République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BOUSSAID Nassira

BOUNOUAR Yassmine

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Pharmacotoxicologie

THÈME

Evaluation de l'effet protecteur de la gomme arabique contre la toxicité induite par l'Azithromycine chez le rat.

Soutenu le /18 / 06 / 2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente	**Benhamimed Elattafia**	**MCA**	**U. Mostaganem**
Encadrante	**Chenini-Bendiab Hadjer**	**MCB**	**U. Mostaganem**
Examinatrice	**Douichene Salima**	**MCA**	**U. Mostaganem**

L'étude a été réalisée au sein du laboratoire « **Pharmacognosie & Api-Phytothérapie** » de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds, tout d'abord au Seigneur des Mondes, Allah le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la santé, la force, le courage et surtout la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadrante, **Dr CHENINI-BENDIAB Hadjer**, pour son soutien constant, son aide précieuse et son excellent encadrement tout au long de la réalisation de ce travail. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour son expertise étendue, sa compétence scientifique et son dévouement permanent, ainsi que pour sa gentillesse et sa bienveillance. Nous lui affirmons notre plus haute estime et notre sincère reconnaissance pour l'assistance et les conseils avisés qu'elle nous a prodigués durant toute cette période.

Nous tenons également à exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur le **Pr DJEBLI Noureddine**, professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem et directeur de la spécialité pharmacotoxicologie. Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance d'avoir mis à notre disposition le laboratoire de recherche « Pharmacognosie et Apy-phytothérapie » et de nous avoir offert un encadrement scientifique de qualité.

Nous adressons nos remerciements respectueux aux membres du jury : Nous tenons à remercier Madame **BENHAMIMESD Elattafia** pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant ce jury. Nous remercions **Dr DOUICHENE Salima** de son acceptation à faire partie du jury en qualité d'examinatrice, ainsi que pour le temps qu'elle a consacré à l'évaluation de ce travail.

Nous tenons à remercier très chaleureusement **Dr MOSTEFA Nadjet** pour son aide précieuse et ses conseils bienveillants qui ont contribué à l'avancement de ce mémoire.

Nos remerciements vont également à Madame l'ingénieure de laboratoire **MEDJAHED Wahiba**, du laboratoire « Pharmacognosie et Apy-phytothérapie », pour son accueil bienveillant, sa disponibilité permanente et les conditions de travail favorables qu'elle nous a offertes.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble de nos enseignants de la spécialité pharmacotoxicologie pour leur formation de qualité et les connaissances qu'ils nous ont transmises au cours de notre parcours universitaire.

DÉDICACE

Je dédie ce travail à **mes chers parents,** la lumière qui a illuminé mon chemin dans les moments les plus sombres. Merci pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux, votre patience infinie et votre soutien constant. Vous êtes ma plus grande fierté et ma plus belle force.

À mes frères et mes quatre sœurs, mes piliers et ma force. Merci pour votre dévouement constant tout au long de mon parcours académique. Votre humour contagieux, votre présence réconfortante et vos encouragements ont été la source de ma joie et de mon bonheur. Vous êtes ma fierté et ma joie.

À tous les membres de ma famille bien-aimée, merci de m'avoir entourée d'amour et de tendresse.

À mes neveux et nièces, petites étoiles de ma famille, merci d'être les couleurs de ma vie et le sel de mon bonheur. Vos sourires innocents et vos rires doux m'ont redonné l'espoir et l'optimisme dans les moments les plus difficiles de mes études. Vous êtes mon motif de persévérer dans ce parcours avec détermination et volonté.

À ma chère camarade **Yassamine**, ma partenaire de confiance, merci pour ta contribution essentielle à cette réussite.

Et à **mes amies proches**, qui m'ont écoutée, conseillée et soutenue dans ma démarche, merci pour votre confiance en moi et de partager avec moi ce beau voyage.

Et enfin, merci à tous ceux qui m'aiment et croient en moi, et à tous ceux qui ont été à mes côtés et m'ont soutenue dans mon parcours vers la réalisation de mes rêves.

Nassira

DÉDICACE

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Louanges à Allah, paix et bénédictions sur Son Messager... C'est avec une profonde gratitude que je dédie ce humble travail :

À mes chers parents, les fondations de ma vie et le cœur palpitant de chacun de mes pas. C'est à vous que je dois ce que je suis, et grâce à vos sacrifices et votre immense tendresse, je me tiens ici aujourd'hui.

À mes deux frères et mes deux sœurs, qui forment le bouclier de ma vie et ma source d'énergie. Merci pour votre affection et votre soutien inébranlable.

À mon cher neveu, mon petit garçon et le premier né de mon cœur, et à ma tendre nièce, dont les sourires candides chassent mes moments de lassitude. Vous êtes la plus douce mélodie de notre foyer.

À ma merveilleuse collègue Nassira, pour le partage quotidien, l'entraide professionnelle et la sincérité d'une amitié née au travail.

À mes amies fidèles, et à quiconque a semé un mot d'encouragement sur mon chemin. Ma reconnaissance vous est éternellement acquise.

Enfin, merci à tous ceux qui m'ont soutenue par leur amour et leurs prières, et à ceux qui ont cru en moi pour que ce rêve devienne réalité

Yassamine

Résumé

Le stress oxydatif, constitue un facteur pathogène majeur impliqué dans l'initiation et la progression de nombreuses toxicités hépatiques, rénales et neurologiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer pour la première fois, l'effet hépato/néphroprotecteur d'un extrait hydroéthanolique de la gomme arabique (Acacia) originaire d'Algérie contre le stress oxydatif induit par l'azithromycine chez le rat Wistar. Le protocole expérimental s'est déroulé sur 33 jours, avec une administration quotidienne de l'antibiotique et des traitements par gavage gastrique. Cinq groupes (n=5) ont était répertoriés en un groupe témoin recevant de l'eau distillée (T), et quatre groupes ayant reçu l'azithromycine à 30 mg/kg, dont un groupe modèle de la toxicité (AZT) non traité, deux autres traités par l'extrait de la gomme arabique à 100 et 200 mg/kg (Azt-GAD1 et Azt-GAD2 respectivement), et un groupe traité avec l'acide ascorbique à 50 mg/kg (Azt-ATD) comme référence antioxydante.. L'évaluation du potentiel antioxydant a été réalisée par analyses biochimiques des marqueurs hépatiques (TGO, TGP, PAL) et rénaux (urée, créatinine), révélant ainsi des améliorations significatives particulièrement au niveau de la PAL chez les groupes traités par la gomme arabique. L'étude histologique du tissu hépatique a révélé une réduction des signes de la stéatose et de la cholestase en particulier chez le groupe Azt-GAD2. Quant au tissu rénal, il a manifesté un rétablissement de l'architecture glomérulaire et tubulaire avec une diminution de la fibrose interstitielle chez le même groupe. Cela confirme les bénéfices biochimiques observés de manière dose-dépendante. Au niveau du tissu cérébral, aucune modification histologique notable n'a été observée entre les différents groupes, suggérant l'absence d'effet neuroprotecteur significatif dans les conditions expérimentales de cette étude. Ces résultats suggèrent que l'extrait hydroéthanolique de la gomme arabique, d'origine Algérienne de la région de Béchar, possède éventuellement des propriétés antioxydantes prometteuses, pouvant constituer une base thérapeutique pour la prévention et le traitement des affections liées au stress oxydatif.

Mots-clés : gomme arabique, stress oxydatif, hépato-protection, néphro-protection, marqueurs biochimiques, histologie, *in vivo*.

Abstract

Oxidative stress constitutes a major pathogenic factor involved in the initiation and progression of numerous hepatic, renal, and neurological toxicities. The objective of this study is to evaluate for the first time, the hepato/nephroprotective effect of a hydroethanolic extract of arabic gum (Acacia) originating from Algeria against oxidative stress induced by azithromycin in Wistar rats. The experimental protocol took place over 33 days, with a daily administration of the antibiotic and treatments by gastric gavage. Five groups (n=5) were classified into a control group receiving distilled water (T), and four groups having received azithromycin at 30 mg/kg, including an untreated toxicity model group (AZT), two others treated with the arabic gum extract at 100 and 200 mg/kg (Azt-GAD1 and Azt-GAD2 respectively), and a group treated with ascorbic acid at 50 mg/kg (Azt-ATD) as an antioxidant reference. The evaluation of the antioxidant potential was carried out by biochemical analyses of hepatic (SGOT, SGPT, ALP) and renal (urea, creatinine) markers, thus revealing significant improvements particularly in ALP levels in the groups treated with arabic gum. The histological study of the hepatic tissue revealed a reduction in signs of steatosis and cholestasis, particularly in the Azt-GAD2 group. As for the renal tissue, it manifested a restoration of the glomerular and tubular architecture with a decrease in interstitial fibrosis in the same group. This confirms the observed biochemical benefits in a dose-dependent manner. At the level of the brain tissue, no notable histological modification was observed between the different groups, suggesting the absence of a significant neuroprotective effect under the experimental conditions of this study. These results suggest that the hydroethanolic extract of arabic gum, of Algerian origin from the Béchar region, possibly possesses promising antioxidant properties, which could constitute a therapeutic basis for the prevention and treatment of disorders related to oxidative stress.

Keywords: arabic gum, oxidative stress, hepato-protection, nephro-protection, biochemical markers, histology, *in vivo*.

الملخص

يشكل الإجهاد التأكسدي عاملاً ممرضاً رئيسياً يساهم في ظهور وتطور العديد من حالات التسمم الكبدي والكلوي والعصبي. ويهدف هذا البحث إلى تقييم التأثير الوقائي على الكبد والكلى، لأول مرة، لمستخلص هيدروإيثانولي من الصمغ العربي (الأكاسيا) المستخرج من الجزائر، في مواجهة الإجهاد التأكسدي الناجم عن عقار أزيثروميسين في جرذان ويستار. استمر البروتوكول التجريبي لمدة 33 يومًا، حيث تم إعطاء المضاد الحيوي والعلاجات يوميًا عن طريق أنبوب التغذية المعدي. تم تصنيف خمس مجموعات (n=5) إلى مجموعة مراقبة تلقت ماءً مقطرًا (T)، وأربع مجموعات تلقت أزيثروميسين بجرعة 30 مجم/كجم، بما في ذلك مجموعة نموذجية للسمية لم تتلقَ أي علاج (AZT)، ومجموعتان أخريان عولجتا بمستخلص الصمغ العربي بجرعات 100 و200 ملغ/كغ (Azt-GAD1 وAzt-GAD2 على التوالي)، ومجموعة عولجت بحمض الأسكوربيك بجرعة 50 ملغ/كغ (Azt-ATD) كمرجع مضاد للأكسدة. تم تقييم القدرة المضادة للأكسدة من خلال تحليلات كيميائية حيوية لمؤشرات الكبد (SGOT، SGPT، ALP) والكلى (اليوريا، الكرياتينين)، مما كشف عن تحسن ملحوظ خاصة في مستويات ALP في المجموعات التي عولجت بالصمغ العربي. كشفت الدراسة النسيجية للأنسجة الكبدية عن انخفاض في علامات التشحم والركود الصفراوي، لا سيما في مجموعة Azt-GAD2. أما بالنسبة للأنسجة الكلوية، فقد أظهرت استعادة للبنية الكبيبية والأنبوبية مع انخفاض في التليف الخلالي في المجموعة نفسها. وهذا يؤكد الفوائد الكيميائية الحيوية التي لوحظت بطريقة تعتمد على الجرعة. وعلى مستوى أنسجة الدماغ، لم يُلاحظ أي تغيير نسيجي ملحوظ بين المجموعات المختلفة، مما يشير إلى عدم وجود تأثير وقائي كبير على الخلايا العصبية في ظل الظروف التجريبية لهذه الدراسة. وتشير هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي الإيثانولي للصمغ العربي، الذي يعود أصله إلى منطقة بيشار الجزائرية، قد يمتلك خصائص مضادة للأكسدة واعدة، مما قد يشكل أساسًا علاجيًا للوقاية من الاضطرابات المرتبطة بالإجهاد التأكسدي وعلاجها

.

الكلمات المفتاحية: الصمغ العربي، الإجهاد التأكسدي، حماية الكبد، حماية الكلى، المؤشرات البيوكيميائية، علم الأنسجة، في الجسم الحي.

Liste des figures

Figure 01 : Le déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les niveaux d'antioxydants 03

Figure 02: Sources exogènes des ERO..... 07

Figure 03 : Mécanisme et principales conséquences du stress oxydatif au niveau cellulaire . 10

Figure 04 : Mécanisme de défense antioxydant cellulaire 18

Figure.05 : Acacia senegal : (a) arbres, (b) feuilles, (c) inflorescence, (d) épines et gousses, (e) graines et (f) Exsudat de gomme arabique..... 20

Figure 06 : Acacia seyel: (a) arbres, (b) feuilles ,(c) graines ,(d)) larme de gomme..... 22

Figure 07 : Carte de distribution géographique de Acacia senegal 23

Figure 08 : Carte de distribution géographique de Acacia seyel..... 24

Figures 09 : 1–10 : Répartition géographique des espèces d'Acacia en Algérie. **11 :** Classification des espèces du genre Acacia suivant l'indice d'Aridité de De Martonne (IM) en Algérie..... 25

Figure 10 : (A) gomme arabique en perle **(B)** gomme arabique poudre 32

Figure 11 : Schéma récapitulatif des étapes du protocole d'extraction par macération..... 33

Figure 12 : rats femelles de souche Wistar..... 34

Figure 13 : Répartition des lots pour le test de toxicité..... 35

Figure 14 : Répartition des groupes d'expérimentation 36

Figure 15 : Administration des solutions par gavage gastrique. 37

Figure 16 : Moyenne de l'évolution pondérale au cours de l'expérimentation..... 43

Figure 17 : Moyenne de la consommation d'eau au cours de l'expérimentation. T : groupe témoin..... 44

Figure 18 : Effet de l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique sur les paramètres biochimiques hépatiques 45

Figure 19 : Effet de l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique sur les paramètres de la fonction rénale. 46

Figure 20 : 48

Figure 21 : Photomicrographies du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40) 48

Figure 22 : Photomicrographies du tissu rénal coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). 51

Figure 23 : Photomicrographies du tissu rénal coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40).. 52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Espèces réactives de l'oxygène (ERO) et leurs réactions 04

Tableau 2 : Espèces réactives de l'azote (RNS) et leurs réactions 04

Tableau 3 : Classification taxonomique de la gomme arabique..... 19

Tableau 04 : Composition biochimique des gommes de Acacia senegal et Acacia seyal..... 27

Tableau 05 : Les observations du test de toxicité au cours de 14 jours..... 42

Liste des Abréviations

Abv	Désignation	Abv	Désignation
%	Pourcentage	**EFSA**	Autorité européenne de sécurité des aliments(European Food Safety Authority)
4-HNE	4-Hydroxynonénal	**ERO**	Espèces Réactives de l'Oxygène
8-oxoG	8-oxo-désoxyguanosine	**FDA**	Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (Food and Drug Administration)
AA	Acide Ascorbique	**Fe**	Fer (Ferrum)
ADN / DNA	Acide Désoxyribonucléique	**g**	Gramme
AG	Acides Gras	**GA D1**	Gomme Arabique Dose 1
AGP	Acides Gras Polyinsaturés	**GA D2**	Gomme Arabique Dose 2
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien	**GA**	Gomme Arabique
ALAT	Alanine Aminotransférase	**GAE/g**	Equivalents d'Acid Gallique par gramme
ASA	Ascorbate (Vitamin C)	**GC-TOFMS**	Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à Temps de vol
ASAT	Aspartate Aminotransférase	**GPX**	Glutathione Peroxidasique
AZT	Azithromycine	**GR**	Glutathione Reductase
BHA	Hydroxyanisole Butylé	**GRAS**	Généralement reconnu comme sûr
BHT	Hydroxytoluène Butylé	**GSH**	Glutathione (Reduced)

Ca	Calcium	**GSSG**	Disulfure de Glutathione (Oxydé)
CAT	Catalase	**GST**	Glutathione S-Transferase
DCM-MeOH 1:1	Dichloromethane-methanol	**H&E**	Hematoxyline et Eosine
DHA	Déhydroascorbate	**h**	Heure
DHAR	Dehydroascorbate Reductase	**H_2O**	eau
IRC	Insuffisance Rénale Chronique	**H_2O_2**	Peroxyde d' Hydrogene
LC-MS-MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrometride Masse en tandem	**HOCL**	Acid Hypochloreux
LDL	Lipoproteine de basse Densité	**IFCC**	Fédération Internationale de Chimie Clinique
LLA	Leucémie Lymphoblastique Aiguë	**IL-6**	Interleukin-6
MAPKs	Proteine Kinases Activées par les Mitogènes	**IR**	Rayonnements Ionisants
MCF-7	Lignée cellulaire de cancer du sein (Michigan Cancer Foundation-7)	**NOX**	NADPH Oxidase
MDA	Malondialdéhyde	**TGO**	transaminase glutamo-oxaloacétique
MDHA	Monodéhydroascorbate	**O_2**	Dioxygène
MDHAR	Monodehydroascorbate Reductase	**$O_2^{\bullet -}$**	Anion Superoxyde

mg	Milligramme	**OH•**	Radical Hydroxyle
Mg	Magnesium	**ONOO•**	Peroxynitrite
Mn	Manganese	**PAL**	Phosphatase Alcaline
MnSOD	Manganese Superoxide Dismutase	**PDI**	Protéine Disulfide Isomérase
MRC	Maladie Rénale Chronique	**PG**	Gallate de Propyle
NAC	N-acétylcystéine	**RE**	Réticulum Endoplasmique
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	**rmp**	Tours par Minute
NF-κB	Facteur Nucléaire kappa B	**RNS**	Espèces Réactives de l'azote
NO	Oxyde Nitrique	**TNF-a**	Tumor Necrosis Factor alpha
RTE/g	Equivalents Rutine par gramme	**Trx**	thioredoxin
SPSS	Progiciel de Statistiques pour les Sciences Sociales	**UPR**	Réponse aux Protéines mal repliées
STD	Standard	**UV**	Ultraviolet
T	Témoin	**W/V**	Poids par Volume
TBHQ	Tert-Butylhydroquinone	**TGP**	transaminase glutamo-pyruvique
UVA / UVB / UVC	Ultraviolet A / B / C		
V/V	Volume par Volume		

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Table des Matières

Introduction ……....….01

1ère Partie :Partie bibliographique

Chapitre I : Stress oxydatif

I.1. Définition 03

I.2. Les radicaux libres 04

I.3. Sources des radicaux libres 05

I.3.1. Sources endogènes 05

I.3.1.1. Mitochondries 05

I.3.1.2. Peroxysomes 05

I.3.1.3. NADPH oxydases 05

I.3.1.4. Inflammation 06

I.3.1.5. Réticulum endoplasmique 06

I.3.1.6. Cytochrome P450 06

I.3.2. Sources exogènes 07

I.3.2.1. Médicaments 07

I.3.2.2. Rayonnement ultraviolet (UV) 08

I.3.2.3. Contaminants environnementaux 08

I.3.2.4. Alimentation 08

I.3.2.5. Alcool et tabagime 08

I.4. Mécanisme d'action du stress oxydatif 09

Chapitre II : Antioxydants

II.1 Définition 11

II.2 Classification des antioxydants 11

II.2.1 Antioxydants naturels 11

II.2.1.1 Antioxydants endogènes 11

II.2.1.1.1 Antioxydants enzymatiques 12
➢ La superoxyde dimutase (SOD) 12
➢ La catalase 12
➢ La glutathion peroxydase 13
II.2.1.1.2 Antioxydants non-enzymatique 13
➢ Le glutathione reductase 13
➢ L'acide urique 14
II.2.1.2 Antioxydants exogènes 14
II.2.1.2.1 Les vitamines 15
II.2.1.2.2 Les minéraux 15
II.2.1.2,3 Polyphénol 16
➢ Les flavonoïdes 16
II.2.2 Antioxydants synthétiques 16
II.3 Mécanisme d'action des Antioxydants 17

Chapitre III :Gomme arabique

III.1. Généralités 19
III.2. Taxonomie 19
III .3. Description botaniques 20
III .3. 1. Acacia senegal 20
III .3. 2. Acacia seyal 21
III .4. Distribution géographique de la gomme arabique 22
III .4.1. Distribution mondiale 22
III .4.1.1. Acacia senegal 22
III .4.1.2. Acacia seyal 23
III .4.2. En Algérie 24
III.5. Compositions biochimique de la gomme arabique 26
III.5.1. Polysaccharides 26
III.5.2. Protéines 26
III.5.3. Minéraux 26
III.6 Composition phytochimique 27

III.6.1 Alcaloïdes 27
III.6.2 Terpénoïdes 28
III.6.3 Composés phénoliques 28
III.6.3.1 Flavonoïdes 28
III.6.3.2 Tanins 28
III.7 Utilisation traditionnel 29
III.8 Activités biologiques 29
III.8.1 Activité anti-inflammatoire 30
III.8.2 Activité antidiabétique 30
III.8.3 Activité néphroprotectrice 30
III.8.4 Activité antimicrobienne 31
III.8.5 Activité anticancéreuse et antitumorale 31
III.9 Toxicité 31

2ème Partie :Partie expérimentale

Chapitre IV: Matériels et Méthodes

IV.1 Matériel végétal 32
IV.2. Préparation des extraits 32
IV.3. Matériel animal 34
IV.4. Test de toxicité 34
IV.5. Évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait de gomme arabique 35
IV.5.1. Répartition des groupes d'expérimentation 36
IV.5.2. Induction du stress oxydatif 36
IV.5.3. Administration du traitement 37
IV.5.4. Paramètres biologiques étudiés 38
IV.5.4.1. Évolution pondéral 38
IV.5.4.2. Consommation d'eau 38
IV.5.4.3. Fonction hépatique 38
IV.5.4.4. Fonction rénale 38
IV.5.5. Étude histologique 38
IV.5.5.1. Macroscopie 39
IV.5.5.2. Imprégnation (circulation) 39
A. Post fixation 39

B. Déshydratation 39
C. Substitution 39
D. Imprégnation 39
IV.5.5.3. Inclusion (enrobage) 39
IV.5.5.4. Microtomie 40
IV.5.5.5 Coloration 40
A. Déparaffinage 40
B. Réhydratation 40
C. Coloration 40
E. Déshydratation 40
IV.5.5.6 Montage 40
IV.5.5.7 Lecture microscopique 41
IV.6. Analyse statistique 41

Chapitre V :Résultats et discussion

V.1 Test de toxicité 42
V.2 Paramètres biologiques étudiés 42
V.2.1 Évolution pondérale 42
V.2.2 Consommation d'eau 43
V.2.3 Fonction hépatique 44
V.2.4 Fonction rénale 45
V.3 Examen histologique 47
V.3.1 Examen histologique du tissu hépatique 47
V.3.2 Examen histologique du tissu rénal 51
V.3.3 Examen histologique du tissu cérébral 54
V.4 Discussion 58
V.5 Corrélation entre les paramètres biochimiques et l'histologie 72
VI.5 Conclusion et perspective 74
Références bibliographie
Annexes

Introduction générale

Le stress oxydatif constitue une problématique majeure de santé publique mondiale, caractérisé par un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et la capacité antioxydante défaillante de l'organisme, entraînant des dégâts cellulaires et tissulaires. Ce stress est impliqué dans le développement de nombreuses maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), l'arthrite rhumatoïde, le cancer, et les maladies pulmonaires chroniques **(Ansari et *al*., 2025; García-Llorens et *al*., 2025; Liu et *al*., 2025).**

Bien que les traitements pharmaceutiques antioxydants soient efficaces dans la réduction des espèces réactives de l'oxygène, ils s'accompagnent d'effets secondaires importants. Les études ont montré que l'utilisation prolongée de traitements synthétiques tels que le bêta-carotène, la vitamine A et la vitamine E peut induire une toxicité et des effets indésirables graves, notamment une augmentation du risque de mortalité et de complications cardiovasculaires **(Rutkowski et *al*., 2012; Ronis et *al*., 2018).** Ces limitations justifient la recherche d'alternatives thérapeutiques naturelles et mieux tolérées.

La phytothérapie offre une alternative naturelle prometteuse, car les plantes médicinales contiennent des composés actifs tels que les polyphénols et les flavonoïdes, dotés de propriétés antioxydantes puissantes avec des effets secondaires moins importants comparés aux antioxydants synthétiques. Ces composés bioactifs d'origine naturelle ont démontré leur efficacité dans la modulation des mécanismes de défense cellulaire et la prévention des dommages oxydatifs **(Sun et *al*., 2023).** De nombreuses cultures traditionnelles ont exploité les propriétés thérapeutiques des plantes médicinales depuis des millénaires, ce qui a motivé les chercheurs à valider scientifiquement ces usages traditionnels et à explorer de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur les ressources naturelles disponibles.

La gomme arabique est une substance naturelle extraite de l'arbre Acacia, composée principalement d'un complexe arabinogalactane-protéine riche en polysaccharides, en addition aux sels minéraux tels que le calcium, le magnésium et le potassium, ainsi qu'aux composés phénoliques notamment l'acide gallique, l'acide chlorogénique et les flavonoïdes **(Ashour et *al*., 2022)**. Cet ensemble de composants confère à la gomme arabique des propriétés biologiques remarquables. Les études scientifiques ont démontré que la gomme arabique possède une activité antioxydante et anti-inflammatoire significative, attribuée principalement aux composés phénoliques qui inhibent efficacement les radicaux libres et réduisent les dommages cellulaires **(Tueche et *al*., 2026).** Cependant, à notre connaissance, aucune étude

scientifique systématique n'a évalué l'efficacité de la gomme arabique en tant qu'antioxydant dans un modèle animal *in vivo* en Algérie.

