (2004). Evaluation of toxicity after one month treatment with *Bauhinia forticata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement. Altern. Med.* 4: 1-7.
- PNUE** (2008). Produits et déchets contenant du mercure. Division technologie, industrie et économie. Service des substances chimiques.
- Powell S. R.** (2000). The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 130: 1447-1454.
- Prahalathan P., Kumar S. and Raja B.** (2012). Effect of morin, a flavonoid against DOCA-salt hypertensive rats: a dose dependent study. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2: 443-448.
- Pramyothin P., Chirdchupunsare H., Rungsipipat A. and Chaichantipyuth C.** (2005). Hepatoprotective activity of *Thunbergia laurifolia* Linn extract in rats treated with ethanol: *in vitro* and *in vivo* studies. *J. Ethnopharmacol.* 102: 408-411.

**Protzer U., Maini M. K. and Kandle P. A.** (2012). Living in the liver hepatic infections. *Reviews* 12: 1-13.

**Rajendran R., Hemalatha S., Akasakalai K., Madkukrishra C. H., Sohil B. and Sundaram R. M.** (2009). Hepatoprotective activity of *Mimosa pudica* leaves against carbon tetrachloride induced toxicity. *J. Nat. Prod.* 2: 116-122.

**Randjelovic P., Veljkovic S., Stojiljkovic N., Jankovic-Velickovic L., Sokolovic D., Stoilkovic M. and Ilic I.** (2011) . Salicylic Acid Attenuates Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Sci. World J.* 6: 1-7.

**Ravi K., Ramachandran B. and Subramanian S.** (2004). Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sci.* 75: 2717-2731.

**Rigalleau V., Combe C. and Blanchetier V.** (1997). Low protein diet in uremia : effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int.* 51: 1222-1227.

**Rissanen T., Voutilainen S., Nyyssonen K., Lakka T. A. and Salonen J. T.** (2000) Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 102: 2677-2679.

**Rosidah Y. M. F., Sadikun A., Ahmad M., Akowuah G. A. et Asamawi M. Z.** (2009). Evaluation de la toxicité de l'extrait standardize de methanol *Procumbens gynura*. *J. Ethnopharmacol.* 123: 244-249.

**Rouas C** (2010). Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxication *in vivo* et *in vitro*. Faculté de pharmacie de chateney-Malabry. Université de Paris XI. Thèse de doctorat : 444 p.

**Safa J., Argani H., Bastani B., Nezami N., Ardebili B. R., Ghorbanihaghjo A., Kalagheichi H., Amirfirouzi A., Mesgari M. and Rad J. S.** (2010). Protective effect of grape seed extract on gentamicin induced acute kidney injury. *Iran. J. Kidney Dis.* 4: 285-291.

**Sagnia B., Fedeli D., Casetti R., Montesano C., Falcioni G. and Colizzi V.** (2014). Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Cassia alata*, *Eleusine indica*, *Eremomastax speciosa*, *Carica papaya* and *Polyscias fulva* medicinal plants collected in Cameroon. *Plos one* 9: 103-113.

**Salonen J. T., Seppänen K., Lakka T. A., Salonen R. and Kaplan G. A.** (2000) Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 148: 265-273.