C'est pourquoi nous avons décidé d'évaluer l'effet thérapeutique antioxydant d'un extrait hydroéthanolique de gomme arabique d'origine algérienne (Béchar) contre le stress oxydatif induit expérimentalement, en évaluant notamment son impact sur les tissus hépatique, rénal et cérébral.

À long terme, cette étude ouvre des perspectives prometteuses pour le développement d'une formulation pharmacologique innovante à base de gomme arabique du Sahara algérien. Grâce à ses propriétés antioxydantes, cette formulation pourrait contribuer à la prévention et à la prise en charge des pathologies associées au stress oxydatif, avec un impact potentiel bénéfique sur la santé humaine.

Ce travail est structuré en deux parties : la première partie est bibliographique et comprend trois chapitres. Le premier chapitre traite du stress oxydatif, de ses sources endogènes et exogènes et de ses effets pathophysiologiques. Le deuxième chapitre examine les antioxydants, leurs types et leur rôle dans la cytoprotection. Le troisième chapitre est consacré à la gomme arabique, ses origines botaniques, sa composition chimique et ses propriétés biologiques remarquables. La deuxième partie est expérimentale et repose sur l'extraction de la gomme arabique par macération hydroéthanolique, technique permettant d'obtenir un extrait riche en composés bioactifs. Cet extrait a ensuite été utilisé pour l'évaluation de l'activité antioxydante dans un modèle animal *in vivo* où le stress oxydatif a été induit par l'azithromycine. Les résultats biologiques et histopathologiques feront l'objet d'une analyse rigoureuse et d'une discussion scientifique approfondie, permettant de formuler des conclusions pertinentes et des orientations pour les investigations futures.

Partie bibliographique

Chapitre I

Stress oxydatif

I.1. Définition

Le stress oxydatif se définit comme un état de déséquilibre biochimique résultant d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par rapport aux capacités de défense antioxydante de l'organisme. Ce déséquilibre provoque des dommages oxydatifs aux principales macromolécules cellulaires, notamment les lipides membranaires, les protéines structurales et fonctionnelles, ainsi que l'ADN. Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le processus de vieillissement cellulaire et constitue un facteur pathogénique central dans le développement de diverses maladies chroniques, incluant les maladies cardiovasculaires, les processus inflammatoires et les cancers **(Baudin, 2020).**

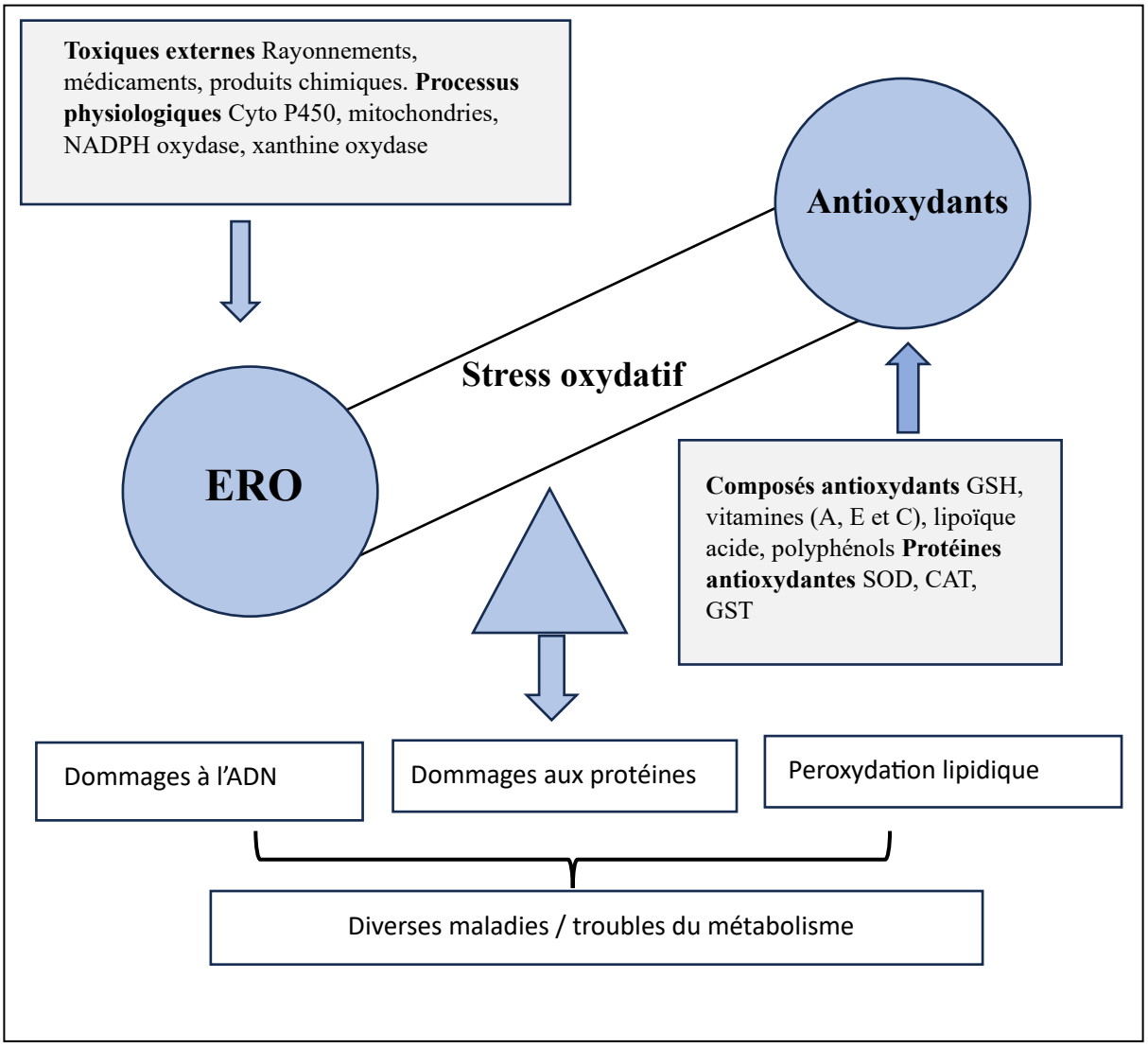


Figure 01 : Le déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les niveaux d'antioxydants **(Sadeghian et *al*., 2024).**

I.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques possédant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui leur confère une forte réactivité chimique et la capacité d'initier des réactions en chaîne pouvant endommager les structures cellulaires **(Phaniendra et *al*., 2015).** Parmi ces espèces, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (RNS) jouent un rôle double dans l'organisme. À faibles concentrations, elles participent à la signalisation cellulaire, notamment dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de l'autophagie **(Ansari et *al*., 2025).** En revanche, à fortes concentrations, elles provoquent des dommages oxydatifs aux macromolécules cellulaires et perturbent le fonctionnement normal des cellules **(Krishnamurthy et *al*., 2024).** Les principaux radicaux libres ainsi que leurs réactions chimiques sont présentés **dans les tableaux 1 et 2**

Tableau 1 : Espèces réactives de l'oxygène (ERO) et leurs réactions **(Jomova et *al*., 2023).**

Espèce	Symbole	Réaction
Superoxyde	$\bullet O_2^-$	$O_2 + e^- \rightarrow \bullet O_2^-$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	$2 \bullet O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2o_2 + O_2$
Radical hydroxyle	$\bullet OH$	$H_2o_2 + F_e^{2+} \rightarrow \bullet OH + OH^- + F_e^{3+}$
Acide hypochloreux	$HO\,Cl$	$H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$
Radicaux peroxyles	ROO•	$R \bullet + O_2 \rightarrow$ ROO•

Tableau 2 : Espèces réactives de l'azote (RNS) et leurs réactions **(Jomova et *al*., 2023).**

Espèce	Symbole	Réaction
Oxyde nitrique	NO•	$L-arg + O_2 + NADPH \rightarrow$ NO• $+ L-cit + NADP^+$
Peroxynitrite	$ONOO^-$	NO• $+ O_2 \rightarrow ONOO^-$
Dioxyde d'azote	$NO_2 \bullet$	2NO• $+ O_2 \rightarrow 2NO_2 \bullet$
Nitrosothiols	$RS\,NO$	$RSH +$ NO• $\rightarrow RS\,NO +$ H•
Trioxyde de diazote	N_2O_3	NO• $+ NO_2 \bullet \rightarrow N_2O_3$

I.3. Sources des radicaux libres

I.3.1. Sources endogènes

I.3.1.1. Mitochondries

Les mitochondries représentent la principale source endogène des espèces réactives de l'oxygène (ERO) au sein de la cellule. Lors de la phosphorylation oxydative, une faible proportion de l'oxygène consommé (environ 0,2 à 2 %) est réduite de manière incomplète, conduisant à la formation d'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), principalement au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire mitochondriale **(Tirichen et *al*., 2021)**. Cette production, étroitement liée au fonctionnement énergétique cellulaire, participe à la signalisation redox, mais peut devenir délétère en cas de déséquilibre, favorisant le stress oxydatif **(Valko et *al*., 2007)**. Par ailleurs, certaines enzymes mitochondriales telles que la monoamine oxydase, l'α-cétoglutarate déshydrogénase et la protéine p66Shc contribuent également à la génération de ERO, notamment dans des conditions de stress cellulaire **(Phaniendra et *al*., 2015 ; Xu et *al*., 2020).**

I.3.1.2. Peroxysomes

La voie respiratoire dans les peroxysomes implique le transfert d'électrons de divers métabolites vers l'**O_2**, ce qui conduit à la formation de **H_2O_2**. La β-oxydation des acides gras est le principal processus produisant du **H_2O_2** dans les peroxysomes **(Phaniendra et *al*., 2015).** Les enzymes de la β-oxydation, les acyl-CoA oxydases, la D-aminoacide oxydase, la L-α-hydroxy oxydase, l'urate oxydase et la D-aspartate oxydase produisent du **H_2O_2,** tandis que la xanthine oxydase produit du **H_2O_2,** de **l'$O_2^{\bullet -}$** et du •NO **(Fransen et *al*., 2012 ; Phaniendra et *al*., 2015).** Le **H_2O_2** présent à l'intérieur des peroxysomes peut donner naissance à des •OH par le biais de la réaction de Fenton. La présence de •NO et **d'$O_2^{\bullet -}$** favorise, d'un point de vue cinétique et thermodynamique, leur réaction pour former de **l'$OONO^-$** dans les peroxysomes **(Fransen et *al*., 2012).**

I.3.1.3. NADPH oxydases

Les NADPH oxydases (NOX) constituent une source enzymatique majeure de ERO, particulièrement dans le système cardiovasculaire. Elles catalysent le transfert d'électrons du NADPH vers l'oxygène, produisant principalement l'anion superoxyde (**$O_2^{\bullet -}$**) et le peroxyde d'hydrogène (**H_2O_2**). Leur activité est régulée par divers médiateurs inflammatoires et hormonaux, et leur suractivation est fortement associée au vieillissement cellulaire, à la dysfonction vasculaire et aux pathologies cardiovasculaires **(De Almeida et *al*., 2022)**

I.3.1.4. Inflammation

L'inflammation est la principale réponse immunitaire de l'organisme face à l'invasion d'agents pathogènes ou de substances étrangères. Dans le système immunitaire inné, les macrophages jouent un rôle essentiel dans l'élimination des agents pathogènes en générant des espèces réactives telles que $O2^{\bullet-}$, H2O2, •OH, •NO, $OONO^-$ et HOCl. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que les agents pathogènes soient éliminés et que les mécanismes de réparation soient achevés. Cependant, une inflammation prolongée peut causer des lésions cellulaires ou une hyperplasie en raison d'une production excessive de ERO par les cellules inflammatoires. L'inflammation chronique permet aux ERO d'interagir avec l'ADN des cellules en division, entraînant des lésions récurrentes de l'ADN et un risque accru de mutations génomiques **(Krishnamurthy HK et *al*., 2024).**

I.3.1.5. Réticulum endoplasmique

Au sein de la cellule, le réticulum endoplasmique (RE) participe activement à la régulation de l'équilibre redox intracellulaire. Il constitue un site majeur de production contrôlée de peroxyde d'hydrogène (H2O2), généré au cours du repliement oxydatif des protéines, notamment par l'action coordonnée des enzymes Ero1 et de la protéine disulfide isomérase (PDI**) (Zito et *al*., 2010).** Cette production peut s'intensifier lors d'une charge sécrétoire élevée ou en cas d'activation de la réponse aux protéines mal repliées (UPR), contribuant ainsi à la modulation du signal redox cellulaire. De plus, les interactions fonctionnelles entre le RE et les mitochondries aux sites de contact membranaires influencent la dynamique des espèces réactives et participent à l'intégration des signaux oxydatifs intracellulaires **(Roscoe & Sevier, 2020).**

I.3.1.6. Cytochrome P450

Les cytochromes P450 sont des enzymes clés du métabolisme des xénobiotiques et des composés endogènes. Leur activité monooxygénase, dépendante du NADPH, peut entraîner un découplage des réactions enzymatiques, générant des ERO tels que $\mathbf{O_2^{\bullet-}}$ et $\mathbf{H_2O_2}$**.** Cette production contribue au stress oxydatif et aux mécanismes de toxicité cellulaire, tandis que la diminution de leur activité avec l'âge peut perturber l'équilibre redox et la biotransformation hépatique **(Manikandan & Nagini, 2018 ; Guengerich, 2019 ; Xu et *al*., 2019 ; Li et *al*., 2020).**

I.3.2. Sources exogènes

La principale source des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans l'organisme est le métabolisme physiologique ; cependant, les ERO peuvent également être générées suite à l'exposition à des facteurs exogènes tels que les rayonnements ionisants (IR) et ultraviolets (UV), les organismes biologiques, les polluants, l'alimentation, les médicaments, ainsi que des substances comme l'alcool et le tabac **(Aranda-Rivera et *al*., 2022) (figure 2).**

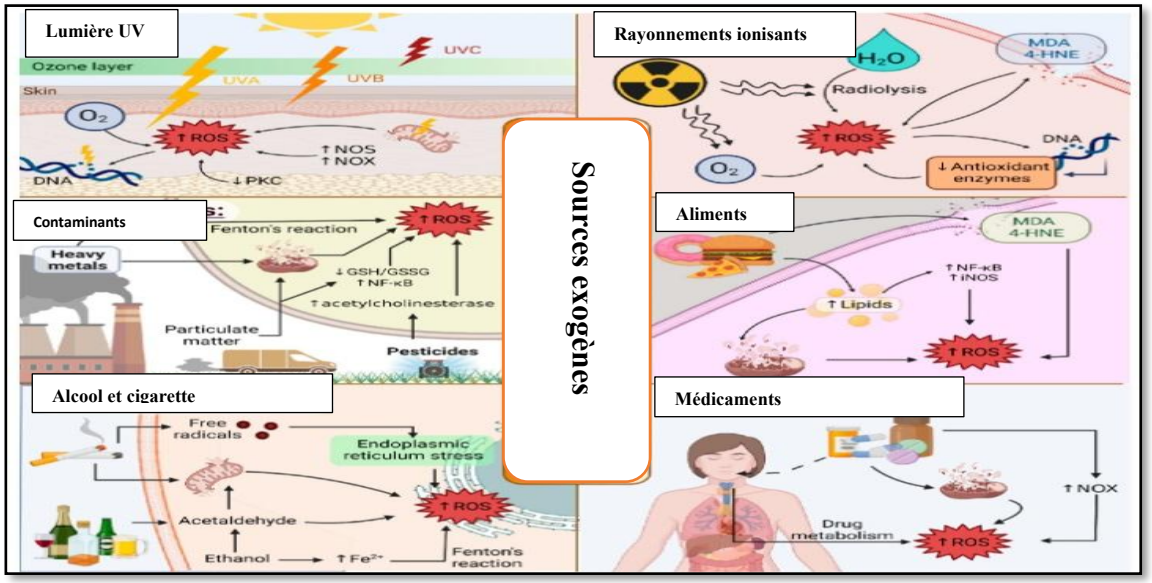


Figure 02: Sources exogènes des ERO **(Aranda-Rivera et *al*., 2022).**

I.3.2.1. Médicaments

Plusieurs médicaments sont capables d'induire un stress oxydatif en augmentant la production de ERO lors de leur métabolisme **(Deavall et *al*., 2012).** Ce phénomène est principalement lié à la dysfonction mitochondriale et à la perturbation de la chaîne respiratoire **(Gorini et *al*., 2018).** Les principales classes concernées incluent les anticancéreux, AINS, antirétroviraux et antibiotiques **(Deavall et *al*., 2012)**. À titre d'exemple, l'Azithromycine induit une toxicité mitochondriale associée à une augmentation des ERO, un déséquilibre énergétique et des dommages oxydatifs de l'ADN **(Jiang et *al*., 2019).** L'excès de ERO peut entraîner des toxicités importantes telles que l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité et la cardiotoxicité **(Bellomo, 2006 ; Ghane Shahrbaf, 2015 ; Gorini et *al*., 2018).**

I.3.2.2. Rayonnement ultraviolet (UV)

Les rayonnements UV (UVA, UVB, UVC) représentent une source majeure de ERO exogènes **(Jager et *al.*, 2017).** Leur exposition est associée à des dommages cutanés et à la carcinogenèse

(Holman et *al*., 2018 ; Young et *al.*, 2019). Les UV induisent la formation de ERO et perturbent les systèmes antioxydants cellulaires **(Heck et *al*., 2003 ; Kimeswenger et *al.*, 2016)**. Ils provoquent également des altérations mitochondriales et activent des voies de signalisation comme NF-κB et MAPKs **(Ray et *al*., 2000 ; Bickers & Athar, 2006 ; Boo, 2020).**

I.3.2.3. Contaminants environnementaux

Les polluants environnementaux (métaux lourds, pesticides, particules fines) génèrent des ERO responsables d'un déséquilibre redox cellulaire **(Zheng et *al*., 2020 ; Lelieveld et *al*., 2021).** Les métaux lourds induisent un stress oxydatif via les réactions de Fenton et l'accumulation de radicaux libres **(Paithankar et *al*., 2021 ; Balali-Mood et *al*., 2021).** Les pesticides activent le système cytochrome P450 et les voies antioxydantes comme Keap1/Nrf2 **(Abass et *al*., 2012 ; Dou et *al*., 2016).** Les particules fines provoquent une production accrue de ERO et une dysfonction mitochondriale associée à des maladies inflammatoires **(Li et *al*., 2003 ; Lawal, 2017)**

I.3.2.4. Alimentation

Les régimes riches en graisses saturées et sucres raffinés favorisent la production de ERO et diminuent les défenses antioxydantes **(Görlach et *al*., 2015)**. L'excès de substrats énergétiques perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale et augmente les fuites d'électrons **(Görlach et *al.,* 2015 ; Wang et *al*., 2022).** Cela entraîne aussi l'oxydation des lipides et l'activation de l'inflammation via NF-κB **(Ference et *al*., 2017 ; Dalvi et *al*., 2017 ; Tapias et *al*., 2017).** Ces mécanismes contribuent au développement des maladies métaboliques telles que le diabète et l'obésité **(Jiang et *al*., 2021).**

I.3.2.5. Alcool et tabagisme

L'alcool favorise le stress oxydatif via la production d'acétaldéhyde et la génération mitochondriale de ERO **(Dguzeh et *al*., 2018 ; Cui et *al*., 2019).** Il diminue également les défenses antioxydantes et favorise les réactions de type Fenton **(Wu & Cederbaum, 2003).** Le tabagisme constitue une source majeure de ERO en raison de la richesse en composés toxiques et radicaux libres dans la fumée de cigarette **(Baker et *al*., 2004).** Il induit une inflammation chronique et active NF-κB tout en réduisant les antioxydants endogènes **(Lakshmi et *al*., 2020).**

I.4. Mécanisme d'action du stress oxydatif

L'augmentation excessive des espèces réactives de l'oxygène (ERO) entraîne des altérations importantes des principales biomolécules cellulaires, notamment les lipides, les protéines et les

acides nucléiques, conduisant à des perturbations structurelles et fonctionnelles au niveau cellulaire **(Singh et *al*., 2022)**. Au niveau des lipides membranaires, les ERO initient la peroxydation lipidique par l'arrachement d'un atome d'hydrogène des acides gras, entraînant la formation de radicaux lipidiques et de composés toxiques tels que le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonénal (4-HNE). Ces produits provoquent une diminution de la fluidité membranaire et l'altération des récepteurs et enzymes associés à la membrane cellulaire **(Valavanidis et *al*., 2006 ; Singh et *al*., 2022).** Par ailleurs, les protéines subissent des modifications oxydatives caractérisées notamment par la formation de groupements carbonylés et la fragmentation des chaînes peptidiques, ce qui entraîne une altération de leur structure et une perte de leur activité biologique **(Klran et *al*., 2023 ; Kisty et *al*., 2023).** Les acides nucléiques constituent également des cibles majeures des ERO, qui induisent des modifications des bases azotées et des lésions du squelette phosphodiester, favorisant l'apparition de biomarqueurs spécifiques tels que la 8-oxo-désoxyguanosine (8-oxoG), indicateur reconnu des dommages oxydatifs de l'ADN **(Chiorcea-Paquim, 2022 ; Castillo-González et *al*., 2022) (Figure 3).**

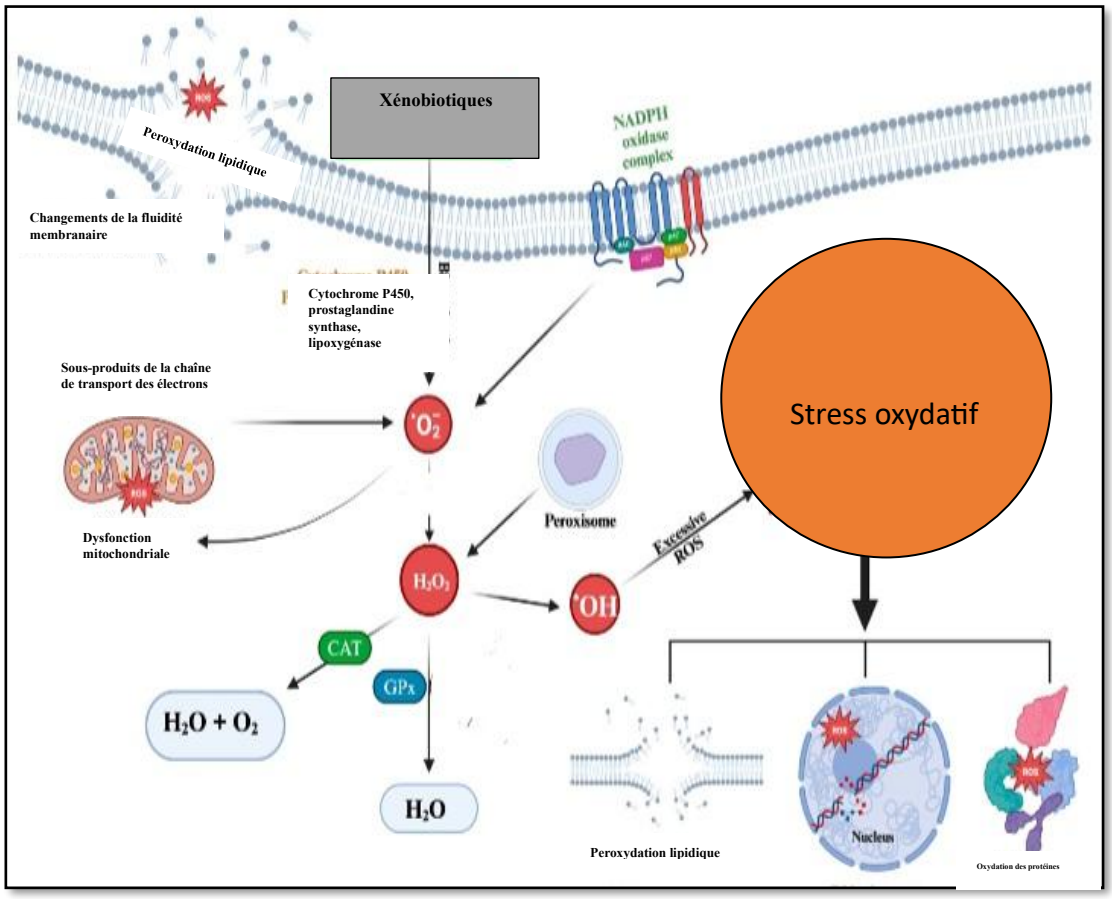


Figure 03 : Mécanisme et principales conséquences du stress oxydatif au niveau cellulaire **(Cardoso-Vera et *al*., 2024).**

Chapitre II

Antioxydants

II.1 Définition

Les antioxydants sont des molécules qui réduisent les niveaux de ERO intracellulaires. Une définition largement admise est la suivante : «toute substance qui retarde, prévient ou élimine les dommages oxydatifs causés par une molécule cible **(Halliwell. 2024)**.

Un antioxydant est une substance chimique qui empêche l'oxydation, processus pouvant générer des radicaux libres à la suite de réaction chimique. L'oxydation peut se produire lorsque l'oxygène se combine avec d'autres éléments. Cela peut alors déclencher une polymérisation ou d'autres types de réaction en chaîne. Il est important d'ajouter des antioxydants aux aliments afin d'empêcher leur oxydation. Il également possible d'utiliser des antioxydants sous forme de compléments alimentaires pour atténuer les effets néfastes du stress oxydatif **(Zehiroglu et Ozturk, 2019; Hadi et Markad, 2023)**

II.2 Classification des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en antioxydants primaires ou secondaires selon leur mécanisme d'action. De plus, les antioxydants peuvent être classés en différentes catégories : naturels ou synthétiques selon leur origine, enzymatiques ou non enzymatiques selon leur nature, hydrophiles ou lipophiles selon leur propriétés chimique, ainsi qu'en flavonoïdes ou polyphénols selon leur structure **(Vertuani et *al*., 2005).** D'autre part, les molécules antioxydantes peuvent également être divisées en deux groupes principaux : celles produites par l'organisme (antioxydants endogènes) et celles provenant de l'alimentation (antioxydants exogènes) **(Duthie et Crozier, 2000; Pietta, 2000; Wootton-beard & Ryan, 2011; Okan et *al*., 2013; Yucel et *al*., 2022).**

II.2.1 Antioxydants naturels

Les antioxydants naturels constituent un vaste groupe de composés biologiquement actifs qui protègent les cellules du stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres **(Mucha et al. 2021).** Les antioxydants peuvent généralement être classés en deux grandes catégories :

II.2.1.1 Antioxydants endogènes

les antioxydants endogènes comprennent des enzymes, notamment les catalases et les peroxydases, ainsi que de petites molécules, notamment le glutathion (GSH) et le NASPH **(Cheung et Vousden, 2022).**

II.2.1.1.1 Antioxydants enzymatiques

Parmi les antioxydants enzymatiques, on trouve la superoxyde dimutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion S-transférase (GST) et la glutathion peroxydase (GPX) **(Rahman et *al*., 2006 ; Valko et *al*., 2007 ; Gupta, 2012 ; Oyenihi et *al*., 2015 ; Mummadi et *al*., 2025).**

- **La superoxyde dimutase (SOD)**

Les cellules produisent en permanence de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) en tant que sous-produit du métabolisme aérobie normal. La superoxyde dismutase (SOD, E.C. 1.15.1.1), en tant que métalloenzyme omniprésente, est présente dans presque tous les organismes aérobies, y compris les plantes, ainsi que dans tous les organites intracellulaires et les espaces apoplastiques. La SOD joue un rôle actif en première ligne de la défense contre les dommages oxydatifs causés par les ERO. La fonction principale de la SOD est de convertir les radicaux superoxydes (O_2^-) **en H_2O_2 et O_2,** empêchant ainsi la formation de OH• par la réaction de Haber-Weiss catalysée par un métal **(Apak et *al*., 2022)**. La superoxyde dismutase (SOD, E.C.1.15.1.1) agit comme première ligne de défense contre l'O2•− en catalysant sa dismutation en oxygène et en H_2O_2, une espèce réactive de l'oxygène non radicalaire, ainsi qu'en O_2 **(Ragsdale, 2009 ; Gulcin, 2025).**

$$O_2^{\cdot -} + M^{(n+1)} + -SOD \rightarrow O_2 + M^+ - SOD$$

$$O_2^{\cdot -} + 2H^+ + M^+ - SOD \rightarrow H_2O_2 + M^{(n+1)+} - SOD$$

- **La catalase**

La catalase (CAT, E.C. 1.11.1.6) est une enzyme dépendante du fer qui remplit deux fonctions distinctes. Cette CAT homotétramérique contenant du fer est responsable de la catalyse du H_2O_2 surproduit lors de la respiration lumineuse ou de la photorespiration dans les peroxysomes, du H_2O_2 produit lors de la β-oxydation des acides gras dans les glyoxysomes ou du H_2O_2 produit par la SOD **(Zandi et Schnug, 2022)**. Elle peut agir soit par voie catalytique, soit par voie peroxydative **(Tokarz et *al*., 2013).** Chez les mammifères, y compris l'être humain, la CAT est présente dans tous les tissus et organes. La CAT facilite la décomposition du H_2O_2 en H_2O et O_2 avec une grande efficacité catalytique, en utilisant soit un cofacteur Fe, soit un cofacteur Mn

(Gülçin et *al*., 2005). La réaction par laquelle la CAT décompose le H_2O_2 dans les tissus vivants est la suivante (**Gulcin. 2025)** :

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

- **La glutathion peroxydase**

Les peroxydases peuvent contenir un cofacteur hème dans leur site actif, comme c'est le cas pour les peroxydases d'ascorbate et les peroxydases de gaïacol. D'autres, appelées peroxydases non hémiques, possèdent des résidus cystéine ou sélénocystéine à activité redox. Les peroxydases non hémiques comprennent les peroxydases thiol, telles que les peroxydases thiorédoxines et la glutathion peroxydase (GPx, E.C.1.11.1.9) **(Bela et *al*. 2015).** La GPx a été la première protéine contenant de la sélénocystéine à être identifiée chez les mammifères. Initialement découverte comme une enzyme érythrocytaire réduisant spécifiquement le H_2O_2 via le GSH, la GPx s'est ensuite avérée capable de réduire un large éventail d'hydroperoxydes organiques, notamment les phospholipides membranaires, le cholestérol et les acides gras à longue chaîne, en H_2O et O_2 **(Toppo et *al*., 2009)**. La GPx catalyse la dégradation du H_2O_2 et d'autres peroxydes organiques et contient un seul résidu de sélénocystéine, indispensable à son activité. Ce résidu est présent dans les cinq isoformes distinctes identifiées à ce jour **(El-Far et *al*., 2005**; **Gulcin, 2025**).

$$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$$

II.2.1.1.2. Antioxydants non-enzymatique

Parmi les antioxydants non enzymatiques, on trouve le GSH, l'acide urique, les caroténoïdes, les flavonoïdes, l'acide lipoïque et les vitamines A, C et E. **(Rahman et *al*., 2006; valko et *al*., 2007; Gupta, 2012; Oyenihi et *al*., 2015; Mummadi et *al*., 2025).**

- **Le glutathione**

Le glutathion (GSH) est composé des acides aminés que sont l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. Il est largement reconnu pour ses propriétés antioxydantes au sein du système nerveux central et joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie redox. Le GSH est présent à des concentrations millimolaires dans de nombreux types de cellules. Il neutralise

diverses espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, notamment O2•−, NO, OH• et ONOO•, au sein des cellules **(Aoyama et *al*., 2008 ; Zhang et *al*., 2013).** En tant qu'antioxydant essentiel, le GSH participe à la décomposition du H_2O_2**,** un processus qui peut être catalysé par la glutathion peroxydase (GPx), une enzyme dépendante du sélénium. Des études ont montré une diminution liée à l'âge des taux plasmatiques de GSH, tandis que les taux de glutathion disulfure (GSSG), la forme oxydée du GSH, augmentent avec l'âge dans le sang total **(Kretzschmar et Müller, 1993).** De plus, une diminution du taux de GSH peut contribuer au stress oxydatif. Une élévation des taux de GSH peut résulter d'au moins deux processus : l'un implique une augmentation de la biosynthèse du GSH et un taux plus élevé de reconversion du GSSG en GSH par l'intermédiaire de la glutathion réductase (GR, E.C.1.8.1.7) **(Tokarz et *al*., 2013 ; Gulcin. 2025).**

- **L'acide urique**

L'acide urique est un sous-produit naturel du métabolisme des purines, résultant de la dégradation enzymatique de l'hypoxanthine en xanthine, qui est ensuite transformée par la xanthine oxydase **(Zamidio-Cuevas et *al*., 2022)**. Au cours du processus de production de l'acide urique, des ERO, en particulier des anions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2**),** sont générés en tant que sous-produits **(Munoz Garcia et *al*., 2015 ; Lee et *al*., 2016; Gowthaman et *al*., 2017)**. L'acide urique agit comme un puissant antioxydant, neutralisant efficacement les molécules d'oxygène singulet, les radicaux oxygénés et les molécules de peroxynitrite (ONOO-), grâce à sa capacité à fournir des électrons et à agir comme un puissant agent réducteur **(Mazzali, 2005 ; Wang et *al*., 2020 ; Kartau et *al*., 2024 ; Wen et *al*., 2024 ; Nuccio et *al*., 2024 ; Zhong et *al*., 2024)**. Il peut facilement fournir un atome d'hydrogène aux radicaux libres, ce qui permet de les stabiliser et d'empêcher d'autres dommages oxydatifs **(Glantzounis et *al*., 2005)**. L'acide urique possède donc des propriétés antioxydantes remarquables qui combattent efficacement le stress oxydatif provoqué par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) **(Bartoli et *al*., 2018 ; Du et *al*., 2024)**.

II.2.1.2 Antioxydants exogènes

Les antioxydants exogènes comprennent des agents pharmacologiques dotés de propriétés modulatrices du potentiel redox, tels que le donneur de cystéine N acétylcystéine (NAC), ainsi que des antioxydants alimentaires, tels que les vitamines A, C et E, et les minéraux. **(Halliwell, 2024)**. On les trouve dans les aliments, les compléments alimentaires et les produits cosmétiques **(Müller et *al*., 2022 ; Halliwell, 2024).**

Il est intéressant de noter que certains composés, comme la vitamine C, peuvent changer de rôle et agir comme des pro-oxydants à des concentrations élevées **(Ngo et *al*., 2019 ; Sarah Schmidt et *al*. 2025).**

II.2.1.2.1 Les vitamines

Les antioxydants tels que les vitamines contribuent à une protection significative contre les formes réactives de l'oxygène : la vitamine C, soluble dans l'eau, et la vitamine E, liposoluble. La vitamine C se présente sous deux formes redox : l'acide ascorbique réduit (AA) et l'acide déhydro-ascorbique (DHA). Le DHA peut être régénéré grâce à des mécanismes liés au GSH ou à la Trx. L'acide ascorbique agit dans nos cellules comme un antioxydant efficace. Cette fonction s'exerce à la fois directement et indirectement par la régénération de la vitamine E oxydée, du GSH ou des caroténoïdes. Directement, l'acide ascorbique protège les lipides contre la peroxydation, ce qui est particulièrement important pour les tissus cérébraux. Les radicaux directement piégés par l'AA comprennent, entre autres, le radical hydroxyle, l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. **(Kocot et *al*., 2017 ; Ballaz et Rebec, 2019 ; Mucha et *al*., 2021).**

II.2.1.2.2 Les minéraux

Le sélénium, le cuivre, le manganèse et le zinc sont considérés comme des minéraux antioxydants, car ils sont indispensables au bon fonctionnement des enzymes antioxydantes. Par exemple, le sélénium est nécessaire au bon fonctionnement des glutathion peroxydases, qui éliminent le peroxyde d'hydrogène dans les compartiments subcellulaires **(Gonz*al*ez de Vega et *al*., 2016 ; Janciauskiene, 2020).**

Le zinc agit comme cofacteur des enzymes du système antioxydant et inhibe l'enzyme nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase, une enzyme pro-oxydante, tout en induisant la synthèse de la métallothionéine, qui joue un rôle important dans la réduction des radicaux hydroxyles **(Chasapis et *al*., 2012 ; Janciauskiene, 2020).**

Le manganèse (Mn) est l'un des composants indispensables à la superoxyde dismutase à base de manganèse (MnSOD), qui est chargée de piéger les espèces réactives de l'oxygène (ERO) lors du stress oxydatif mitochondrial. De plus, le manganèse intervient dans la synthèse et l'activation de nombreuses enzymes ainsi que dans la régulation du métabolisme du glucose et des lipides **(Li et Yang, 2018 ; Janciauskiene, 2020).**

II.2.1.2.3 Polyphénol

Les polyphénols constituent une classe de métabolites secondaires à la structure variée et biologiquement actifs, largement répandus dans le règne végétal, caractérisés par de multiples cycles phénoliques et groupes hydroxyles qui leur confèrent d'importantes propriétés antioxydantes. Leur capacité à céder des atomes d'hydrogène ou des électrons, à chélater les métaux de transition et à moduler les voies de signalisation intracellulaires est à l'origine de leurs effets protecteurs contre le stress oxydatif et l'inflammation **(Del Rio, 2013; Clemente- suarez, 2025).**

- **Les flavonoïdes**

les flavonoïdes constituent un groupe diversifié de composés polyphénoliques naturels que l'on trouve en abondance dans les aliments d'origine végétale. Ils présentent divers schémas de substitution sur leurs deux cycles benzéniques (A et B), ce qui contribue à leur diversité structurelle dans la nature (**Ghosh et *al.* 2015).** éputés pour leurs puissantes propriétés antioxydantes, les flavonoïdes seraient efficaces pour prévenir les maladies cardiovasculaires en inhibant l'oxydation du LDL. En tant qu'antioxydants alimentaires importants, les flavonoïdes sont principalement présents dans les fruits, les légumes et les boissons d'origine végétale comme le thé. L'apport quotidien moyen en flavonoïdes est estimé à plusieurs centaines de milligrammes. À ce jour, plus de 4 000 flavonoïdes naturels ont été identifiés **(Ghosh et *al*., 2015 ; Gulcin, 2025).**

II.2.2 Antioxydants synthétiques

Les antioxydants synthétiques, obtenus par des procédés chimiques, sont utilisés depuis de nombreuses années en raison de leur grande stabilité, de leur faible coût et, surtout, de leur forte activité antioxydante **(Önenç & Açıkgöz, 2005 ; Deveci et *al*., 2016).** Ces antioxydants sont généralement connus pour leur ajout aux aliments en tant que conservateurs alimentaires afin de prévenir la peroxydation lipidique entraînant des pertes de qualité et de prolonger la durée de conservation des aliments **(Çoban & Patır., 2010 ; Sen & Chakraborty, 2011; Deveci et *al*., 2016).** Les antioxydants synthétiques couramment utilisés dans les aliments à cette fin sont les suivants : l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT), le gallate de propyle (PG) et la tert-butylhydroquinone (TBHQ) **(Shahidi, 2000 ; Moure et *al*., 2001 ; Öğüt, 2014)**. D'autre part, les compléments antioxydants absorbés par l'organisme via l'alimentation sont également généralement d'origine synthétique. Certains de ces compléments ne sont pas en mesure d'avoir les mêmes effets que les antioxydants naturels

dans l'organisme en raison de certains processus mis en œuvre lors de leur production **(Sen & Chakraborty, 2011 ; Yucel et *al*., 2022).**

II.3 Mécanisme d'action des Antioxydants

Le système de défense antioxydant constitue un mécanisme biologique essentiel permettant à la cellule de se protéger contre le stress oxydatif induit par l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Il repose sur une synergie étroite entre les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques afin de neutraliser les radicaux libres avant qu'ils n'endommagent les structures cellulaires vitales. Dans un premier temps, la superoxyde dismutase (SOD) transforme l'anion superoxyde $\mathbf{O_2^{\bullet -}}$**,** hautement réactif, en peroxyde d'hydrogène H_2O_2, lequel est ensuite détoxifié soit par la catalase (CAT) qui le convertit en eau et en oxygène, soit par la glutathion peroxydase (GPx), ou encore par l'ascorbate peroxydase (APX) dans le cadre du cycle ascorbate–glutathion. Ce cycle joue un rôle central dans la régénération du pouvoir antioxydant cellulaire, où l'ascorbate (ASA) agit comme donneur d'électrons pour réduire H_2O_2 en eau, générant des formes oxydées telles que le monodéhydroascorbate (MDHA) et le déhydroascorbate (DHA), ensuite régénérées par les enzymes MDHAR et DHAR. Parallèlement, le glutathion réduit (GSH) participe à ce système en fournissant des équivalents réducteurs et en se transformant en glutathion oxydé (GSSG), lequel est recyclé en GSH par la glutathion réductase (GR) grâce au NADPH, maintenant ainsi l'équilibre redox cellulaire. En complément, les antioxydants non enzymatiques tels que les tocophérols et les caroténoïdes interviennent par un mécanisme de « sacrifice moléculaire » en neutralisant les radicaux libres et en interrompant les réactions en chaîne de peroxydation lipidique, tout en protégeant notamment contre l'oxygène singulet. Ainsi, l'ensemble de ces systèmes intégrés permet de prévenir l'atteinte des macromolécules essentielles, notamment l'ADN et les protéines, assurant la stabilité structurelle et fonctionnelle de la cellule face aux agressions oxydatives **(Kumari et *al*., 2021) (Figure 4).**

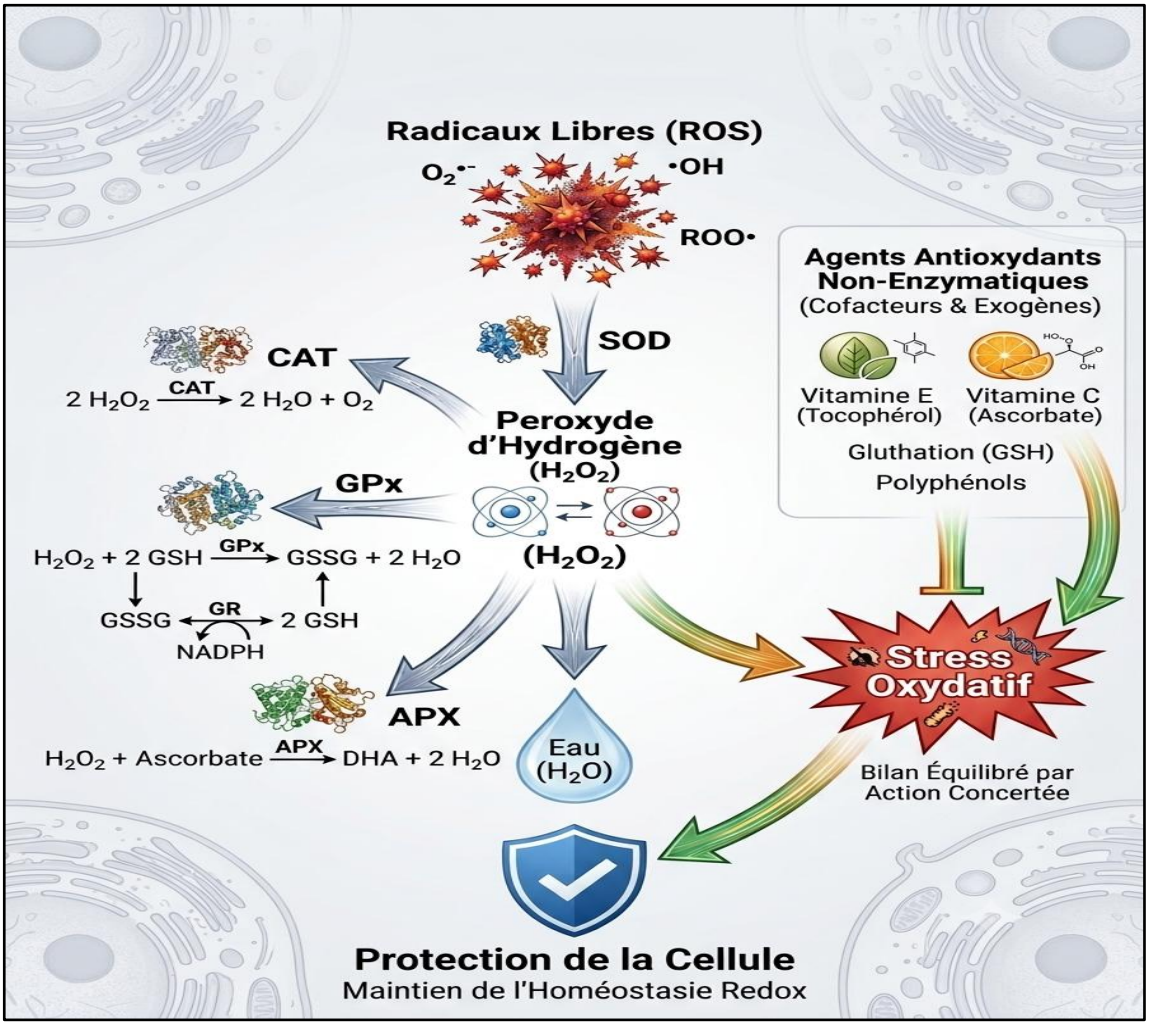


Figure 04 : Mécanisme de défense antioxydant cellulaire. Source : Schématisé à partir de **Kumari et *al*. (2021).**

Chapitre III

Gomme arabique

III.1. Généralités

La gomme arabique ou gomme d'Acacia est une exsudation naturelle provenant de certaines espèces du genre Acacia, notamment Acacia senegal et Acacia seyal. Elle est extraite des tiges et des branches de ces arbres et se caractérise par sa richesse en fibres solubles non visqueuses. Les espèces productrices se développent principalement dans les régions arides et semi-arides d'Afrique et d'Asie **(Prasad et *al*., 2022).**

Le terme « Acacia » a été introduit par Philip Miller en 1754 et dérive du mot grec « akakia », utilisé autrefois pour désigner des extraits obtenus à partir de Acacia nilotica **(Ashour et *al*., 2022)**.

Utilisée depuis plus de 5000 ans, la gomme arabique possède de nombreuses applications dans les domaines alimentaire, pharmaceutique et industriel. Elle est également employée en médecine traditionnelle pour soulager certains troubles digestifs et favoriser la cicatrisation des plaies **(Prasad et *al*., 2022 ; Ashour et *al*., 2022).**

Sur le plan chimique, la gomme arabique est constituée principalement de polysaccharides associés à des minéraux tels que le potassium, le magnésium et le calcium, lui conférant des propriétés stabilisantes, émulsifiantes et antioxydantes **(Prasad et *al*., 2022).**

III.2. Taxonomie

Le tableau suivant représente la classification taxonomique de la gomme arabique **(Williams & Phillips, 2015 ; Ashour et *al*., 2022 KewScience, 2024).**

Tableau 3 : Classification taxonomique de la gomme arabique

Rang taxonomique	Classification
Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta (Angiospermes)
Classe	Eudicots
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Genre	Vachellia / Senegalia (anciennement Acacia)
Espèces	Vachellia senegal (= Senegalia senegal); Vachellia seyal

III .3. Description botaniques

III .3. 1. Acacia senegal

Acacia senegal est un arbre de petite taille atteignant généralement moins de 6 m de hauteur, avec un tronc mince et des branches nombreuses qui se développent dès la base. Son écorce est lisse et claire chez les jeunes individus, puis devient rugueuse et fissurée avec l'âge. Les feuilles sont composées, de couleur gris-vert, formées de nombreuses petites folioles. Elles apparaissent au début de la saison des pluies et tombent durant la saison sèche, période pendant laquelle se produit l'exsudation de la gomme arabique. L'espèce se distingue également par la présence d'épines courtes situées à la base des feuilles **(Abdoulkadri Abdoulaye et *al*., 2025) (Figure5).**

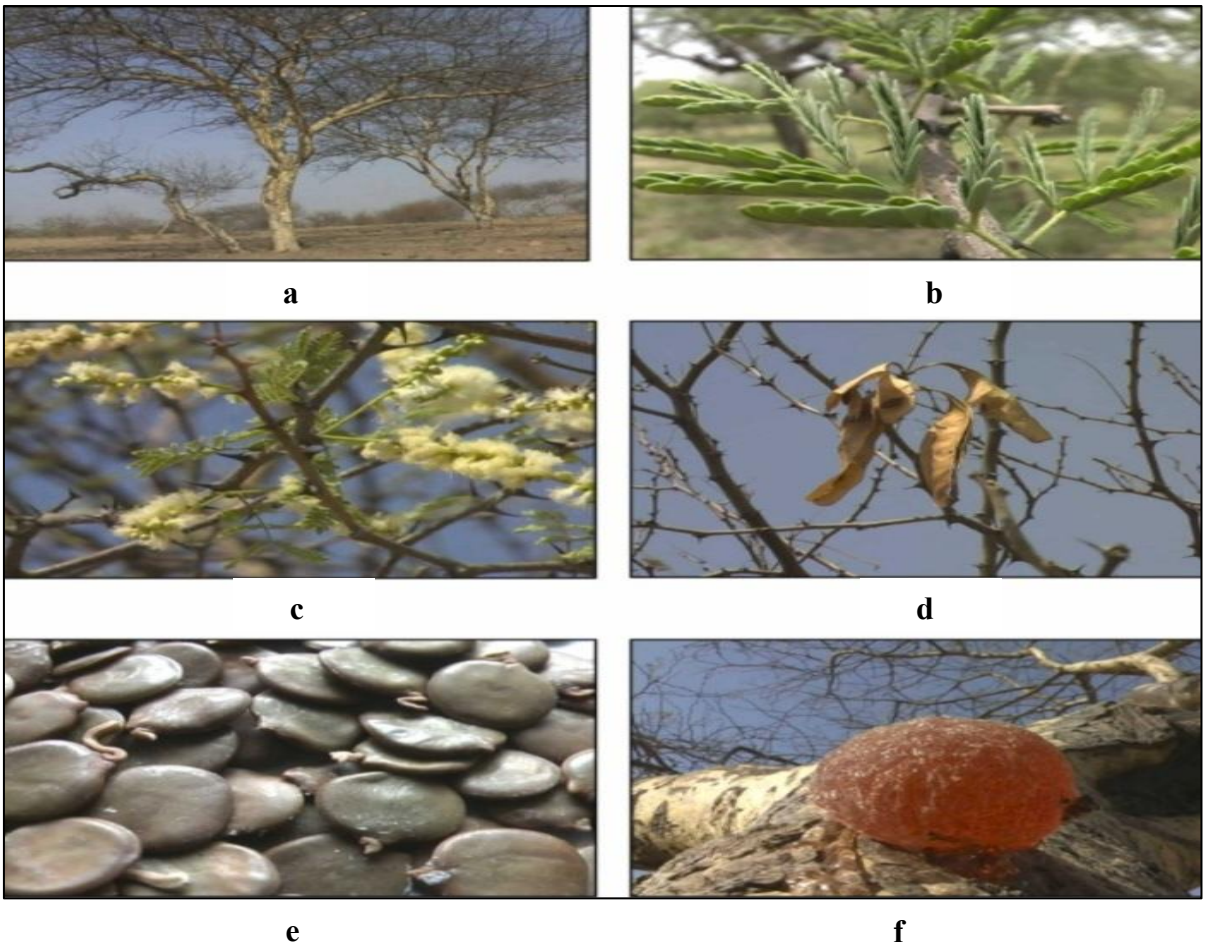


Figure.05 : Acacia senegal : (a) arbres, (b) feuilles, (c) inflorescence, (d) épines et gousses, (e) graines et (f) Exsudat de gomme arabique **(Prasad et *al*., 2022).**