- Samipillai S. S., Elangomathavan S. R. R. and Jagadeesan G.** (2009). Effect of taurine and glutathione on mercury toxicity in liver tissue of rats. *Recent Res. Sci. Technol.* 1: 243-249.
- Saravanakumar and Raja** (2012). Effect of veratric acid on the cardiovascular risk of L-NAME-induced hypertensive rats. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 5: 553-562.
- Serge B.** (1985). Biochimie clinique. Instruments et techniques de laboratoire. Diagnostics Medico-Chirurgicaux. 3<sup>e</sup> Ed. Maloine. France: pp132-133.
- Shaheen U., Manzoor Z., Khaliq T., Kanwal A., Muhammad F., Javed H. I., Munawar S. H. and Haq M. I.** (2014). Evaluation of Nephroprotective Effects of *Foeniculum vulgare* Mill, *Solanum Nigrum* Linn and their Mixture against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Albino Rabbits. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 25: 1-9.
- Sharkovska, Kalk P., Von Websky K., Relle K., Pfab T., Alter M., Fischer Y. and Hocher B.** (2011). Renoprotective Effects of Combined Endothelin-Converting Enzyme/Neutral Endopeptidase Inhibitor SLV338 in Acute and Chronic Experimental Renal Damage YULIYA. *Clin. Lab.* 57: 507-515.
- Sharma V., Verma R. B. and Sharma S.** (2012). Preliminary evaluation of the hepatic protection by pharmacological properties of the aqueous extract of *Asparagus racemosus* in lead loaded swiss albino mice. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4: 55-62.
- Sherwood L.** (2006). Physiologie Humaine. 2<sup>e</sup> Ed. De Boek Université. USA: pp 241-242.
- Shin J. W., Seol I. G. and Son C. G.** (2010). Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development. *J. Korean Orient. Med.* 31: 1-7.
- Silbernagl S. et Lang F.** (2000). Atlas de poche de physiopathologie. 1<sup>e</sup> Ed. Flammarion. Paris: 415 p.
- Sinha K. A.** (1972). Colorimetric assay of catalase. *Anal. Biochem.* 47: 389-394.
- Sofowora A.** (1993). Medicinal plants and traditional medicine Africa 2<sup>nd</sup> Ed. Polygraphic Venture Ltd. Ibadan, Nigeria: pp 207-209.
- Song Z., Deaciuc I., Song M., Lee D. Y. W., Liu Y., Ji X. and McClain** (2014). Silimarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30: 407-413.
- Stamler J. S. and Slivka A.** (1996). Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr. Rev.* 54: 1-30.
- Stikel F. and Schuppenn D.** (2007). Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Dig. liver Dis.* 39: 293-304.

- Sung J. H., Jo Y. S., Kim S. J., Ryu J. S., Kim M. C., Ko H. J. and Sim S. S.** (2013). Effects of lutein on L-NAME-induced hypertensive rats. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 17: 339-345.
- Tang L. Q., Wei W., Chen L. M. and Liu S.** (2006). Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. *J. Ethnopharmacol.* 108: 109-115.
- Thariat J., Vendrely B., Roca S., Ravaud A., Bay J. O., Lacout A., Marcy P. Y., Thyss A. et Besancenot J. F.** (2012). Syndromes paranéoplasiques à expression rénale et atteintes rénales des cancers. *Bull. Cancer* 99: 263-75.
- Therrien F., Robitaille G., D'Amours M., Agharazii M., Lebel M and Larivière R.** (2005). Nitric oxide synthesis inhibition in harlan sprague-dawley rats : a model of malignant hypertension. Department of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada: 68 p.
- Uchino S., Kellum J. A. and Bellomo R.** (2005). Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818.
- Van Viet B. N., Chage L. L., Vladan L. A., Schnyder-Candrian S. and Montani J. P.** (2000). Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 44: 361-373.
- Wadaan M. A. M** (2009). Effect of mercury exposure on blood chemistry and liver histopathology of male rats. *J. Pharmacol. Toxicol.* 4: 126-131.
- Walker L. M., Walker P. D., Imam S. Z., Ali S. F. and Mayeux P. R.** (2000). Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N6-(1-iminoethyl)lysine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 417-422.
- Walker L. M., Walker P. D., Imam S. Z., Ali S. F. and Mayeux P. R** (2000). Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N6-(1-iminoethyl)lysine). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 417-422.
- Wilbur K. M., Bernhein F. and Shapiro O. W.** (1949). Determination of lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 24: 3959-3964.
- Wittekind C.** (1995). Prognostic factors in liver tumors. *Verh. Detsch. Ges. Pathol.* 79: 109-115.
- Witthawaskul P., Ampai P., Kanjanapothi D. and Taesothikul N.** (2003). Acute and subacute toxicities of the saponin mixture isolated from *Schejlera leucantha* viguier. *J. Ethnopharmacol.* 89: 115-121.

**World Health Organization (WHO)** (2002). Traditional medicine strategy 2002-2005. Geneva: p.

**Xiangchun S., Yuping T., Ruihui Y., Li Y., Taihui F. and Jin-ao D.** (2009). The protective effect of *Zizyphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *J. Ethnopharmacol.* 122: 555-560.

**Yang H. Y. and Chen Y. R.** (2008). Renoprotective Effects of Soy Protein Hydrolysates in N-Nitro-L-Arginine Methyl Ester Hydrochloride–Induced Hypertensive Rats. *Hypertens. Res.* 31: 1477-1483.

**Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M. and Pysopoulos N.** (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 4: 134-142.

**Youmbissi T. J, Djoumessi S., Nouedoui C., Ndo P. et Meli J.** (2001). Profil lipidique d'un groupe d'hypertendus camerounais noirs africains. *Med. Afr. Noire* 48: 1-10.