III .3. 2. Acacia seyal

Acacia seyal (Vachellia seyal) est une espèce d'arbre ou d'arbuste caractérisée par un tronc ligneux et une écorce variable selon les variétés : rougeâtre et fine chez A. seyal var. seyal ou plus claire et lisse chez A. seyal var. fistula. Les rameaux portent des épines longues, fines et généralement blanches, disposées par paires. Les inflorescences sont de couleur jaune, de forme globuleuse et portées par un pédoncule. Les fruits sont des gousses étroites, légèrement incurvées, mesurant environ 7 à 20 cm de longueur. L'espèce produit également une gomme arabique d'intérêt biologique et économique **(Ashour et *al*., 2022) (Figure 6).**

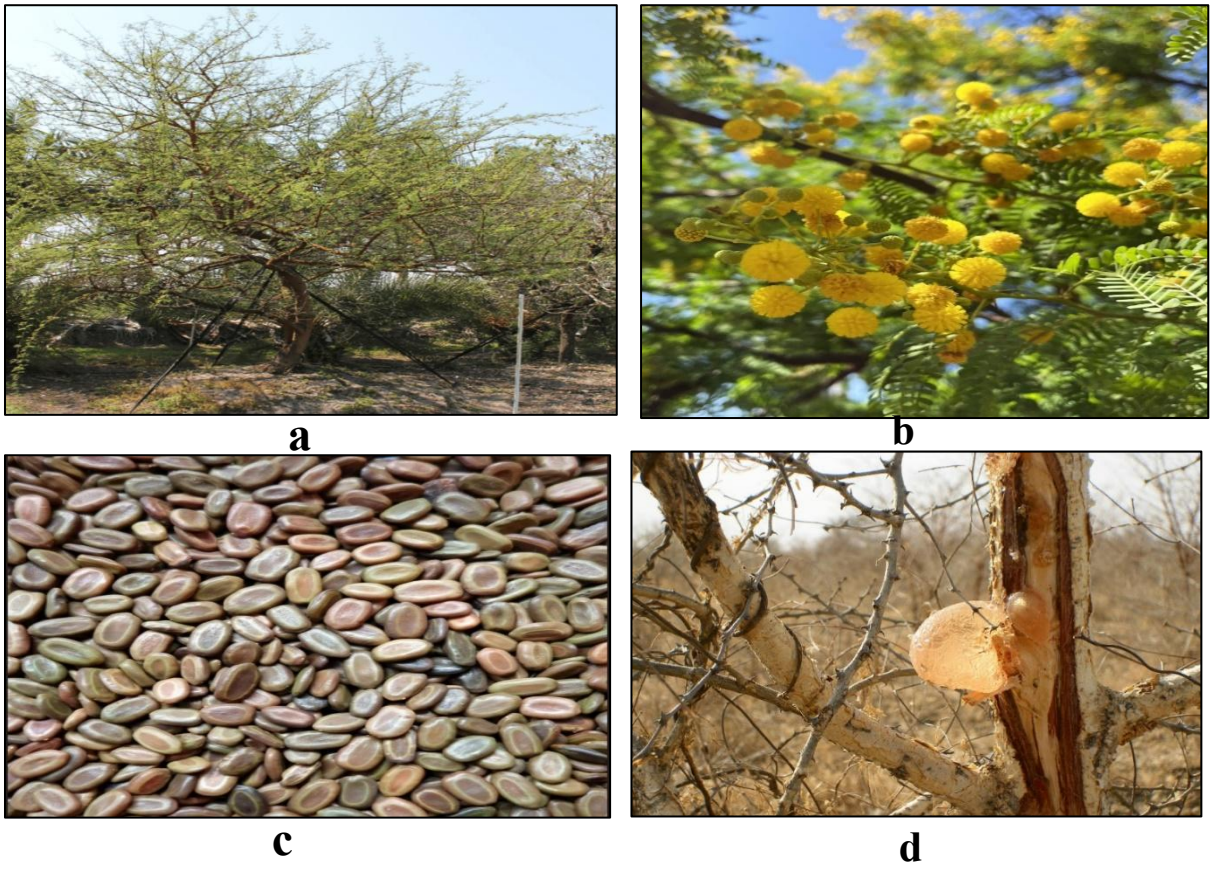


Figure 06 : Acacia seyel: (a) arbres, (b) feuilles ,(c) graines ,(d)) Exsudat de gomme arabique **(FAO)**

III .4. Distribution géographique de la gomme arabique

III .4.1. Distribution mondiale

III .4.1.1. Acacia senegal

Acacia senegal est largement présent dans les pays de l'Afrique subsaharienne : Mauritanie, Mali et Sénégal à l'ouest ; Burkina Faso, Niger, Bénin, Nigeria, Tchad et Cameroun dans la

région centre-nord ; Soudan, Somalie, Érythrée et Éthiopie à l'est ; et Angola, Mozambique, Zimbabwe, Botswana, Namibie et Afrique du Sud au sud. En dehors de l'Afrique, cette espèce se trouve également au Pakistan, à Oman et en Inde **(Prasad et *al*., 2022).** Les sols profonds et sableux bien drainés, avec des précipitations annuelles de 200 à 500 mm et un climat semi-désertique chaud, sont idéaux pour sa culture, mais l'arbre peut aussi pousser sur des sols moins bien drainés jusqu'à 800 mm de pluie par an **(Prasad et *al*., 2022) (Figure 7).**

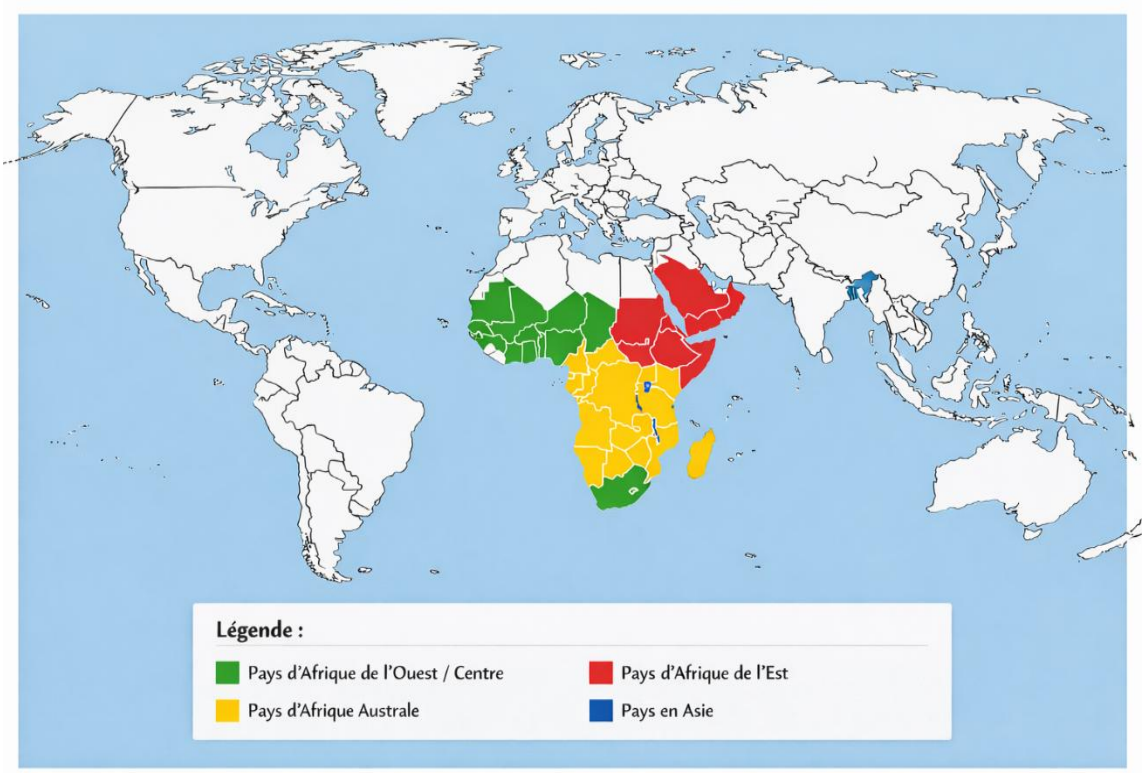


Figure 07 : Carte de distribution géographique de Acacia senegal **(Prasad et *al*., 2022)**

III .4.1.2. Acacia seyal

Acacia seyal (syn. Vachellia seyal) présente une large distribution en Afrique, notamment dans les zones sahéliennes et soudano-sahéliennes. Son aire de répartition s'étend du Sénégal jusqu'au Tchad et au Soudan, et elle est également présente en Afrique de l'Est, incluant l'Éthiopie, la Somalie, le Kenya et la Tanzanie. Cette distribution correspond principalement aux savanes sèches et aux zones semi-arides d'Afrique subsaharienne, caractérisées par de faibles précipitations et une forte variabilité hydrique. Cette large répartition reflète une forte capacité d'adaptation de l'espèce aux conditions climatiques arides et semi-arides. En outre, Acacia seyal se développe largement dans les plaines à sols argileux, où la pluviométrie moyenne annuelle varie entre 300 et 400 mm **(Awad et *al*., 2018) (Figure 8).**

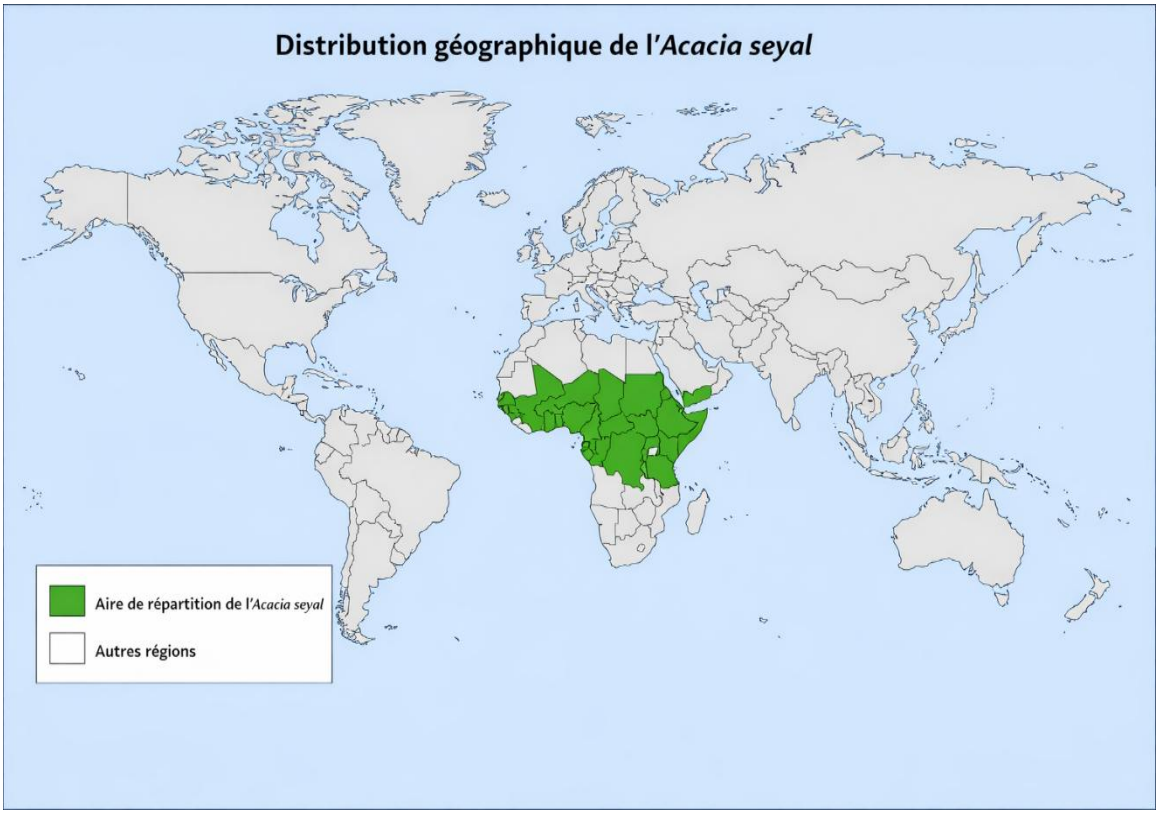
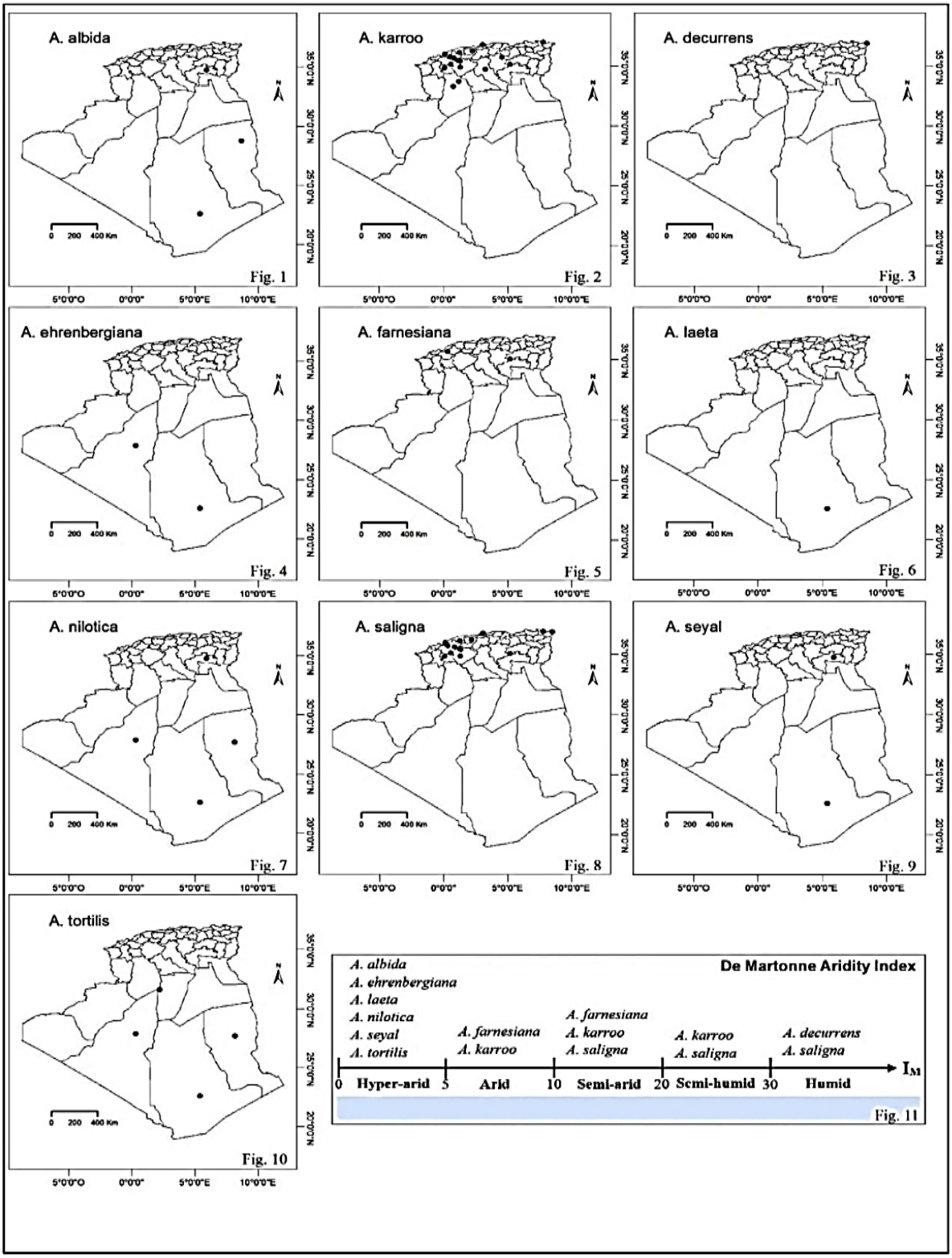


Figure 08 : Carte de distribution géographique de Acacia seyel **(Awad et *al*., 2018)**

III .4.2. En Algérie

En Algérie, les espèces du genre Acacia sont principalement réparties dans les régions sahariennes, notamment dans le Sud-Ouest algérien, où des espèces telles que Acacia albida, Acacia ehrenbergiana, Acacia nilotica, Acacia seyal et Acacia tortilis ont été signalées dans les wilayas d'Adrar, Tindouf, Timimoun et Béchar, caractérisées par une faible pluviométrie annuelle généralement inférieure à 100 mm/an (**Kheloufi et *al*., 2018 ; Benslimane et *al.*, 2016**). Par ailleurs, certaines espèces présentent une distribution localisée dans le Nord du pays, notamment Acacia decurrens dans la région d'El Kala (Nord-Est) et Acacia farnesiana dans les wilayas de Relizane et Batna, où la pluviométrie annuelle varie entre 250 et 500 mm/an **(Kheloufi et *al*., 2018) (Figure 9).**



Figures 09 : 1–10 : Répartition géographique des espèces d'Acacia en Algérie. **11 :** Classification des espèces du genre Acacia suivant l'indice d'Aridité de De Martonne (IM) en Algérie **(Kheloufi et *al*., 2018).**

III.5. Compositions biochimique de la gomme arabique

III.5.1. Polysaccharides

Les polysaccharides constituent la fraction majoritaire de la gomme arabique. Cette dernière est principalement composée d'une fraction dominante d'arabinogalactane (AG) représentant environ 90 %, d'une fraction d'arabinogalactane-protéine (AGP) d'environ 10 %, ainsi que d'une faible proportion de glycoprotéines (<1 %) (**Bali et *al.,* 2022 ; Wang et *al.,* 2023**). L'arabinogalactane est décrit comme un hétéropolysaccharide ramifié, constitué principalement de galactose, arabinose, rhamnose et acide glucuronique (**Patel & Goyal, 2015 ; Wang et *al.,* 2023**). La structure principale de ce polysaccharide est formée d'unités de D-galactose reliées par des liaisons β-(1→3), tandis que les chaînes latérales sont attachées par des liaisons β-(1→6), ce qui confère à la gomme arabique une structure fortement ramifiée **(Patel & Goyal, 2015 ; Wang et *al*., 2023)**

III.5.2. Protéines

La gomme arabique contient une faible proportion de matières azotées, représentant environ 2 % de sa composition totale. La fraction protéique est constituée d'une chaîne polypeptidique d'environ 250 acides aminés, comprenant principalement l'hydroxyproline, l'acide aspartique, la sérine, la proline, la thréonine et la leucine. Ces acides aminés jouent un rôle important dans la liaison entre la fraction protéique et les chaînes glucidiques de la gomme arabique, notamment via la sérine et l'hydroxyproline **(Pérez-Pérez et *al*., 2024).**

III.5.3. Minéraux

La gomme arabique contient une faible fraction minérale composée principalement de calcium (Ca), de magnésium (Mg), de sodium (Na), de potassium (K), de fer (Fe) et de phosphore (P). Elle peut également présenter des traces d'oligo-éléments en concentrations très faibles, variables selon les conditions environnementales et l'origine botanique **(Mariod, 2018)**

Tableau 04 : Composition biochimique des gommes de Acacia senegal et Acacia seyal (les résultats sont représentés en moyenne ± écart-type) **(Musa et *al*., 2019)**

Composant	Acacia senegal	Acacia seyal
Matière sèche totale (mg/g)	889.0 ± 0.27	893.0 ± 0.02
Galactose (%)	35.8 ± 1.20	36.9 ± 1.05
Arabinose (%)	30.3 ± 2.50	47.6 ± 0.60
Rhamnose (%)	15.5 ± 0.35	3.0 ± 0.30
Acide glucuronique (%)	17.4 ± 1.15	6.7 ± 0.40
Acide 4-O-méthyl-glucuronique (%)	1.0 ± 0.05	5.8 ± 0.55
Protéines (mg/g)	27.0 ± 0.01	10.0 ± 0.04
Minéraux (mg/g)	33.0 ± 0.24	40.0 ± 0.07

III.6 Composition phytochimique

III.6.1 Alcaloïdes

Des techniques d'analyse avancées (LC-MS-MS) ont révélé la présence d'alcaloïdes dans la gomme d'acacia ; une étude menée par **El-Garawani et *al.* (2021)** en Égypte a permis d'identifier d'importants composés alcaloïdes, tels que la noscapine et la tétrahydropapavéroline, dans un extrait aqueux à une 10 %. De même, une étude menée par **Maher et *al.* (2021)** au Soudan a confirmé la présence de l'alcaloïde deserpidine dans un extrait éthanolique à 60 % préparé par ultrasonication, soulignant son rôle dans les effets thérapeutiques de la gomme.

III.6.2 Terpénoïdes

Des études récentes ont montré que la gomme d'acacia est riche en terpénoïdes, en particulier en caroténoïdes ; un travail de recherche **Maher et *al.* (2021)** a fait état de la présence de composés tels que le β-carotène, l'astaxanthine et le lycopène dans un extrait à 60 % d'éthanol. Une publication de **El-Garawani et *al.* (2021)** a également signalé l'identification du costunolide (une lactone sesquiterpénique) parmi les composants actifs de la gomme.

III.6.3 Composés phénoliques

Les résultats ont confirmé la présence de composés phénoliques dans la gomme d'acacia, à des concentrations variables selon le type d'extrait ; selon un rapport scientifique de **Safia et *al.* (2024)** en Algérie, la teneur totale en composés phénoliques de l'extrait aqueux était d'environ 9,57 ± 0,04 mg GAE/g. En revanche, la recherche a montré que l'utilisation de solvants organiques augmente considérablement l'efficacité de l'extraction de ces composés. L'étude d'**Elnour et *al*. (2022)** a indiqué que cette proportion atteint 60,78 ± 0,04 mg GAE/g lors de l'utilisation de l'extrait méthanolique assisté par la technique d'extraction par ultrasons, un résultat qui concorde avec les conclusions de **Mohammede lnour (2017)** concernant l'utilisation d'un mélange méthanol-eau à 50%. Cette variation reflète l'efficacité des solvants polaires organiques dans l'extraction des phénols complexes de la structure de la gomme arabique, comparativement aux extraits aqueux ou éthanoliques traditionnels qui peuvent donner des proportions plus faibles, allant jusqu'à 1,25 mg GAE/g selon les résultats de **Hamdani et *al*. (2018)**.

III.6.3.1 Flavonoïdes

L'analyse chimique a montré que la gomme contient des flavonoïdes en tant que composés bioactifs ; en particulier, l'étude de **El-Garawani et *al*. (2021)** a mis en évidence la présence de flavonoïdes spécifiques tels que l'hespéridine et la trihydroxyisoflavone, obtenus à partir d'un extrait préparé avec un solvant (DCM-MeOH 1:1) puis dissous dans l'eau. Dans les travaux de **Magnini et *al*. (2020)**, la teneur totale en flavonoïdes de l'extrait hydroéthanolique (70 %) était d'environ 27,32 ± 0,57 mg RTE/g.

III.6.3.2 Tanins

Les résultats ont mis en évidence la présence de tanins condensés et hydrolysables ; selon les recherches de **Magnini et *al*. (2020)**, la teneur en tanins condensés était d'environ 14,60 ± 0,01 %, tandis que celle en tanins hydrolysables était d'environ 3,09 ± 0,02 % dans l'extrait hydroéthanolique (70 %). La contribution de **Maher et *al.* (2021)** ont également confirmé la

présence de tanins en tant que groupe chimique majeur dans la gomme d'Acacia seyal à l'aide de la GC-TOFMS.

III.7 Utilisation traditionnel

En 1973, l'alimentation et l'administration des médicaments a estimé que la gomme arabique était un produit sûr pouvant être utilisé dans l'alimentation et l'industrie agroalimentaire. Dans l'industrie alimentaire, la gomme arabique est utilisée comme émulsifiant, liant, épaississant et stabilisant, et entre dans la composition des glaces, des bonbons, des gelées, des boissons gazeuses, des chewing-gums, des sirops, des boissons et des arômes. En cosmétique, elle est utilisée pour la fabrication de crèmes et de lotions. Dans le secteur pharmaceutique, elle est utilisée pour l'enrobage des comprimés et des pastilles. C'est un ingrédient clé utilisé en imprimerie, en lithographie et en aquarelle en raison de ses excellentes propriétés liantes. Elle est également utilisée dans l'industrie textile.**(Ahmed et *al*., 2024)**. D'une autre part, la gomme arabique (Acacia senegal) est traditionnellement utilisée pour ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et prébiotiques. Elle est reconnue pour traiter les troubles digestifs, respiratoires et rénaux, tout en jouant un rôle clé dans la régulation du métabolisme des graisses et de la glycémie **(Ahmed et *al*., 2024 ; El-garawani et *al*., 2021)**

III.8 Activités biologiques

La gomme arabique possède plusieurs propriétés médicinales, notamment anti-inflammatoires, anticancéreuses, antioxydantes, anti-obésité, immunostimulantes, anti-ulcéreuses, anti insuffisance rénale, antitoxiques et antidiarrhéiques. Elle joue un rôle bénéfique dans le métabolisme des lipides et du glucose. Elle possède également des propriétés de reminéralisation dentaire et est utilisée dans le traitement de l'arthrite **(Ahmed et *al*., 2024).**

La gomme arabique est une fibre soluble qui peut réduire les taux anormaux de lipides dans l'organisme. L'effet anti-hyper-cholestérolémique de la gomme arabique est attribué à sa capacité à se lier aux acides biliaires et à réduire l'absorption de ces derniers dans l'iléon terminal. La fermentation de la gomme arabique produit un pH acide qui contribue à l'insolubilité des acides biliaires et entraîne leur excrétion dans les selles. La formation d'acides biliaires nécessite du cholestérol, mais l'ingestion de gomme arabique diminue les taux de cholestérol et exerce une activité antihyperlipidémique. **(Umahi et *al.*, 2015; Mohamed et *al.*, 2015 ; Ahmed et *al.,* 2024).**

III.8.1 Activité anti-inflammatoire

Des recherches récentes ont largement démontré le potentiel anti-inflammatoire de la gomme d'Acacia senegal, tant dans des modèles animaux que dans des essais cliniques chez l'homme. Le mécanisme principal repose sur la capacité de la gomme arabique (GA) à inhiber l'activation de la voie NF-κB, ce qui entraîne par la suite une réduction significative des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-6 **(Al-Jubori et *al*., 2023 ; Alobaidi, 2024)**. Sur le plan clinique, il a été démontré que la consommation de GA réduisait les taux de TNF-α et améliorait l'activité de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde **(Al-Jubori et *al*., 2023)**. De plus, la GA joue un rôle crucial dans l'atténuation de l'inflammation systémique, un facteur clé dans la progression de la maladie rénale chronique (MRC) **(Alobaidi, 2024)**.

III.8.2 Activité antidiabétique

La gomme arabique a été signalée comme un agent antidiabétique potentiel chez l'homme et l'animal. Les compléments alimentaires contenant de la gomme arabique ont montré une réduction significative de la glycémie à jeun chez des sujets prédiabétiques et diabétiques . La gomme arabique est riche en acides aminés et les acides aminés, qui possèdent un potentiel antioxydant en réduisant les radicaux libres, jouent un rôle majeur dans le traitement du diabète de type 2 . Grâce à son potentiel antioxydant, elle prévient également les lésions des cellules des îlots causées par les radicaux libres. En activant les cellules bêta des îlots présents dans le pancréas, la gomme arabique stimule la production d'insuline. **(Ahmed et *al*., 2024)**.

III.8.3 Activité néphroprotectrice

La gomme arabique a démontré un potentiel remarquable dans la protection de la fonction rénale et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Ses effets néphroprotecteurs sont en partie attribués à sa capacité à favoriser l'élimination des toxines urémiques en modifiant favorablement l'axe intestin-rein. Des études cliniques et expérimentales montrent que la supplémentation en GA peut entraîner une amélioration significative des biomarqueurs rénaux et ralentir efficacement le déclin de la fonction rénale **(Alobaidi, 2024).**

III.8.4 Activité antimicrobienne

Des études récentes ont examiné les effets antimicrobiens directs et indirects de la gomme d'Acacia senegal. Les recherches ont systématiquement démontré son activité antibactérienne contre divers agents pathogènes, notamment Staphylococcus aureus et Escherichia coli

(Baien et *al*., 2020 ; ResearchGate, 2024). Cette activité antimicrobienne est attribuée à la présence de composés spécifiques dans la gomme d'acacia, tels que les terpènes et les amides aromatiques bactéricides, que l'on trouve dans certaines fractions de la gomme **(Barkeer et al.,2024 ; Osman et al., 2026)**.

III.8.5 Activité anticancéreuse et antitumorale

Des recherches récentes suggèrent que la gomme arabique pourrait présenter un potentiel significatif dans le traitement du cancer, à la fois en tant qu'agent thérapeutique direct et en tant que composant de systèmes d'administration de médicaments. Il convient notamment de noter que les nanoparticules d'argent médiées par la gomme arabique ont montré une activité anticancéreuse sélective contre les cellules cancéreuses mammaires MCF-7, ce qui laisse entrevoir une approche ciblée du traitement du cancer **(Alqahtani et *al*., 2026).** De plus, l'activité antitumorale d'extraits bruts de gommes d'acacia a été évaluée sur diverses lignées cellulaires leucémiques, telles que la LLA à cellules T Jurkat, et a démontré des effets antileucémiques prometteurs **(Kabbashi et *al*., 2022).**

III.9 Toxicité

La gomme arabique est un composé naturel, sûr et peu toxique qui ne présente aucun effet secondaire, ou très peu, et qui est utilisé pour la consommation par voie orale. Selon les données disponibles, les feuilles contiennent 0,003 % de N-N diméthyltryptamine, une substance psychoactive, dans l'extrait. Les effets secondaires qui en découlent sont des symptômes allergiques mineurs et une hypersensibilité. Cette étude démontre les effets bénéfiques de la gomme arabique, ses utilisations à différentes fins et ses effets cliniques. **(Ahmed et *al*.2024)**. Des études toxicologiques à long terme ont également démontré que la gomme arabique ne provoque aucun dommage tissulaire ou physiologique lorsqu'elle est consommée à des doses régulières. Elle a été classée comme substance sûre (**GRAS, generally recognized as safe**) pour la consommation humaine par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), sans qu'il soit nécessaire de fixer une limite maximale de consommation quotidienne. **(Al-jubori et *al.*, 2023).**

Partie expérimentale

Chapitre IV

Matériels et Méthodes

IV.1 Matériel végétal

Le matériel végétal choisi dans notre étude est la gomme arabique issue d'arbres d'acacia cultivés dans la région de Béchar, au sud-ouest de l'Algérie, collecté en automne 2025. **(figure 10).**

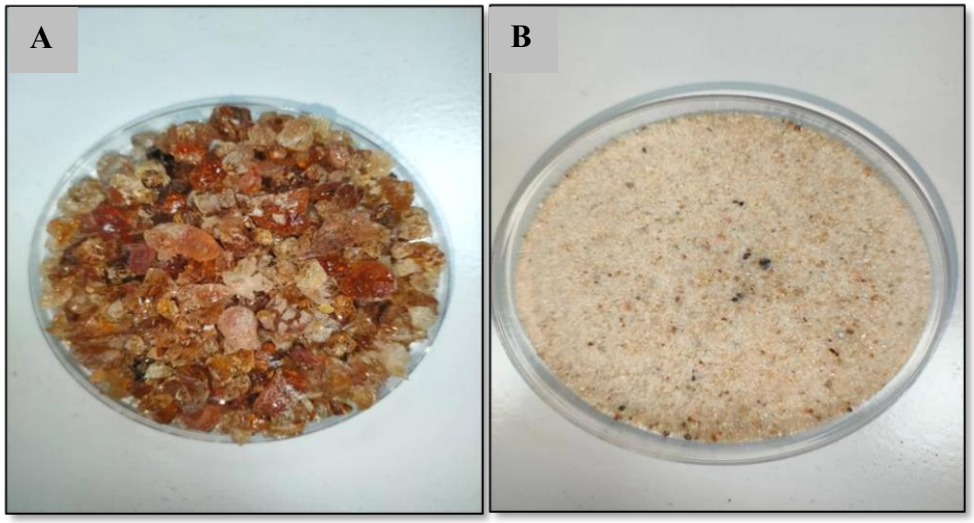


Figure 10 : (A) gomme arabique en perle **(B)** gomme arabique poudre

IV.2 Préparation des extraits

La gomme arabique a été réduite en poudre fine à l'aide d'un broyeur de laboratoire (ROBOTIC), afin d'augmenter la surface de contact avec le solvant et d'optimiser le rendement extractif **(Abel et *al*., 2020)**. L'extraction a été réalisée par macération à température ambiante dans un solvant hydro-éthanolique à 70 % (v/v), conformément aux méthodes décrites par **Magnini et *al*. (2021) et Elmubarak et *al*. (2024)**. La poudre obtenue a été solubilisée à une concentration de 20 % (w/v) selon **Baien et *al*. (2020)**, puis soumise successivement à une agitation magnétique à l'aide d'un agitateur magnétique (VELP, Italie) pendant une heure à 350 rpm afin d'assurer une dissolution homogène initiale. Cette étape a été suivie d'une agitation à l'aide d'un agitateur orbital (WiseShake, Corée du Sud) durant 48 h à 70 rpm, permettant une extraction douce et prolongée des composés bioactifs sans altération thermique **(Elnour et *al*., 2022 ; Ekute et *al*., 2025)**. Le mélange obtenu a ensuite été filtré à l'aide d'un papier filtre Whatman N°4. Le filtrat a été conservé à 4 °C, puis évaporé sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif (Heating Bath, Suisse) à 40 °C afin d'obtenir un extrait sec. Ce dernier a été conservé à −16 °C jusqu'à son utilisation.

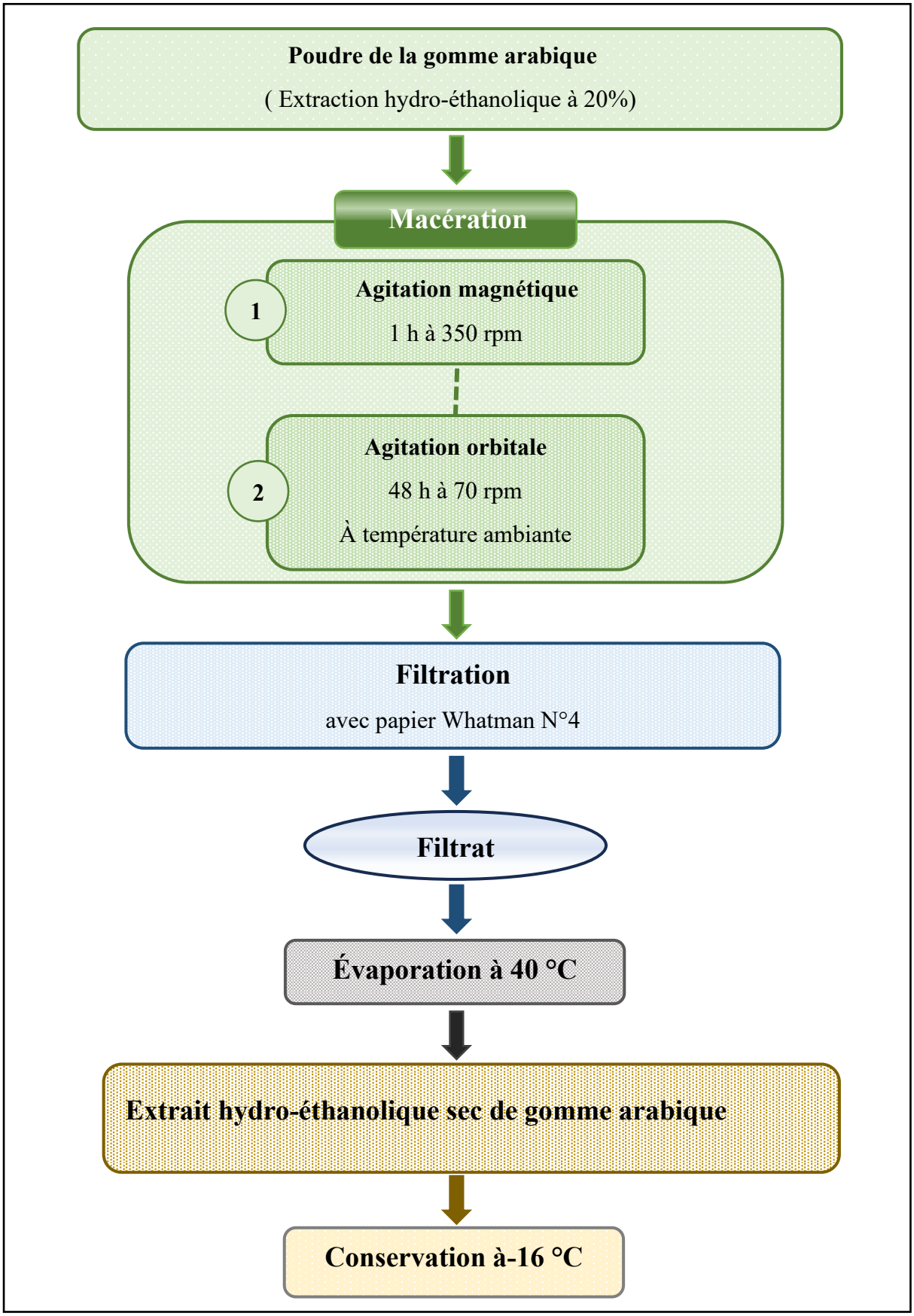


Figure 11 : Schéma récapitulatif des étapes du protocole d'extraction par macération.

IV.3 Matériel animal

Pour la réalisation de cette étude, un effectif total de trente-sept (37) rats femelles de souche Wistar, présentant un poids corporel moyen d'environ 212 ± 12g, a été obtenu auprès de l'Institut Pasteur d'Alger. À leur arrivée, les animaux ont été transférés à l'animalerie de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, où ils ont été maintenus pour une période d'acclimatation. Durant cette phase d'adaptation, les conditions d'élevage ont été rigoureusement contrôlées. Les rats ont été nourris avec un régime standard à base de céréales, à raison d'environ 25 g par animal et par jour, et ont eu un accès libre à l'eau minérale. Les conditions environnementales ont été maintenues constantes, notamment un cycle nycthéméral de (12h lumière /12h obscurité), ainsi qu'une température ambiante adaptée au bien-être des animaux **(figure 12).**

Figure 12 : rats femelles de souche Wistar

IV.4 Test de toxicité

Avant de procéder à l'expérimentation *in vivo*, il est indispensable d'effectuer un test de toxicité afin d'identifier les éventuels effets nocifs de l'extrait étudié. Ce test repose sur l'observation de modifications comportementales, de troubles moteurs, de convulsions ou de mortalité chez les animaux expérimentaux. Dans ce cadre, douze (12) rats femelles ont été répartis en quatre (4) lots, chaque lot comprenant trois (3) rats , auxquels ont été administrées différentes doses

croissantes de l'extrait hydroéthanolique de gomme arabique par gavage gastrique, selon la répartition suivante :

• **Lot Tox-D1** (n = 3) : administration de 100 mg/kg d'extrait de gomme arabique.

• **Lot Tox-D2** (n = 3) : administration de 200 mg/kg d'extrait de gomme arabique.

• **Lot Tox-D3** (n = 3) : administration de 500 mg/kg d'extrait de gomme arabique.

• **Lot Tox-D4** (n = 3) : administration de 1000 mg/kg d'extrait de gomme arabique.

Après l'administration de l'extrait, les rats ont été surveillés attentivement afin de détecter tout signe éventuel de toxicité. Les observations ont été réalisées durant les 30 premières minutes, puis au cours des 24 et 48 premières heures, et ensuite quotidiennement pendant une période de 14 jours, conformément aux recommandations de **l'OCDE (2008), essai n°425 (figure 13)**

Figure 13 : Répartition des lots pour le test de toxicité

IV.5 Évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait de gomme arabique

Le protocole expérimental adopté repose sur l'induction d'un stress oxydatif chez les rats, suivie parallèlement de l'évaluation de l'effet antioxydant de la gomme arabique. La durée expérimentale a été définie en se basant sur le modèle décrit par **Usadadia et *al.* (2020)**, avec une adaptation de celle-ci, portée à 33 jours.

IV.5.1 Répartition des groupes d'expérimentation

Un effectif de 25 animaux a été réparti en cinq groupes expérimentaux homogènes selon le poids, comme suit :

• **Groupe T** (n = 5) : considéré comme groupe témoin et ayant reçu de l'eau distillée.

• **Groupe AZT** (n = 5) : soumis à un stress oxydatif induit par l'Azithromycine.

• **Groupe AZT-GAD1** (n = 5) : ayant reçu l'Azithromycine et traité par l'extrait hydroéthanolique de gomme arabique à 100 mg/kg.

• **Groupe AZT-GAD2** (n = 5) : ayant reçu l'Azithromycine et traité par l'extrait hydroéthanolique de gomme arabique à 200 mg/kg.

Groupe AZT-STD (n = 5) : ayant reçu l'Azithromycine et traité par l'acide ascorbique (vitamine C) à 50 mg/kg, utilisé comme traitement antioxydant de référence. **(Figure 14).**

Figure 14 : Répartition des groupes d'expérimentation

IV.5.2 Induction du stress oxydatif

Le stress oxydatif a été induit par l'administration quotidienne d'azithromycine à la dose de 30 mg/kg, dissoute dans de l'eau distillée, par gavage gastrique selon le protocole décrit par **Usadadia et *al.* (2020),** pendant une durée de 33 jours. Le volume administré était de 0,6 mL

par rat à chaque prise. Les animaux du groupe témoin ont reçu un volume équivalent de 0,6 mL d'eau distillée par la même voie d'administration et durant la même période expérimentale.

IV.5.3 Administration du traitement

Après l'induction du stress oxydatif, les animaux ont poursuivi une prise en charge thérapeutique quotidienne par gavage gastrique, administrée une heure (1h) après l'induction, et maintenue pendant une durée de 33 jours. Les groupes T et AZT ont reçu uniquement de l'eau distillée durant cette phase expérimentale. Le groupe standard AZT-STD a reçu l'acide ascorbique à 50 mg/kg, utilisé comme traitement antioxydant de référence **(Gezer et *al*., 2024)**. Par ailleurs, les groupes traités AZT-GAD1 et AZT-GAD2 ont reçu l'extrait hydroéthanolique de gomme arabique à 100 mg/kg et 200 mg/kg respectivement **(Longdet et *al*., 2018; Al-Doaiss et *al*., 2024) (figure 15).**

Figure 15 : Administration des solutions par gavage gastrique.

IV.5.4 Paramètres biologiques étudiés

IV.5.4.1 Évolution pondéral

Le poids corporel de chaque rat a été suivi tout au long de la période expérimentale, par des pesées effectuées de manière hebdomadaire. Ce suivi a permis d'évaluer les variations pondérales des animaux au cours du temps et de mettre en évidence d'éventuels changements de leur état physiologique.

IV.5.4.2 Consommation d'eau

La consommation d'eau a été mesurée quotidiennement pour l'ensemble des groupes expérimentaux durant toute la durée de l'étude. Ce paramètre a été suivi afin d'apprécier les variations de l'apport hydrique et d'identifier d'éventuelles altérations de l'état général des animaux.

IV.5.4.3 Fonction hépatique

L'évaluation de la fonction hépatique a été réalisée par le dosage des transaminases, à savoir l'aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO) et l'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP), ainsi que la phosphatase alcaline (PAL), enzyme marqueur de l'atteinte hépatobiliaire. Les activités enzymatiques ont été déterminées selon la méthode standardisée de l'IFCC sans phosphate de pyridoxal, décrite par **Schumann et *al.* (2002)**. L'ensemble des analyses biochimiques a été effectué à l'aide d'un automate (EliTechGroup, Clinical Systems, Selectra PRO M, Pays-Bas).

IV.5.4.4 Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale a été réalisée par le dosage de l'urée et de la créatinine. L'urée a été mesurée selon la méthode de **Bretaudière et al. (1976)**, tandis que la créatinine a été dosée selon les protocoles de **Butler (1975)** et **Vasiliades (1976)**. Les analyses biochimiques ont également été effectuées à l'aide d'un automate (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas).

IV.5.5 Étude histologique

À la fin du protocole expérimental, les rats ont été anesthésiés par inhalation du Diethyle-éther. Ensuite, les organes vitaux, notamment le foie, les reins et le cerveau, ont été soigneusement prélevés, rincés à l'eau physiologique afin d'éliminer les résidus sanguins, puis fixés immédiatement dans une solution de formaldéhyde à 10 % en vue de leur conservation et de leur examen macroscopique et histologique ultérieur.

Après la fixation des organes prélevés, l'examen anatomo-pathologique a été réalisé au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem. Les différentes étapes histologiques ont été réalisées conformément au protocole décrit dans le manuel de technique d'anatomo-cytopathologie **(Marck, 2010).**

IV.5.5.1 Macroscopie

Les pièces fixées ont été fragmentées en petits morceaux de taille appropriée, puis placées soigneusement dans des cassettes d'inclusion en vue de leur traitement histologique ultérieur .

IV.5.5.2 Imprégnation (circulation)

Cette étape vise à assurer le durcissement adéquat des tissus en les imprégnant d'un milieu solide capable de leur conférer une résistance mécanique suffisante pour les manipulations ultérieures. Elle repose principalement sur le remplacement progressif de l'eau contenue dans les tissus par une substance hydrophobe chimiquement stable, telle que la paraffine. Pour atteindre cet objectif, une série successive de bains chimiques a été appliquée afin de permettre la déshydratation progressive des tissus et leur imprégnation complète.

A. Post fixation

Elle consiste à immerger le tissu dans un bain de formol à 10 %, afin de renforcer et stabiliser la fixation initiale.

B. Déshydratation

Elle permet d'éliminer l'eau contenue dans le tissu par des passages successifs dans des bains d'éthanol de concentration croissante, jusqu'à l'éthanol absolu.

C. Substitution

Elle consiste à remplacer l'éthanol par un solvant organique, tel que le toluène ou le xylène, qui est miscible avec la paraffine.

D. Imprégnation

Elle correspond au remplacement du solvant par la paraffine liquide, réalisée à environ 70 °C, permettant l'infiltration complète du tissu avant l'inclusion.

IV.5.5.3 Inclusion (enrobage)

Les pièces réséquées ont été placées dans des moules en acier inoxydable, puis recouvertes de paraffine à l'état fondu. Les blocs obtenus ont été ensuite conservés à -20 °C**.**

IV.5.5.4 Microtomie

À partir des blocs tissulaires obtenus après inclusion, des coupes fines de 4 µm d'épaisseur ont été réalisées à l'aide d'un microtome. Les coupes ont ensuite été déposées sur des lames de verre et étalées dans un bain marie afin de les aplanir et d'éviter la formation de plis. Enfin les lames ont été mises dans une étuve à 37 °C pendant 24 heures pour assurer leur séchage et permettre une bonne adhérence des coupes au verre.

V.5.5.5 Coloration

La coloration est une étape qui permet de visualiser les principaux constituants morphologiques des tissus, notamment le noyau, le cytoplasme et le tissu conjonctif. Elle se déroule en plusieurs phases bien définies :

A. Déparaffinage

Cette étape consiste à éliminer la paraffine des coupes histologiques par immersion dans un solvant organique, tel que le toluène ou le xylène.

B. Réhydratation

Cette étape consiste à remplacer progressivement le solvant présent dans les tissus par des bains d'éthanol de concentrations croissantes, afin d'aboutir à l'eau. Elle comprend un passage successif dans des bains d'éthanol à 70 %, 80 % et 96 %, suivi d'un rinçage à l'eau.

C. Coloration

La coloration est une technique de double coloration (bichromique) reposant sur l'utilisation de deux colorants principaux : l'hématoxyline et l'éosine. Elle a été réalisée selon la séquence suivante : un bain d'hématoxyline de Harris, suivi d'un passage dans l'eau, puis un bain d'eau mélangé au carbonate de lithium, ensuite un bain d'éthanol à 96 %, et enfin un bain d'éosine.

D. Déshydratation

Cette étape permet de préparer les lames après la coloration en vue d'un montage en résine. Elle consiste à éliminer l'eau des coupes histologiques par passage dans des bains successifs d'acétone, puis dans des bains de toluène ou de xylène. Cette étape doit être réalisée rapidement afin de limiter l'extraction des colorants présents dans les tissus.

IV.5.5.6 Montage

Les coupes histologiques colorées sont montées entre lame et lamelle à l'aide d'une résine synthétique de montage (EUKITT), permettant leur conservation durable. Les préparations microscopiques sont prêtes pour l'observation au microscope optique.

IV.5.5.7 Lecture microscopique

L'observation des coupes histologiques a été réalisée à l'aide d'un microscope optique équipé d'un système de capture d'images (OPTIKA, Italie). Chaque préparation a été examinée à différents niveaux de grossissement, puis photographiée pour analyse. L'étude des tissus s'est basée sur l'évaluation de leur organisation générale, de leur morphologie ainsi que de leurs caractéristiques anatomiques. Les éventuelles altérations cellulaires, lésions ou modifications tissulaires ont été mises en évidence grâce à la coloration hématoxyline-éosine (H&E), où l'hématoxyline colore les noyaux en violet et l'éosine colore le cytoplasme en rose clair.

IV.6 Analyse statistique

L'ensemble des résultats a été exprimé sous forme de moyenne ± écart-type. Le traitement statistique des données a été effectué à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 23). La comparaison entre les groupes expérimentaux a été réalisée par une analyse de la variance à un facteur (ANOVA), complétée par un test post hoc de Tukey afin d'identifier les différences intergroupe significatives. Le seuil de significativité a été fixé à $P \leq 0,05$, selon l'échelle suivante : $*P \leq 0,05$ significatif, $**P \leq 0,01$ très significatif et $***P \leq 0,001$ hautement significatif.

Chapitre V

Résultats et discussion

V.1 Test de toxicité

À la suite de l'administration de l'extrait hydroéthanolique de la gomme arabique par gavage gastrique à différentes doses (100 mg/kg, 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1000 mg/kg). Aucun signe de toxicité ; changements comportementaux, troubles moteurs, décès n'ont été enregistrés au cours des 14 jours d'observation (**Tableau 5**).

Tableau 05 : Les observations du test de toxicité au cours de 14 jours.

	100 mg/kg	200 mg/kg	500 mg/kg	1000 mg/kg
Modification comportementale	–	–	–	–
Trouble moteur	–	–	–	–
Convulsion	–	–	–	–
Mortalité	–	–	–	–

(-) rien à signaler

V.2Paramètres biologiques étudiés

V.2.1 Évolution pondérale

L'évolution pondérale observée au cours des 33 jours d'expérimentation a montré une augmentation légère et progressive du poids corporel chez l'ensemble des groupes expérimentaux, avec une évolution hebdomadaire faible et régulière entre J1 et J33. Les groupes traités avec l'azithromycine seule (Azt), l'association azithromycine–extrait hydroéthanolique de gomme arabique aux doses de 100 mg/kg (Azt-GA D1) et 200 mg/kg (Azt-GA D2), ainsi que le groupe traité par l'acide ascorbique (Azt-STD), ont tous présenté des profils pondéraux similaires à celui du groupe témoin (T). Par ailleurs, aucune variation importante du poids corporel n'a été observée entre les différents groupes, les poids restant globalement stables et

comparables. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée entre les groupes durant l'expérimentation (**Figure 16**).

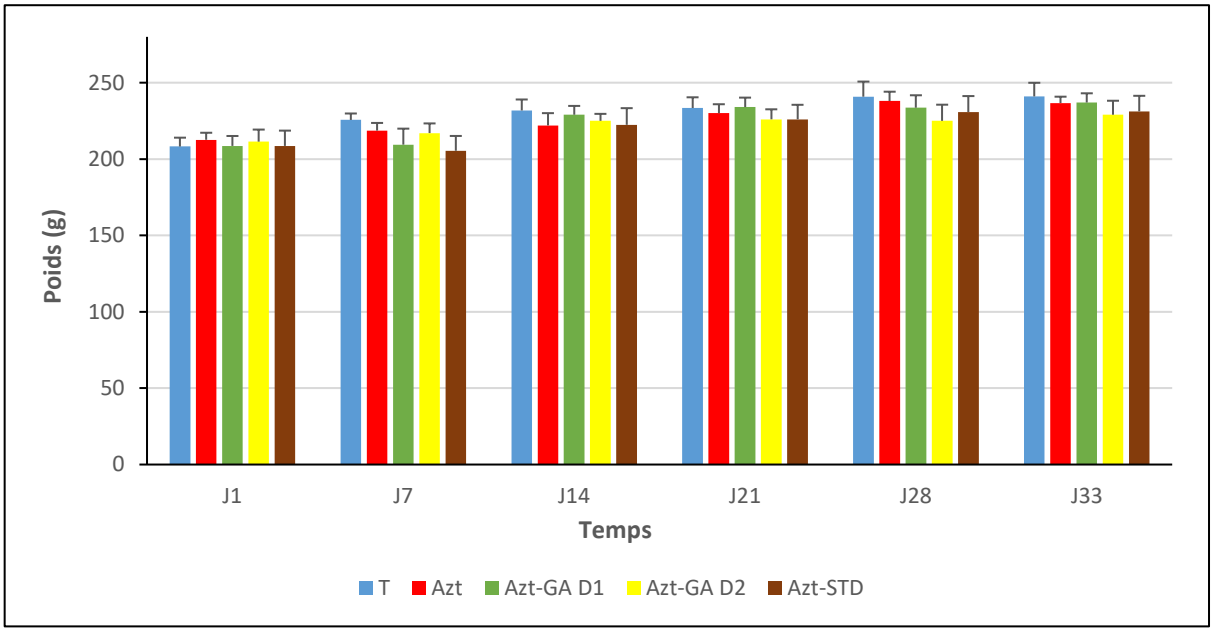


Figure 16 : Moyenne de l'évolution pondérale au cours de l'expérimentation. **T** : groupe témoin. **AZT** : groupe modèle traité à l'Azithromycine (30 mg/kg). **AZT-STD** : groupe Azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg). **AZT-GAD1** : groupe Azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). **AZT-GAD2** : groupe Azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg).

V.2.2 Consommation d'eau

La consommation d'eau a présenté des variations entre les différents groupes expérimentaux durant les 33 jours de l'étude. Au cours des deux premières semaines (J7 et J14), le groupe traité par l'Azithromycine (AZT) a présenté une augmentation de la consommation d'eau, avec des valeurs particulièrement élevées au cours de la deuxième semaine (J14), où elles étaient supérieures à celles du groupe témoin (T). À partir de J21 et jusqu'à la fin de l'expérimentation (J33), une diminution progressive de cette consommation a été observée. Les groupes traités par l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (AZT-GA D1 et AZT-GA D2) ont présenté, au début de l'expérimentation, des valeurs de consommation d'eau inférieures à celles observées dans le groupe AZT. Cependant, à partir de J21 jusqu'à J33, les valeurs enregistrées dans ces deux groupes sont devenues proches de celles du groupe AZT. Concernant le groupe traité par l'acide ascorbique (AZT-STD), les valeurs de consommation d'eau sont restées très proches de celles du groupe témoin durant les deux premières semaines (J7 et J14). Tandis qu'à

partir de la quatrième semaine (J21), des variations progressives ont été observées, se poursuivant jusqu'à la fin de l'expérimentation (J33) (**Figure 17**).

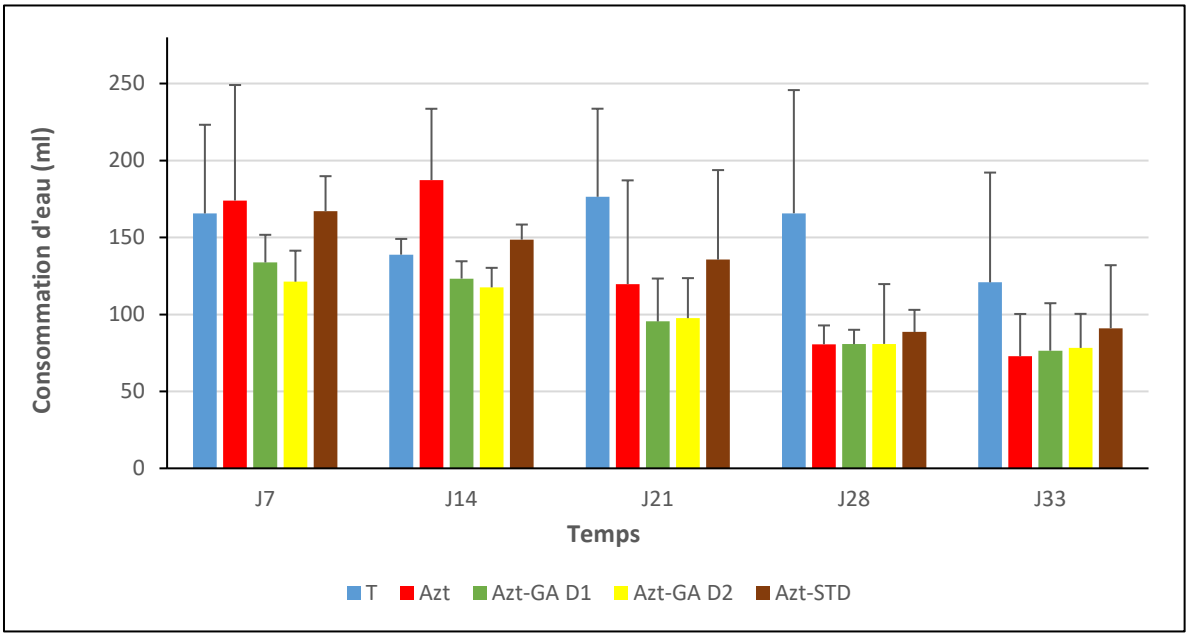


Figure 17 : Moyenne de la consommation d'eau au cours de l'expérimentation. **T** : groupe témoin. **AZT** : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). **AZT-STD** : groupe azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg). **AZT-GAD1** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). **AZT-GAD2** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg).

V.2.3 Fonction hépatique

Le taux sérique de TGO a montré une légère augmentation chez le groupe traité avec l'Azithromycine (AZT) par rapport au groupe témoin (T). En revanche, les groupes AZT-GA D1, AZT-GA D2 et AZT-STD ont présenté des valeurs proches de celle du groupe témoin (T), avec de faibles variations entre eux. Concernant le dosage de TGP, une augmentation a été enregistrée chez tous les groupes traités comparativement au groupe témoin, la valeur la plus élevée étant observée dans le groupe AZT-GA D1. Les groupes AZT et AZT-GA D2 ont présenté des valeurs intermédiaires, tandis que le groupe AZT-STD a enregistré une valeur plus faible et relativement plus proche de celle du groupe témoin. Pour la PAL, le groupe AZT a enregistré une augmentation significative ($P \leq 0,05$) par rapport au groupe témoin. Les groupes AZT-GA D1 et AZT-GA D2 ont montré des valeurs inférieures à celle du groupe AZT. En revanche, le groupe AZT-STD a présenté une valeur élevée, proche de celle observée dans le groupe AZT, avec également une augmentation significative comparativement au témoin ($P \leq 0,05$) (**Figure 18**).

Figure 18 : Effet de l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique sur les paramètres biochimiques hépatiques TGO : transaminase glutamo-oxaloacétique (A). **TGP** : transaminase glutamo-pyruvique (B) **PAL** : phosphatase alcaline (C) chez les rats traités avec l'azithromycine. **T** : groupe témoin. **AZT** : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). **AZT-STD** : groupe azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg). **AZT-GAD1** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). **AZT-GAD2** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg).

V.2.4 Fonction rénale

Le taux d'urée a montré une légère augmentation chez le groupe traité par l'Azithromycine (Azt) par rapport au groupe témoin (T). En revanche, le groupe Azt-GA D1 a présenté une valeur plus faible et plus proche de celle du groupe témoin, tandis que le groupe Azt-GA D2 a affiché une valeur intermédiaire légèrement supérieure à celle observée dans le groupe Azt-GA D1. Le groupe Azt-STD a montré un taux d'urée légèrement plus élevé que celui observé dans les groupes Azt-GA D1 et Azt-GA D2. Concernant la créatinine, les valeurs sont restées globalement proches entre les différents groupes expérimentaux, sans différence notable par rapport au groupe témoin. Les groupes traités par l'Azithromycine seule, la gomme arabique aux deux doses ainsi que le traitement standard ont présenté des niveaux de créatinine relativement similaires, traduisant l'absence de variation importante de ce paramètre (**Figure 19**).

Figure 19 : Effet de l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique sur les paramètres de la fonction rénale : concentration sérique de l'urée (A). concentration sérique de la créatinine (B). **T** : groupe témoin. **AZT** : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). **AZT-STD** : groupe azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg). **AZT-GAD1** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). **AZT-GAD2** : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg).

V.3 Examen histologique

V.3.1 Examen histologique du tissu hépatique

Le tissu hépatique chez le groupe témoin présente une architecture lobulaire parfaitement conservée : les hépatocytes, à noyaux vésiculeux basophiles et cytoplasme éosinophile homogène, s'organisent en travées de Remak régulières autour d'une veine centrolobulaire bien individualisée, tandis que les sinusoïdes ainsi que les triades portales constituées d'une branche de la veine porte, d'une branche de l'artère hépatique et d'un canal biliaire demeurent intacts, sans infiltration inflammatoire ni foyer nécrotique. Le groupe (AZT) présente, en revanche, les altérations les plus sévères : une inflammation leucocytaire portale et périportale, une dilatation sinusoïdale, une stéatose microvacuolaire hépatocytaire, ainsi que des dépôts biliaires intrahépatiques évocateurs d'une cholestase, l'ensemble traduisant un stress oxydatif hépatotoxique imputable à l'azithromycine. Le groupe (AZT-STD), bien que distinct du groupe témoin, présente une architecture globalement préservée avec une organisation sinusoïdale et trabéculaire satisfaisante ; une discrète microvacuolisation cytoplasmique ainsi qu'une stéatose hépatique et de rares dépôts biliaires sont néanmoins notés, en l'absence d'infiltration leucocytaire significative. Chez le groupe (AZT-GAD1), l'intégrité structurale lobulaire est maintenue, mais une infiltration leucocytaire modérée à distribution portale et centrolobulaire est observée, avec de rares dépôts biliaires résiduels. Le groupe (AZT-GAD2) affiche le profil histologique le plus favorable parmi les groupes traités : l'organisation hépatocytaire et sinusoïdale est bien conservée, les dépôts biliaires sont totalement absents, la stéatose hépatique est absente, et seule une légère persistance de cellules immunitaires en position portale est notée, témoignant d'une restauration quasi complète de l'intégrité parenchymateuse hépatique **(Figure 20, 21).**

S

Figure 20 : Photomicrographies du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). T : groupe témoin. AZT : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). AZT-STD : groupe azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg).
VC : veine centro-lobulaire ; CH : cellules hépatocytaires ; SH : sinusoïde hépatique ; TD : triade portale ; VP : veine porte ; CB : canal biliaire ; AH : artère hépatique ; Cl : cellule leucocytaire ; STH : stéatose hépatique ; Db : dépôt biliaire ; SHD : sinusoïdes hépatiques dilatés .

Figure 21 : Photomicrographies du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). T : groupe témoin. AZT : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). AZT-GAD1 : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). AZT-GAD2 : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg). VC : veine centro-lobulaire ; CH : cellules hépatocytaires ; SH : sinusoïde hépatique ; TD : triade portale ; VP : veine porte ; CB : canal biliaire ; AH : artère hépatique ; Cl : cellule leucocytaire ; STH : stéatose hépatique ; Db : dépôt biliaire .

V.3.2 Examen histologique du tissu rénal

Le tissu rénal chez le groupe témoin présente une architecture rénale parfaitement préservée : les glomérules apparaissent intacts et bien délimités au sein de leur capsule de Bowman, tandis que les tubules contournés proximaux et distaux, bordés d'un épithélium cubique simple régulier, présentent une organisation structurale satisfaisante, en l'absence de toute nécrose tubulaire ou infiltration inflammatoire interstitielle. Le groupe (AZT) révèle, en revanche, les altérations néphrotoxiques les plus sévères : une dégénérescence et une atrophie glomérulaire marquées, un épaississement de la paroi de la capsule de Bowman, ainsi qu'une microvacuolisation intraglomérulaire et extraglomérulaire accompagnée de lésions de fibrose. L'effacement partiel ou total de certains corpuscules rénaux, laissant des espaces glomérulaires optiquement vides, témoigne d'une destruction avancée du parenchyme rénal et d'une altération sévère de la capacité de filtration glomérulaire, l'ensemble évoquant un stress oxydatif néphrotoxique imputable à l'azithromycine. Le groupe (AZT-STD) présente une amélioration structurale relative par rapport au groupe (AZT) : bien que quelques foyers de dégénérescence glomérulaire subsistent, ils demeurent nettement moins étendus ; l'absence de fibrose est notée, l'épaississement de la paroi capsulaire est présent, et les microvacuolisations se limitent au compartiment intraglomérulaire sans extension extraglomérulaire, traduisant une préservation partielle de l'intégrité rénale. Chez le groupe (AZT-GAD1), une amélioration histologique notable est observée : l'architecture rénale globale est mieux conservée, en l'absence de fibrose et de lésions tubulaires significatives ; seule une microvacuolisation intraglomérulaire résiduelle est relevée, témoignant d'une atteinte cellulaire localisée et d'un début de restauration fonctionnelle. Le groupe (AZT-GAD2) présente le profil néphroprotecteur le plus favorable parmi les groupes traités : l'organisation glomérulaire et tubulaire est bien reconstituée, sans fibrose ni lésion tubulaire décelable, et les microvacuolisations intraglomérulaires ne sont qu'occasionnellement observées, attestant d'une restauration quasi complète de l'intégrité architecturale et fonctionnelle du parenchyme rénal (Figure 22, 23).

Figure 22 : Photomicrographies du tissu rénal coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). T : groupe témoin. AZT : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). AZT-STD : groupe azithromycine traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg).
CR : corpuscule rénal ; Gr : glomérule rénal ; CB : capsule de Bowman ; TCP : tubule contourné proximal ; TCD : tubule contourné distal ; GrD : glomérule rénal dégénéré ; GrA : glomérule rénal atrophié ;
; EB : espace de Bowman ; EBe : espace de Bowman épaissi ; MVIG: microvacuole intraglomérulaire ; Fib : fibrose ; CrV **:** corpuscule rénal vide

Figure 23 : Photomicrographies du tissu rénal coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). T : groupe témoin. AZT : groupe modèle traité à l'azithromycine (30 mg/kg). AZT-GAD1 : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (100 mg/kg). AZT-GAD2 : groupe azithromycine traité avec l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique (200 mg/kg).
CR : corpuscule rénal ; Gr : glomérule rénal ; CB : capsule de Bowman ; TCP : tubule contourné proximal ; TCD : tubule contourné distal ; GrD : glomérule rénal dégénéré ; GrA : glomérule rénal atrophié ; EB : espace de Bowman ; EBe : espace de Bowman épaissi ; MVIG : microvacuole intraglomérulaire ;

V.3.3 Examen histologique du tissu cérébral

L'examen histologique du tissu nerveux met en évidence une architecture parfaitement conservée chez le groupe Témoin (T), aussi bien au niveau du cervelet, avec une organisation normale des couches moléculaire, granulaire et des cellules de Purkinje bien alignées et intactes, qu'au niveau de l'hippocampe où les couches moléculaire, polymorphe et pyramidale présentent une organisation régulière des cellules pyramidales sans désorganisation ni altération morphologique. En revanche, le groupe AZT révèle des altérations neurohistologiques plus au moins marquées caractérisées au niveau du cervelet par une activation des cellules gliales associée à une raréfaction des cellules de Purkinje. Le groupe AZT-STD présente également une activation des cellules gliales, une vacuolisation péricellulaire ainsi qu'une raréfaction des cellules de Purkinje, mais avec une intensité moindre que celle observée chez le groupe AZT. Le groupe AZT-GAD1 montre principalement une vacuolisation péricellulaire au niveau du cortex cérébral, témoignant d'une altération modérée du parenchyme nerveux. Quant au groupe AZT-GAD2, il présente une vacuolisation neuronale au niveau du cortex cérébral ainsi qu'une désorganisation des cellules pyramidales de l'hippocampe, reflétant une perturbation de l'architecture cyto-histologique normale de cette région cérébrale **(Figure 24-25).**

Figure 24 : Photomicrographies du tissu cérébral coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E, ×40). Groupe T (a : cervelet ; b : hippocampe), groupe AZT (a : hippocampe ; b : cervelet) et groupe AZT-STD (a : cortex cérébral ; b : cervelet). Ch M : couche moléculaire ; Ch G : couche granulaire ; Ch Pl : couche polymorphe ; CP : cellules pyramidales ; CPy : cellules de Purkinje ; ACG : activation des cellules gliales ; RCP : raréfaction des cellules de Purkinje ; VPC : vacuolisation péricellulaire.

V.4 Discussion

*Le stress oxydatif constitue un mécanisme central impliqué dans l'altération des structures cellulaires et le développement de nombreuses lésions tissulaires. Il résulte d'un déséquilibre entre la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les systèmes antioxydants endogènes, affectant particulièrement le foie et les reins en raison de leur rôle majeur dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques **(Birben et *al*., 2012 ; Liguori et *al*., 2018)**. Plusieurs études ont montré que certains agents pharmacologiques, notamment les macrolides, favorisent ce déséquilibre redox et induisent progressivement des altérations cellulaires et fonctionnelles **(Teschke et Danan, 2016 ; Perazella, 2024)**. Dans ce contexte, les extraits végétaux riches en polyphénols et flavonoïdes suscitent un intérêt croissant grâce à leurs propriétés antioxydantes capables de neutraliser les radicaux libres et de renforcer les défenses endogènes **(Pisoschi et Pop, 2015 ; Tungmunnithum et *al*., 2018)**. Parmi ces substances naturelles, la gomme arabique apparaît comme une source prometteuse de composés bioactifs dotés d'activités antioxydantes et anti-inflammatoires significatives **(Ali et *al*., 2020 ; Ismail et *al*., 2023)**. Ainsi, la présente étude a évalué le potentiel hépatoprotecteur et néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique de la gomme arabique vis-à-vis de la toxicité induite par l'azithromycine, à travers les paramètres biochimiques de la fonction hépatique et rénale, ainsi que l'analyse histologiques du foie, des reins et du cerveau.

* Les résultats obtenus du test de toxicité de l'extrait hydroéthanolique de la gomme arabique ont révélé un comportement dépourvu de toute toxicité chez les groupes traités à différentes doses. Ces résultats sont en parfait accord avec les études antérieures sur la gomme arabique provenant de différentes espèces du genre Acacia. **Bhateja et *al*. (2014)** ont démontré que l'extrait aqueux de gomme arabique (*Acacia tortilis*) n'a présenté aucune toxicité, aucun changement comportemental ou décès à des doses atteignant 5000 mg/kg. De plus, l'étude de **Magnini et *al*. (2021)** sur l'extrait hydroéthanolique d'*Acacia sénégal* a révélé l'absence de mortalité et d'effets indésirables à une dose de 2000 mg/kg, avec une DL_{50} estimée à 5000 mg/kg. Enfin, **Kedir et *al*. (2024)** ont démontré que l'extrait méthanolique d'Acacia seyal s'est avéré sans danger à une dose de 2000 mg/kg chez les rats et les souris. Cet accord entre les différentes espèces de gomme arabique (A. tortilis, A. sénégal et A. seyal) confirme l'excellent profil de sécurité de la gomme arabique et justifie son utilisation dans les études pharmacologiques ultérieures

* Les résultats obtenus dans la présente étude révèlent une augmentation progressive et homogène du poids corporel chez l'ensemble des groupes expérimentaux au cours des trente-trois jours d'expérimentation, sans différence statistiquement significative entre le groupe témoin (T) et les groupes traités avec l'azithromycine (AZT), ou par l'association azithromycine–extrait hydroéthanolique de gomme arabique aux deux doses testées (AZT-GA D1 et AZT-GA D2), ou par l'acide ascorbique (AZT-STD). Ceci reflète un parfait équilibre de l'état nutritionnel entre les groupes et confirme l'homogénéité des conditions expérimentales. Ces résultats s'accordent avec ceux rapportés par **Abiodun et *al.* (2014)** dans une étude nigériane portant sur des rats Wistar ayant reçu de l'azithromycine par voie orale aux doses de 5,6 et 11,2 mg/kg pendant sept jours, où les auteurs ont enregistré des perturbations sévères des marqueurs du stress oxydatif hépatique, sans constater aucune différence significative du poids corporel, concluant ainsi que l'azithromycine exerce une toxicité essentiellement tissulaire et biochimique qui ne se répercute pas sur la croissance somatique globale aux doses modérées. Ce constat est confirmé par **Erturk et *al.* (2015)** dans un modèle de cardiotoxicité induite chez le rat par l'azithromycine à 30 mg/kg/jour pendant 14 jours, où un stress oxydatif myocardique manifeste s'est traduit par une élévation de la MDA et une diminution de la SOD, la CAT et la GSH, sans aucune répercussion sur le poids général des animaux. Pour comprendre cette stabilité pondérale, des mécanismes moléculaires et cellulaires précis doivent être évoqués. Sur le plan mitochondrial, **Tsujikawa et *al.* (2019)** ont démontré que l'azithromycine entraîne une accumulation localisée d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à l'intérieur des mitochondries, qui altère la fonction cellulaire de manière compartimentée sans déclencher de catabolisme protéique systémique. Par ailleurs, l'absence de perturbation de l'appétit dans notre modèle est renforcée par une réalité physiologique fondamentale documentée par **Broad et Sanger (2013)** et confirmée par **Kato et *al.* (2019),** à savoir que les rats sont totalement dépourvus du système fonctionnel de récepteurs à la motiline que l'azithromycine antagonise dans l'estomac humain, ce qui annule totalement l'effet prokinétique et l'éventuelle anorexie qui pourrait en découler dans notre modèle animal, garantissant ainsi un apport calorique continu et une croissance pondérale normale. Toutefois, la littérature scientifique comporte des études ayant abouti à des résultats qui contredisent nos observations et qui méritent une discussion critique fondée sur des arguments mécanistiques rigoureux. **Freedman et *al.* (2009)** ont démontré que des rats mâles Sprague-Dawley ayant reçu de l'azithromycine via l'eau de boisson pendant trois semaines consécutives ont présenté une diminution significative du gain de poids atteignant 21 % par rapport au groupe témoin ($p < 0,02$), associée à l'activation d'un stress oxydatif

systémique. Ce résultat, en contradiction avec le nôtre, s'explique par trois facteurs mécanistiques interdépendants ; premièrement, le mode d'exposition chronique via l'eau de boisson génère une accumulation tissulaire progressive de l'azithromycine due à sa longue demi-vie biologique dans les tissus (environ 40 heures chez le rat), élevant ainsi la charge oxydative systémique à un niveau suffisant pour freiner la croissance. Deuxièmement, le stress oxydatif systémique prolongé active la voie NF-κB, entraînant une élévation des cytokines cataboliques telles que le TNF-α qui favorisent la protéolyse musculaire et entravent l'assimilation des acides aminés, et troisièmement, la durée d'exposition de 21 jours en administration continue diffère fondamentalement de notre protocole d'administration journalière contrôlée à 30 mg/kg qui ménage des intervalles physiologiques limitant l'accumulation des dommages oxydatifs. De même, **Abdulateef et *al.* (2017)** ont observé que des rats mâles ayant reçu l'azithromycine à dose double thérapeutique (90 mg/kg) pendant six jours ont présenté une diminution significative de l'indice de poids des organes reproducteurs, attribuée mécanistiquement au stress oxydatif intra-testiculaire et à la chute du taux de testostérone induits par cette dose élevée. Cependant, ces effets étaient liés à des doses nettement supérieures à la nôtre et à une durée de traitement bien plus courte, illustrant une nouvelle fois le rôle déterminant de la triade dose–durée d'exposition–état métabolique de l'animal dans la modulation de l'impact pondéral de l'azithromycine.

En définitive, l'analyse comparative de l'ensemble de ces travaux confirme que la stabilité pondérale observée dans notre expérimentation n'est pas un résultat fortuit, mais la conséquence logique d'un choix précis de dose (30 mg/kg/jour), d'une durée d'exposition de 33 jours et d'un régime alimentaire standard qui maintiennent le stress oxydatif induit dans une fenêtre biochimique quantifiable sans atteindre le seuil catabolique systémique. Ce qui valide la pertinence du modèle expérimental et permet d'attribuer les différences enregistrées sur les autres paramètres aux effets pharmacologiques spécifiques des substances étudiées, et non à un déséquilibre de l'état nutritionnel.

* La consommation d'eau constitue un indicateur physiologique direct de l'état du bilan hydrique et osmotique de l'organisme, et son évolution au cours de notre expérimentation reflète avec précision la dynamique du stress oxydatif induit par l'azithromycine ainsi que la réponse des traitements antioxydants administrés. Chez le groupe AZT traité à la dose de 30 mg/kg pendant 33 jours, nous avons observé une augmentation nette de la consommation d'eau durant les deux premières semaines (J7 et J14), que nous interprétons comme une polydipsie

secondaire à une atteinte tubulaire rénale. En effet, **Olayinka et Ore (2014)**, dans une étude sur le rat Wistar traité à l'azithromycine (5,6 et 11,2 mg/kg), ont rapporté une congestion corticale sévère, des hémorragies et la présence de cylindres protéiques dans les tubules rénaux, lésions qui compromettent la capacité de concentration urinaire et génèrent une polyurie osmotique. Or, toute polyurie induite par un déficit tubulaire entraîne mécaniquement une polydipsie compensatrice afin de maintenir l'homéostasie hydrique. Ce mécanisme est confirmé par les travaux de **Portilla et *al.* (2000)**, qui ont démontré chez le rat que les lésions des tubules proximaux induites par des agents néphrotoxiques qui a conduit à une diurèse hydrique excessive et à une augmentation réflexe de la prise d'eau pour compenser les pertes urinaires.

La diminution progressive de la consommation d'eau observée à partir de J21 s'explique, quant à elle, par l'aggravation des lésions rénales chroniques décrites par **Olayinka et Ore (2014)** : lorsque l'atteinte tubulo-glomérulaire devient suffisamment sévère, le débit de filtration s'effondre et la polyurie cède la place à une oligurie, réduisant ainsi le stimulus osmotique de la soif et faisant chuter mécaniquement la consommation d'eau. En contradiction avec nos résultats, **Darbandi et al. (2024),** dans une étude sur le rat Wistar mâle traité à l'azithromycine (15 mg/jour, 7 jours), n'ont pas observé d'augmentation significative de la consommation d'eau malgré la présence d'un stress oxydatif avéré, ce qui s'explique par la courte durée de l'expérience (7 jours) insuffisante pour que les lésions tubulaires s'accumulent et génèrent une polyurie franche, et par la dose utilisée nettement inférieure à celle de notre protocole. Concernant les groupes AZT-GA D1 (100 mg/kg) et AZT-GA D2 (200 mg/kg) traités par l'extrait hydro-éthanolique de la gomme arabique, les valeurs de consommation d'eau inférieures à celles du groupe AZT en début d'expérimentation témoignent d'un effet précoce de l'extrait sur la protection des tubules rénaux contre le stress oxydatif, limitant ainsi la polyurie et par conséquent la polydipsie. **Ali et *al.* (2013),** utilisant une gomme arabique de type *Acacia senegal var. senegal* (15% dans l'eau de boisson, 4 semaines, rat Wistar en insuffisance rénale chronique), ont montré que la gomme arabique réduit l'infiltration leucocytaire rénale et améliore les marqueurs du stress oxydatif, préservant ainsi l'intégrité structurale du parenchyme rénal qui conditionne directement la normalisation du volume urinaire et donc de la consommation d'eau. **Abu-Serie et *al.* (2021),** avec un extrait aqueux de gomme d'Acacia senegal (7,5 g/kg, voie orale, rats intoxiqués au CCl_4), ont confirmé que cette gomme réduit les niveaux de ERO et de peroxydation lipidique via la régulation de la voie NF-κB dans plusieurs organes, mécanisme qui, appliqué au tissu rénal, préserve l'expression des aquaporines et limite la polyurie. De plus, **Nasir et al. (2008),** chez la souris saine traitée par une solution de Acacia

senegal à 10% dans l'eau de boisson, ont observé une augmentation de la clairance de la créatinine et une réduction du volume urinaire quotidien avec élévation de l'excrétion urinaire d'ADH, effets qui témoignent d'une optimisation de la réabsorption hydrique tubulaire ; appliqués à notre modèle, ces résultats expliquent la moindre polydipsie dans les groupes traités par la gomme arabique. Cependant, ce même auteur a rappelé que les effets néphroprotecteurs de la gomme arabique ne sont pas toujours reproductibles selon son origine et sa méthode d'extraction, ce qui peut justifier la perte partielle de la protection observée dans nos deux groupes à partir de J21. Concernant le groupe AZT-STD traité par l'acide ascorbique (50 mg/kg), les valeurs de consommation d'eau proches du groupe témoin durant J7 et J14 confirment la capacité de la vitamine C à neutraliser précocement le stress oxydatif induit par l'azithromycine, préservant ainsi l'intégrité tubulaire rénale et limitant la polyurie ; **El-Shitany et El-Desoky (2016)** ont démontré que la vitamine C inhibe la production de ERO, d'IL-1β et de TNF-α et bloque NF-κB et la caspase-3, réduisant ainsi les dommages cellulaires à l'origine de la polyurie osmotique et donc de la polydipsie. **Hamza et al. (2022)** ont de même confirmé que l'acide ascorbique améliore significativement les paramètres biochimiques hépatiques et cardiaques altérés par l'azithromycine grâce à ses propriétés cytoprotectrices. Les variations progressives observées à partir de J21 dans ce groupe s'expliquent par l'épuisement progressif des réserves en ascorbate sous l'effet d'un stress oxydatif chronique persistant, tel que documenté par **Olayinka et Ore (2014)** qui ont rapporté une diminution significative des niveaux hépatiques d'acide ascorbique sous l'effet de l'azithromycine, résultant en une réduction de la protection antioxydante et en la réapparition partielle de l'atteinte tubulaire génératrice de polyurie et de polydipsie. En définitive, la dynamique de la consommation d'eau dans notre étude est le reflet direct de l'équilibre entre l'intensité des lésions tubulaires rénales induites par l'azithromycine et la capacité des traitements antioxydants à limiter ces lésions et à préserver la fonction de concentration urinaire.

* L'élévation des transaminases sériques constitue l'un des indicateurs les plus sensibles de l'atteinte hépatocytaire, dans la mesure où ces enzymes sont libérées dans la circulation sanguine dès lors que l'intégrité membranaire des hépatocytes est compromise par un stress oxydatif d'origine pharmacologique. Dans notre étude, l'administration prolongée de l'azithromycine à la dose de 30 mg/kg pendant 33 jours a engendré une augmentation du taux de TGO chez le groupe AZT par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une élévation notable de la TGP et une hausse significative ($*P \leq 0,05$) de la PAL. Ces résultats convergent avec ceux de **Hamza & Heeba (2025),** qui ont rapporté, chez des rats Wistar mâles traités par l'azithromycine

à 30 mg/kg pendant 21 jours, une augmentation d'environ 131,86 % de l'ALT, de 75,20 % de l'AST et de 153,64 % de l'ALP par rapport au groupe témoin, confirmant ainsi la capacité de cette molécule à induire une lésion hépatocellulaire mesurable même à des doses thérapeutiques modérées. Dans le même sens, **Fotouh et *al*. (2024)** ont montré chez des rats Wistar traités par l'azithromycine à 30 mg/kg des niveaux élevés d'ALT, d'AST et d'ALP, reflétant une atteinte hépatocellulaire significative induite par le stress oxydatif généré par cette molécule. Ces observations sont également corroborées par les travaux de **Qi et *al*. (2024)**, qui ont confirmé sur des souris C57BL/6 que l'azithromycine induit une lésion hépatique aiguë dont le mécanisme implique la voie AMPK/Nrf2, soulignant l'existence d'une dysfonction mitochondriale et d'un déséquilibre de la réponse antioxydante endogène. Du point de vue mécanistique, **Naji et *al*. (2017)** ont attribué les effets hépatotoxiques de l'azithromycine à la formation de radicaux libres hautement réactifs résultant du stress oxydatif induit par le médicament, entraînant une perturbation du fonctionnement cellulaire hépatique traduite par une élévation des enzymes de cytolyse. Par ailleurs, ces auteurs précisent que l'azithromycine, à l'instar de nombreux macrolides, est métabolisée par la voie du cytochrome P450 CYP2E1, enzyme connue pour générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO) lors du métabolisme des xénobiotiques, contribuant ainsi à la peroxydation lipidique et à l'altération des fonctions membranaires des hépatocytes. Cette implication de CYP2E1 est particulièrement significative pour interpréter l'amplitude des perturbations enzymatiques observées dans notre groupe AZT après 33 jours d'exposition. Sur le plan de l'hépatotoxicité clinique et épidémiologique, **Gu et *al*. (2023)** ont estimé, dans une large cohorte de 318 598 participants, l'incidence de l'atteinte hépatique liée à l'azithromycine à environ 1 cas pour 2 300 personnes traitées, attestant d'un potentiel hépatotoxique réel même dans les conditions thérapeutiques standard. Concernant l'élévation spécifique de la PAL dans notre groupe AZT, celle-ci mérite une attention particulière sur le plan physiopathologique : **Barritt et *al*. (2024)** ont rappelé que l'hépatotoxicité liée à l'azithromycine est typiquement associée à un tableau histologique de type cholestatique, caractérisé par la présence de bouchons biliaires dans les canalicules avec une inflammation parenchymateuse et une nécrose modérées, ce qui se traduit précisément par l'élévation de la PAL, enzyme membranaire préférentiellement exprimée au niveau des canalicules biliaires. Cependant, certains travaux de la littérature ont abouti à des résultats discordants avec les nôtres, en attribuant à l'azithromycine non pas un effet hépatotoxique mais au contraire un rôle protecteur se traduisant par une réduction des enzymes hépatiques. Ainsi, **Afifi et *al*. (2014)** ont rapporté que l'azithromycine administrée à la dose de 30 mg/kg pendant

seulement 15 jours chez des rats Wistar adultes entraînait une diminution significative ($P < 0,01$) des activités d'ALT, d'AST et d'ALP dans le foie, ce qui suggère qu'à cette durée d'exposition courte, la molécule n'a pas encore accumulé suffisamment de métabolites toxiques via la voie CYP2E1 pour déclencher une cytolyse hépatique mesurable. Par ailleurs, **Egbuonu et *al.* (2023)** ont confirmé que l'activité anti-inflammatoire intrinsèque de l'azithromycine était capable, dans certains contextes expérimentaux, de contrebalancer son potentiel pro-oxydant, atténuant ainsi la réponse pro-inflammatoire hépatique induite par un agent toxique co-administré. Ces divergences avec nos résultats s'expliquent vraisemblablement par la durée nettement plus longue de notre protocole d'exposition (33 jours), qui favorise l'accumulation progressive des métabolites toxiques issus de la voie CYP2E1 et l'épuisement des défenses antioxydantes endogènes, contrairement aux protocoles à exposition courte dans lesquels les propriétés anti-inflammatoires intrinsèques de la molécule peuvent encore prédominer et masquer la composante oxydative de son action. En ce qui concerne l'effet des co-traitements, nos résultats montrent que les groupes AZT-GA D1 (extrait hydro-éthanolique de gomme arabique, 100 mg/kg) et AZT-GA D2 (200 mg/kg) ont présenté des valeurs de TGO proches de celles du groupe témoin, avec une tendance globale à la réduction des marqueurs hépatiques comparativement au groupe AZT seul, ce qui est en accord avec les propriétés hépatoprotectrices bien documentées de la gomme arabique dans la littérature. **Abu-Serie et *al.* (2021)** ont démontré que l'extrait aqueux de la gomme arabique (*Acacia sénégal*, origine : Égypte), administré à 7,5 g/kg à des rats intoxiqués au CCl_3, améliorait significativement les lésions hépatiques en réduisant les taux de ERO, la peroxydation lipidique, le monoxyde d'azote et l'expression génique de NF-κB, tout en restaurant la capacité antioxydante totale et les défenses enzymatiques et non enzymatiques dans le foie et d'autres organes. Dans le même sens, **Abo El Wafa et *al.* (2016)** ont montré, chez des rats mâles albinos intoxiqués au trichloracétate, qu'un prétraitement par l'extrait aqueux de gomme arabique (Acacia senegal / Acacia seyal, origine : Soudan) à 0,5 g/kg/jour réduisait significativement ($P < 0,05$) les activités sériques d'ALT, d'AST, d'ALP ainsi que la bilirubine conjuguée, tout en augmentant les taux de protéines totales et d'albumine. De même, **Babiker et *al.* (2015)** ont rapporté que la gomme arabique (Acacia senegal, origine : Soudan) administrée à 15 % dans l'eau de boisson pendant 8 semaines chez des rats diabétiques induits à l'alloxane entraînait une réduction significative ($P < 0,05$) des enzymes hépatiques ALT et AST, accompagnée d'une hausse des activités de la SOD, de la CAT et de la GPx et d'une diminution du MDA hépatique. Plus récemment, **Melo et *al.* (2023)** ont confirmé chez des rats

soumis à une cancérogénèse colique chimique que la co-administration de gomme arabique et d'eugénol réduisait significativement l'AST, l'ALT, l'ALP et le MDA hépatique tout en restaurant les niveaux de SOD et de GSH, et que la gomme arabique inhibait par ailleurs l'expression de gènes pro-apoptotiques et pro-inflammatoires tels que la caspase-3, l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α dans le tissu hépatique. L'ensemble de ces résultats suggère que les polyphénols, les arabinogalactanes et autres composés bioactifs présents dans l'extrait hydro-éthanolique de gomme arabique que nous avons utilisé exercent une action protectrice vis-à-vis de l'hépatocyte, probablement par neutralisation des ERO générées lors du métabolisme de l'azithromycine par CYP2E1. Le profil inattendu observé pour la TGP, où le groupe AZT-GA D1 affiche la valeur la plus élevée parmi tous les groupes traités, mérite d'être discuté avec prudence : une telle observation pourrait refléter une relation dose-effet non linéaire, dans laquelle la dose de 100 mg/kg de l'extrait hydro-éthanolique s'avère insuffisante pour neutraliser la totalité des ERO hépatocytaires générées dans ce compartiment enzymatique spécifique, contrairement à la dose de 200 mg/kg qui, par sa plus grande charge en composés antioxydants, assure une protection plus complète. S'agissant du groupe AZT-STD traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg), nos résultats indiquent une bonne maîtrise des niveaux de TGO et une valeur de TGP relativement proche du groupe témoin, mais une élévation significative ($P \leq 0,05$) de la PAL proche de celle du groupe AZT. Ces données sont partiellement concordantes avec les travaux de **Shanmugam et *al*. (2022),** qui ont rapporté que l'acide ascorbique protégeait efficacement le foie contre les lésions oxydatives induites par l'éthanol chez le rat, avec une restauration des niveaux d'AST, d'ALT et d'ALP et une amélioration de l'architecture hépatique confirmée histopathologiquement. Toutefois, la persistance d'une PAL significativement élevée dans notre groupe AZT-STD suggère que la vitamine C, bien qu'efficace pour atténuer la composante nécrotique-cytosolique de l'atteinte hépatique (reflétée par les aminotransférases), présente des limites dans la correction de la composante cholangiopathique (reflétée par la PAL), possiblement en raison de son caractère hydrophile qui lui confère une accessibilité réduite aux membranes canaliculaires biliaires, siège d'expression préférentielle de cette enzyme. Cette limite a d'ailleurs été soulignée par **Abdulrazzaq et *al*. (2019),** qui ont constaté que l'acide ascorbique seul présentait une efficacité hépatoprotectrice inférieure à celle de la silymarine dans un modèle d'hépatotoxicité à l'acétaminophène chez le rat, et que l'association de plusieurs antioxydants demeurait nécessaire pour obtenir une protection enzymatique complète.

En définitive, la confrontation de nos résultats aux données de la littérature permet de conclure que l'azithromycine, à la dose et à la durée d'administration retenues dans notre protocole,

exerce un effet hépatotoxique mesurable se traduisant par une perturbation des trois marqueurs enzymatiques étudiés, et que l'extrait hydro-éthanolique de gomme arabique atténue significativement ces perturbations, en particulier pour la TGO et la PAL, une activité hépatoprotectrice vraisemblablement médiée par ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires bien documentées dans la littérature scientifique contemporaine, et dont l'efficacité apparaît dose-dépendante dans les conditions expérimentales de notre étude.

* L'analyse des paramètres biochimiques de la fonction rénale a révélé une légère élévation du taux d'urée sérique dans le groupe traité par l'azithromycine seule (Azt) par rapport au groupe témoin, tandis que les valeurs de créatinine sont demeurées relativement stables et comparables entre l'ensemble des groupes expérimentaux. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité de plusieurs travaux ayant documenté l'impact d'un état de stress oxydatif sur les marqueurs rénaux. En effet, **Nwogueze et *al*. (2023),** dans une étude expérimentale conduite sur des rates femelles Wistar soumises à différents modèles de stress, ont rapporté une augmentation significative du taux d'urée sérique en réponse à certains stresseurs, sans modification notable de la créatininémie, soulignant ainsi la dissociation fréquente entre ces deux biomarqueurs dans les états de stress oxydatif modéré. Sur le plan mécanistique, ces auteurs ont établi que la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène compromet l'intégrité structurale et fonctionnelle du rein, organe particulièrement vulnérable à la charge oxydative, en altérant les capacités antioxydantes tissulaires incluant le GPx, la SOD et la CAT. Concernant spécifiquement l'azithromycine, sa capacité à induire une atteinte rénale a été documentée dans la littérature clinique et expérimentale. Des rapports de cas ont rapporté des élévations notables de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique chez des patients ayant développé une néphrite interstitielle aiguë suite à l'administration d'azithromycine, avec confirmation histologique d'un infiltrat cellulaire et d'un œdème interstitiel associé à des lésions tubulaires **(Hasan & Ahmad, 2019).** De surcroît, dans une étude menée chez des rats Wistar, **Usadadia et al. (2020)** ont montré qu'un traitement par l'azithromycine à la dose de 30 mg/kg pendant quatre semaines entraînait une augmentation significative de la créatinine sérique, associée à des altérations histopathologiques rénales, confirmant ainsi le potentiel néphrotoxique de cette molécule. Toutefois, la modestie de l'élévation de l'urée dans notre groupe Azt, sans perturbation concomitante de la créatinine, suggère que la dose de 30 mg/kg administrée pendant 33 jours a induit un stress oxydatif systémique sans pour autant provoquer une insuffisance rénale franche. Cette interprétation est cohérente avec les données pharmacocinétiques de l'azithromycine, selon lesquelles la molécule est éliminée

principalement par voie biliaire et non rénale, de sorte que son métabolisme n'est pas significativement affecté par la fonction rénale, ce qui explique en partie l'absence d'atteinte glomérulaire marquée dans notre modèle **(Alobaidi, 2024).** La relative stabilité de la créatinine est par ailleurs concordante avec les observations rapportées dans des modèles de néphrotoxicité expérimentale, où la créatinine sérique s'avère un marqueur moins précoce et moins sensible que l'urée pour détecter une atteinte tubulaire modérée, l'azote uréique s'élevant de façon plus prompte dès les premiers stades d'une altération rénale. En effet, il est établi que dans les états de stress oxydatif modéré d'origine médicamenteuse ou toxique, l'urée sérique réagit préférentiellement à la réduction précoce du débit de filtration glomérulaire et à la hausse du catabolisme protéique, tandis que la créatinine ne s'élève de manière significative qu'en cas d'atteinte glomérulaire franche **(Saeed et al., 2022)**. En ce qui concerne l'effet néphroprotecteur de la gomme arabique, nos résultats montrent que les groupes Azt-GA D1 (100 mg/kg) et Azt-GA D2 (200 mg/kg) ont présenté des taux d'urée plus faibles que le groupe Azt, avec une valeur encore plus proche du témoin pour la dose de 100 mg/kg. Ces résultats trouvent un appui solide dans la littérature. **Ahmed et *al*. (2022)**, dans une étude utilisant un extrait aqueux d'Acacia senegal (gomme arabique) originaire du Soudan, administré à des rats Wistar albinos à des doses de 250 et 500 mg/kg en présence d'une néphrotoxicité induite par la gentamicine, ont démontré une réduction statistiquement significative de l'urée sérique dans les groupes traités par rapport au groupe pathologique, tandis que la réduction de la créatinine n'atteignait pas le seuil de significativité ; ces auteurs ont attribué cet effet à la capacité des fibres fermentescibles de la gomme à favoriser l'excrétion fécale de l'azote uréique via la fermentation colique bactérienne. Dans le même sens, **Shanab et *al*. (2023),** en évaluant les effets néphroprotecteurs de la gomme (Acacia senegal) à la dose de 7,5 mg/kg contre les lésions rénales induites par l'aflatoxine B1 chez des rats, ont confirmé que la gomme arabique corrigeait les altérations profondes des paramètres de fonction rénale, notamment l'urée et la créatinine, en ciblant les voies inflammatoires et apoptotiques. Le fait que dans notre étude la dose de 100 mg/kg ait montré une meilleure restauration de l'urée que la dose de 200 mg/kg pourrait s'expliquer par un phénomène dose-dépendant non linéaire, fréquemment observé avec les extraits végétaux, où des concentrations plus élevées peuvent saturer certains mécanismes d'action ou exercer des effets pro-oxydants paradoxaux. Concernant le groupe Azt-STD traité à l'acide ascorbique (50 mg/kg), les valeurs d'urée légèrement supérieures à celles des groupes gomme arabique suggèrent que la vitamine C à cette dose n'a pas exercé une protection rénale aussi marquée que l'extrait de gomme arabique, bien que son potentiel antioxydant soit

documenté. À ce titre, des travaux expérimentaux ont montré que l'acide ascorbique possède des propriétés néphroprotectrices dose-dépendantes, notamment dans des modèles de lésion rénale induite par ischémie-reperfusion, où la vitamine C a significativement réduit le stress oxydatif rénal en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène **(Wen et *al*., 2024).** De même, **Aboubakr et *al*. (2020),** dans un modèle de néphrotoxicité induite par l'ampicilline, ont démontré que la vitamine C réduisait les concentrations sériques d'urée et de créatinine, et restaurait l'activité des enzymes antioxydantes rénales, en soulignant toutefois le rôle déterminant de la dose employée. L'efficacité modérée observée dans notre groupe Azt-STD à 50 mg/kg pourrait ainsi s'expliquer par l'utilisation d'une dose relativement faible d'acide ascorbique, insuffisante pour contrecarrer pleinement la charge oxydative induite par l'azithromycine dans notre protocole expérimental. En revanche, certains travaux méritent d'être discutés pour leur divergence avec nos résultats sur le plan de la néphrotoxicité de l'azithromycine. En conditions thérapeutiques standard, l'azithromycine est généralement considérée comme dépourvue d'effets néphrotoxiques directs, sa clairance étant principalement non rénale ; cette divergence avec nos résultats s'explique par le fait que dans notre protocole, l'azithromycine a été utilisée non pas à visée thérapeutique mais comme inducteur d'un stress oxydatif chronique sur 33 jours, à une dose supra-thérapeutique **(Alobaidi, 2024).**

En définitive, l'ensemble de ces données permet de conclure que la légère élévation de l'urée dans le groupe Azt reflète un effet néphrotoxique indirect, médié par le stress oxydatif systémique induit par l'azithromycine à la dose expérimentale utilisée, et que la gomme arabique — plus particulièrement à la dose de 100 mg/kg — a exercé un effet néphroprotecteur supérieur à celui de l'acide ascorbique à 50 mg/kg, probablement en combinant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et une action prébiotique favorisant l'excrétion fécale de l'azote, mécanismes convergents bien documentés dans la littérature pour les extraits aqueux et hydro-éthanoliques d'Acacia senegal issus de différentes régions d'Afrique.

* d’un point de vue histologique, au niveau hépatique, le groupe AZT a présenté d'importantes altérations histologiques traduisant un stress oxydatif hépatotoxique marqué. Ces résultats concordent avec ceux de **Zhang et al. (2024)**, qui ont rapporté une nécrose hépatocytaire dose-dépendante associée à l'inhibition de la voie AMPK/Nrf2, ainsi qu'avec les observations **d'Abdel-Reheim et *al*. (2025)**, ayant mis en évidence une dégénérescence hépatocellulaire et une activation des cellules de Kupffer via la voie NF-κB/TNF-α, mécanismes de stress oxydatif généralement associés, selon la littérature, à une diminution des défenses antioxydantes

enzymatiques (SOD, CAT, GSH) et à une augmentation de la peroxydation lipidique (MDA). De même, les données décrites par **LiverTox (NIH, 2024)** concernant l'hépatotoxicité cholestatique des macrolides soutiennent nos observations expérimentales. Les mécanismes impliqués pourraient être liés à une perturbation de la β-oxydation mitochondriale et à une inhibition du transporteur BSEP responsable de la cholestase intracanaliculaire **(Watkins et al., 2019 ; LiverTox, NIH, 2024)**. À l'inverse, **Egbuonu et al. (2023),** ayant administré l'azithromycine seule chez le rat sur une durée plus courte, ont observé une histoarchitecture hépatique relativement préservée avec des lésions limitées. Cette divergence pourrait s'expliquer par les différences de dose, de durée d'exposition et de protocole expérimental, confirmant ainsi le caractère dose- et durée-dépendant de l'hépatotoxicité induite par l'AZT. Le groupe traité par l'acide ascorbique (STD) a montré une amélioration partielle de l'architecture hépatique, probablement liée à l'activité antiradicalaire de la vitamine C et à sa capacité à régénérer le glutathion réduit (GSH) hépatique **(Navarro-González et *al*., 2013 ; Sabiu et *al*., 2015)**. Toutefois, la persistance de certaines altérations suggère que la vitamine C reste limitée face aux mécanismes impliquant la cholestase et la dysfonction mitochondriale induites par l'AZT. Concernant les groupes traités par la gomme arabique, une amélioration histologique progressive et dose-dépendante a été observée, particulièrement marquée dans le groupe GAD2 où l'architecture hépatique était presque restaurée. Ces résultats concordent avec les travaux **d'Abu-Serie et *al*. (2021)**, qui ont utilisé un extrait aqueux de gomme arabique d'Acacia senegal provenant d'Égypte (Alexandrie) contre l'hépatotoxicité induite par le CCl3 et ont rapporté une réduction de la peroxydation lipidique ainsi qu'une inhibition de NF-κB. De même, **Singh et *al*. (2014),** utilisant un extrait hydroalcoolique à 70 % d'éthanol des gousses d'Acacia senegal, ont attribué l'activité hépatoprotectrice observée à la richesse de l'extrait en flavonoïdes et composés phénoliques. Dans le même sens, **Kannan et *al*. (2013)**, employant un extrait méthanolique d'Acacia nilotica collectée en Inde (Coimbatore), ont démontré une atténuation significative des lésions hépatocytaires induites par l'acétaminophène chez le rat Wistar, attribuée à la capacité de l'extrait à réduire la peroxydation lipidique et à restaurer le glutathion hépatique. De même, **Daud et *al*. (2023)**, utilisant un extrait polyphénolique de la tige d'Acacia jacquemontii au Pakistan (Faisalabad), ont rapporté une restauration histologique hépatique dose-dépendante associée à une amélioration significative des biomarqueurs antioxydants (SOD, CAT, GSH) et une réduction du dépôt de collagène dans un modèle combiné CCl3 et régime hyperlipidique. Par ailleurs, **Ashour et *al*. (2022)** ont souligné que Acacia seyal contient plusieurs métabolites bioactifs, notamment des flavonoïdes, alcaloïdes et polysaccharides,

susceptibles d'exercer des activités antioxydantes et anti-inflammatoires importantes. En Algérie, l'étude phytochimique réalisée à l'Université de Bordj Bou Arreridj (2023) a confirmé que la gomme arabique possède une teneur appréciable en polyphénols totaux ainsi qu'une activité antioxydante et anti-inflammatoire notable in vitro. L'effet protecteur plus important observé dans le groupe GAD2 pourrait s'expliquer par une activation plus efficace de la voie Nrf2/HO-1 grâce à une concentration plus élevée en polyphénols et arabinogalactanes-protéines **(Ismail et *al*., 2022)**.

* Sur le plan rénal, le groupe AZT a présenté des lésions histologiques témoignant d'une néphrotoxicité importante. Ces résultats s'inscrivent dans le cadre de la néphrotoxicité médicamenteuse, responsable selon **Perazella (2024)** d'environ 60 % des cas d'insuffisance rénale aiguë en milieu hospitalier. Les mécanismes impliqués comprennent principalement le stress oxydatif, l'altération podocytaire ainsi que l'activation des voies pro-fibrotiques médiées par le TGF-β1. Des observations similaires ont été rapportées par **Kadhim et *al*. (2024)** dans différents modèles de toxicité chimique. À l'opposé de nos résultats, **Musu et *al*. (2011)** ont montré que l'azithromycine administrée à faibles doses et sur une courte durée pouvait exercer un effet protecteur rénal via l'inhibition de NF-κB. Cette différence souligne que la toxicité rénale de l'AZT demeure fortement dépendante des conditions expérimentales, notamment la dose et la durée d'administration. Le groupe STD a présenté une amélioration rénale partielle, en accord avec les travaux de **Sadat et *al*. (2013)** et **Varga et *al*. (2016),** qui ont démontré que la vitamine C améliore la microcirculation rénale et réduit les lésions oxydatives. Cependant, son efficacité reste limitée vis-à-vis des mécanismes pro-fibrotiques activés dans notre modèle expérimental. Les groupes traités par la gomme arabique ont montré une amélioration histologique rénale progressive, avec une restauration presque complète de l'architecture rénale dans le groupe GAD2. L'absence de fibrose observée dans le groupe GAD1 suggère une inhibition précoce des voies NF-κB/TGF-β1. Ces résultats concordent avec ceux **d'Ahmed et *al*. (2022),** qui ont utilisé un extrait aqueux de gomme arabique d'Acacia senegal provenant du Soudan (Khartoum) contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine et ont rapporté une amélioration histopathologique rénale dose-dépendante. De même, **Ismail et *al*. (2023),** utilisant également un extrait aqueux de gomme arabique d'Acacia senegal contre la néphrotoxicité à l'aflatoxine B1, ont montré une inhibition de l'inflammation et de l'apoptose rénales via les voies NF-κB et caspase-3, associée à une restauration significative des structures glomérulaires et tubulaires. Dans ce même registre, **Omara et *al*. (2012),** employant un extrait méthanol-aqueux des gousses d'Acacia nilotica provenant d'Égypte (Le Caire), ont démontré

une restauration quasi-complète de l'architecture histologique rénale chez le rat diabétique, avec atténuation de la nécrose tubulaire, de l'hypertrophie glomérulaire et de l'infiltration lymphocytaire, via la correction des paramètres oxydatifs (LPO, SOD, GSH). Enfin, **Fareed et *al*. (2022)** ont confirmé l'effet protecteur multi-organes de la gomme arabique sur les tissus hépatiques et rénaux chez des rats urémiques.

* L'analyse histologique des tissus nerveux révèle des différences claires entre les groupes expérimentaux. Le groupe contrôle a maintenu une structure intact, tandis que le groupe azithromycine (AZT) a présenté une activation des cellules gliales et une raréfaction des cellules de Purkinje au cervelet, indiquant un effet spécifique de cet antibiotique sur les tissus nerveux. Ces observations concordent avec celles rapportées par **El-Moslemany et *al*. (2023)** dans leur étude sur la métronidazole, où ils ont également démontré une activation des cellules microgliales et une inflammation du tissu nerveux. Cette similitude reflète le fait que ces deux antibiotiques possèdent la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'induire un stress oxydatif dans les tissus nerveux. Concernant les groupes traités, le groupe AZT-STD (azithromycine + acide ascorbique 50 mg/kg) a présenté une persistance des modifications histologiques à un degré comparable au groupe AZT non traité. Cela reflète l'incapacité de l'acide ascorbique à cette dose à neutraliser les effets induits par l'azithromycine. De même, les groupes traités avec la gomme arabique (AZT-GAD1 à 100 mg/kg et AZT-GAD2 à 200 mg/kg) ont montré la persistance des modifications histologiques, bien que sous des formes différentes. Bien que **Orabi et *al*. (2021)** aient démontré que les extraits végétaux riches en composés antioxydants réduisent l'apoptose et l'inflammation dans les tissus nerveux, nos résultats indiquent que la gomme arabique aux doses testées n'a pas produit un effet suffisant dans ce modèle expérimental. Il est important de noter que l'azithromycine n'a pas induit d'effets graves au niveau du cerveau. **El-Moslemany et *al*. (2023)** ont clarifié que la neurotoxicité induite par les antibiotiques dépend de plusieurs facteurs, notamment la dose de l'antibiotique, la durée d'exposition et la susceptibilité individuelle. Dans notre contexte, les effets ont été limités et mesurables histologiquement sans constituer un dommage grave. D'autre part, **Almikhlafi et *al*. (2025)** ont montré que l'azithromycine peut améliorer les fonctions neurologiques dans les cas de traumatisme cérébral, à travers ses propriétés immunomodulatrices et la réduction de l'inflammation. Cela reflète une dualité dans les effets de l'azithromycine selon le contexte biologique il peut être nuisible dans les conditions normales mais bénéfique en présence d'une lésion primaire nécessitant une modulation immunitaire.

En conclusion, l'azithromycine a induit des effets histologiques mesurables sur les tissus nerveux, mais ces effets n'étaient pas graves. Les traitements testés (acide ascorbique et gomme arabique) n'ont pas produit une réduction significative de ces effets, ce qui souligne la nécessité de poursuivre la recherche pour trouver des stratégies plus efficaces pour protéger les tissus nerveux contre les effets des antibiotiques.

V.5 Corrélation entre les paramètres biochimiques et l'histologie

En comparant nos résultats biochimiques avec l'examen histologique, nous avons observé une corrélation claire entre la sévérité du stress oxydatif induit par l'azithromycine et les lésions observées dans les tissus hépatique et rénal. Au niveau hépatique : L'augmentation notable des enzymes hépatiques (TGO et TGP) et de la phosphatase alcaline (PAL) dans le groupe azithromycine a été directement corrélée avec les lésions histologiques observées : nécrose coagulative, dégénérescence, perturbation de l'architecture sinosoïdale normale et bouchons biliaires dans les canaux. Lorsque les enzymes hépatiques ont diminué dans les groupes traités à la gomme arabique (doses 100 et 200 mg/kg), la structure hépatique s'est progressivement améliorée : les lésions ont pratiquement disparu et les cellules hépatiques ont restauré leur architecture proche de la normale. Le groupe traité à l'acide ascorbique a montré une diminution légère de TGO et TGP, mais PAL est restée significativement élevée, ce qui a correspondu à une amélioration partielle des lésions avec persistance des problèmes de rétention biliaire observés à l'examen histologique. Au niveau rénal : L'augmentation légère de l'urée associée à une créatinine stable dans le groupe azithromycine a été corrélée avec les lésions histologiques observées : atrophie et dégénérescence des glomérules rénaux et dommages aux tubules rénaux. Lorsque nous avons traité avec la gomme arabique à la dose la plus élevée (200 mg/kg), l'urée a diminué nettement et est revenue proche du groupe témoin, et simultanément l'examen histologique a montré que les glomérules sont revenus à une structure quasi-normale avec disparition de l'atrophie et de la dégénérescence, et les tubules se sont améliorés. Le groupe à dose plus faible (100 mg/kg) a montré une diminution meilleure de l'urée comparée au groupe STD, ce qui a correspondu à une meilleure amélioration histologique observée à l'examen. Le groupe traité à l'acide ascorbique a présenté une urée légèrement plus élevée, ce qui a été corrélé avec une amélioration histologique partielle seulement : les glomérules sont restés endommagés et les tubules n'ont pas restauré leur structure normale complètement. Cette corrélation claire et cohérente entre ce que nous mesurons biochimiquement (enzymes hépatiques, urée et

créatinine) et ce que nous observons à l'examen histologique (lésions glomérulaires et tubulaires et amélioration histologique) suggère que l'extrait hydroéthanolique de gomme arabique agit efficacement en protégeant les cellules du stress oxydatif au niveau moléculaire, et cette protection se manifeste directement dans les résultats biochimiques et histologiques ensemble.

Conclusion et perspective

stress oxydatif constitue une problématique majeure dans divers processus pathologiques, entraînant de graves dégâts cellulaires et tissulaires. En raison des effets secondaires importants associés à l'utilisation prolongée des traitements synthétiques, l'intérêt pour les alternatives thérapeutiques naturelles et la phytothérapie n'ont cessé de croître.

Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué le potentiel hépatoprotecteur et néphroprotecteur d'un extrait hydroéthanolique de la gomme arabique d'origine Algérienne (Béchar) contre le stress oxydatif et la toxicité tissulaire induits expérimentalement chez le rat. Au cours de l'expérimentation, l'évolution pondérale est restée pratiquement stable et homogène dans l'ensemble des groupes d'animaux, confirmant que la toxicité induite par l'azithromycine (macrolide) s'exerce de façon essentiellement tissulaire et biochimique sans altérer la croissance somatique globale aux doses modérées. Concernant la consommation d'eau, les groupes exposés à l'azithromycine ont présenté une augmentation notable au cours des deux premières semaines de traitement. Cette consommation était toutefois moins importante chez les groupes recevant simultanément l'extrait de gomme arabique. À partir de la troisième semaine, la consommation hydrique du groupe azithromycine a progressivement diminué pour devenir comparable à celle des groupes traités par la gomme arabique jusqu'à la fin de l'expérimentation.

À la fin de l'expérience, divers dosages biochimiques ont été réalisés pour évaluer les fonctions hépatique et rénale. Les rats du groupe modèle (AZT) ont montré une toxicité manifeste. Sur le plan hépatique, une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de la phosphatase alcaline (PAL) et légère des transaminases (TGO, TGP) a été enregistrée comparativement au groupe témoin (T), traduisant une altération des hépatocytes et un profil cholestatique induits par l'antibiotique. Sur le plan rénal, le groupe AZT a présenté une élévation de l'urée sérique associée à une créatinine relativement stable, suggérant l'installation d'un stress oxydatif modéré et une atteinte tubulaire précoce sans pour autant provoquer une insuffisance rénale glomérulaire franche. En revanche, les rats ayant reçu l'extrait de gomme arabique (Azt-GAD1 et Azt-GAD2) ont montré une amélioration significative et dose-dépendante de ces paramètres biochimiques, avec une réduction notable des taux de PAL et d'urée, ainsi que le maintien des transaminases à des valeurs proches du groupe témoin, surclassant parfois le groupe traité avec l'acide ascorbique (Azt-STD) dans la régulation de la PAL. Ces observations biochimiques ont été rigoureusement corroborées par les examens histopathologiques des organes concernés (foie et reins). Chez les animaux du groupe modèle

azithromycine (Azt), le tissu hépatique présentait d'importantes altérations telles qu'une infiltration inflammatoire, une stéatose, une microvacuolisation et des signes d'apoptose. Au niveau rénal, l'examen a révélé une atrophie et une dégénérescence des glomérules ainsi que des dommages structuraux aux tubules contournés. À l'inverse, l'administration de la gomme arabique a permis une restauration progressive de l'architecture tissulaire. L'amélioration était particulièrement remarquable à la dose la plus élevée de 200 mg/kg (Azt-GAD2), où le foie a conservé une structure quasi-normale sans altérations pathologiques marquées, et où les glomérules et tubules rénaux ont récupéré une apparence saine avec la disparition des lésions d'atrophie, démontrant un effet protecteur global supérieur à celui de l'acide ascorbique. L'examen histologique du cerveau a révélé quelques modifications tissulaires discrètes induites par l'azithromycine, traduisant une atteinte cérébrale modérée. Par ailleurs, l'administration de la gomme arabique n'a pas entraîné d'amélioration histologique notable du tissu cérébral, suggérant l'absence d'un effet neuroprotecteur significatif dans les conditions expérimentales de cette étude. À la lumière de ces résultats, il apparaît clairement que l'extrait hydro-éthanolique de gomme arabique d'origine Algérienne de la région de Béchar, administré aux doses de 100 et 200 mg/kg, exerce un éventuel effet antioxydant, hépatoprotecteur et néphroprotecteur manifeste. Cet effet bénéfique est probablement attribué à la richesse de cet extrait en composés bioactifs, notamment en polyphénols, comprenant les acides phénoliques, les tanins et les flavonoïdes, capables de piéger les radicaux libres, de réduire la peroxydation lipidique et de renforcer les défenses antioxydantes endogènes de l'organisme.

Dans une vision à long terme, ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour la valorisation de la gomme arabique algérienne comme source naturelle de molécules bioactives à visée préventive et thérapeutique. Son intégration future dans le développement de nutraceutiques, de compléments alimentaires fonctionnels ou d'adjuvants thérapeutiques destinés à limiter les dommages liés au stress oxydatif pourrait constituer une approche innovante dans la prise en charge des pathologies hépatiques et rénales chroniques.

Afin d'approfondir cette étude, il serait pertinent d'élargir les investigations à travers plusieurs perspectives prometteuses : réaliser une analyse approfondie de la composition chimique exacte de cet extrait hydroéthanolique d'origine Algérienne par chromatographie liquide à haute performance (HPLC-UV) couplée à un détecteur UV ou de masse (HPLC-MS) afin d'identifier précisément l'ensemble des molécules actives impliquées dans la cytoprotection. Évaluer in vitro et in vivo l'activité de cet extrait sur le système enzymatique antioxydant endogène en

dosant spécifiquement les taux de superoxyde dismutase (SOD), de catalase (CAT) et de glutathion réduit (GSH) au sein des tissus pour cartographier précisément les voies moléculaires de signalisation cellulaire impliquées. Compléter l'étude par des analyses immunohistochimiques tissulaires afin de suivre l'expression de marqueurs moléculaires clés de l'inflammation et de l'apoptose, tels que les voies NF-κB, TNF-α ou la caspase-3.

Enfin, envisager des études toxicologiques et cliniques à plus long terme pour valider l'efficacité thérapeutique, la biodisponibilité et l'innocuité de ces formulations naturelles en vue d'une application pharmacologique ou nutraceutique chez l'homme.

Références Biliographiques

1. Abass, K., Reponen, P., Mattila, S., & Pelkonen, O. (2012). Metabolism of pesticides by human cytochrome P450 enzymes. Toxicology, 294(2-3), 61–81. https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.01.017
2. Abdel-Reheim, E. S., Hassan, M. M., Mahmoud, A. M., & El-Sayed, H. A. (2025). NF-κB/TNF-α-mediated hepatic injury induced by azithromycin in experimental rats: Histopathological and molecular evidence. Toxicology Reports, 12, 201–213. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2025.02.006
3. Abdulateef, S. M., Hassan, A. A., Ali, M. K., & Kareem, A. H. (2017). Dose-dependent reproductive toxicity and oxidative stress induced by azithromycin in male rats. Reproductive Toxicology, 72, 55–63. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.06.008
4. Abdulrazzaq, A. M., Al-Hilfi, S. A., & Hassan, A. A. (2019). Comparative hepatoprotective effects of ascorbic acid and silymarin against acetaminophen-induced liver toxicity in rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 9(4), 85–92. https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90412
5. Abiodun, A. A., Olaleye, M. T., & Akinmoladun, A. C. (2014). Azithromycin induces oxidative stress and alters hepatic antioxidant status in Wistar rats. African Journal of Biomedical Research, 17(2), 85–92.
6. Abo El Wafa, A. M., El-Kholy, W. M., & Hassan, A. M. (2016). Protective role of Acacia senegal against trichloroacetate-induced hepatotoxicity in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology, 48, 45–52. https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.012
7. Abolutaye, A., Hassan, A. A., Ali, M. K., & Kareem, A. H. (2017). Dose-dependent reproductive toxicity and oxidative stress induced by azithromycin in male rats. Reproductive Toxicology, 72, 55–63. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.06.008
8. Aboubakr, M., El-Shafey, A. A., Abdelmonem, R., & Mohamed, R. A. (2020). Protective role of ascorbic acid against ampicillin-induced nephrotoxicity in rats: Biochemical and histopathological studies. Veterinary Medicine and Science, 6(4), 944–953. https://doi.org/10.1002/vms3.317
9. Abu-Serie, M. M., Elgazzar, M. M., & El-Sayed, N. M. (2021). Gum Arabic (Acacia senegal) mitigates oxidative stress and inflammatory signaling in carbon tetrachloride-

10. Afifi, N. A., El-Gendy, M. A., & Mohamed, M. S. (2014). Protective effects of short-term azithromycin exposure on liver enzyme activity in rats. European Journal of Pharmacology, 740, 154–160. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.008
11. Ahmed, A. A., Musa, H. H., Fedail, J. S., Sifaldin, A. Z., Musa, T. H., & Musa, A. O. (2024). Gum Arabic decreased visceral adipose tissue associated with downregulation of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Journal of Functional Foods*, *112*, Article 106123. https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106123
12. Ahmed, M. E., Ibrahim, A. A., Hassan, H. M., & Mohamed, S. A. (2022). Nephroprotective effect of Acacia senegal gum Arabic against gentamicin-induced renal toxicity in albino Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology, 289, 115041. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115041
13. alcohol and related mechanisms. Free Radical Biology and Medicine, 143, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.029
14. Al-Doaiss, A. A., Alshehri, M. A., Shati, A. A., et al. (2024). Protective effects of Delonix regia and gum Arabic against aluminum chloride-induced toxicity in male Albino rats. Veterinary World, 17(12), 2909–2917. https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.2909-2917
15. Ali, B. H., Ziada, A., & Blunden, G. (2020). Biological effects of gum arabic: A review of some recent research. Food and Chemical Toxicology, 140, 111326. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111326
16. Al-Jubori, Y., Ahmed, N. T. B., Albusaidi, R., Madden, J., Das, S., & Sirasanagandla, S. R. (2023). The efficacy of gum arabic in managing diseases: A systematic review of evidence-based clinical trials. *Biomolecules*, *13*(1), Article 138. https://doi.org/10.3390/biom13010138
17. Al-Majed, A. A., Mostafa, A. M., Al-Rikabi, A. C., & Al-Shabanah, O. A. (2002). Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pharmacological Research, 46(5), 445–451. https://doi.org/10.1016/S1043-6618(02)00125-1
18. Almeida, A. J. P. O., Oliveira, J. C. P. L., Pontes, L. V. S., Souza Junior, J. F., Gonçalves, T. A. F., Dantas, S. H., ... & Silva, A. O. (2022). ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 1225578. https://doi.org/10.1155/2022/1225578

19. Almikhlafi, M.A., Abdallah, N.A., Kumar, A., Sulaiman, G.M., Alghamdi, B.S., Alotaibi, M.R., Alharbi,M.S. (2025). Exploring Azithromycin's neuroprotective role in traumatic brain injury: insights intocognitive and motor recovery and neuroinflammatory modulation. Pharmaceuticals (Basel),18(1):115. https://doi.org/10.3390/ph18010115
20. Alobaidi, A. H. (2024). Pharmacokinetic profile and elimination pathways of azithromycin: Implications for renal safety. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 49(1), 88–97. https://doi.org/10.1111/jcpt.13942
21. Alobaidi, S. (2024). Therapeutic potential of Gum Arabic (*Acacia senegal*) in renal function: A review of recent developments. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(19), Article 5778. https://doi.org/10.3390/jcm13195778
22. Alqahtani, N. K., Ali, S. A., & Alnemr, T. M. (2026). Quality preservation of date palm fruits: A review on current challenges and future trends using Gum Arabic coatings. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, *10*, Article 1558985. https://doi.org/10.3389/fsufs.2026.1558985
23. Alrabiah, N. A. (2026). Immunostimulatory, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects of Gum Arabic: Regulation of cytokines and phagocytic function in rats. Frontiers in Immunology, 17, Article 1812170. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1812170
24. Ansari, M. Y., Ahmad, N., & Haqqi, T. M. (2025). Role of reactive oxygen species in cellular signaling and autophagy. Cellular Signalling, 117, 111020. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111020
25. Ansari, S., Khan, M. A., Rahat, R., & Ahmed, N. (2025). Oxidative stress in chronic diseases: mechanisms and therapeutic targets. Free Radical Biology and Medicine, 210, 245–258.
26. Antioxidants. (2024). Oxidative stress, ROS, and antioxidant defense mechanisms in aging and chronic diseases. Antioxidants, 13(1), 56. https://doi.org/10.3390/antiox13010056
27. Aoyama, K., Watabe, M., & Nakaki, T. (2008). Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, *108*(3), 227–238. https://doi.org/10.1254/jphs.08083fp

28. Apak, R., Calokerinos, A., Gorinstein, S., Segundo, M. A., Hibbert, D. B., Gulcin, İ., Demirci Cekic, S., Guclu, K., Ozyurek, M., Esin Celik, S., Magalhaes, L. M., & Arancibia-Avila, P. (2022). Methods to evaluate the scavenging activity of antioxidants toward reactive oxygen and nitrogen species. *Pure and Applied Chemistry*, *94*(1), 87–144. https://doi.org/10.1515/pac-2020-0902

29. Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernandez, Y. L., Hernandez-Cruz, E. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). RONS and oxidative stress: an overview of basic concepts. Oxygen, 2(4), 437–478. https://doi.org/10.3390/oxygen2040031

30. Ashour, A., Wink, M., & Gad, H. A. (2022). Acacia senegal and Acacia seyal: Phytochemistry, traditional uses and biological activities. Phytochemistry Reviews, 21(4), 985–1015.

31. Ashour, M. A., Fatima, W., Imran, M., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., & Shakeel, F. (2022). A review on the main phytoconstituents, traditional uses, inventions, and patent literature of gum Arabic emphasizing Acacia seyal. Molecules, 27(4), 1171. https://doi.org/10.3390/molecules27041171

32. Attah, M. O., Bello, M. T., Ahmed, A., & Mshelia, L. L. (2023). Gum Arabic (Acacia senegal) sap exacerbates diclofenac-induced liver and kidney damage in albino rats. Journal of Morphological Sciences, 40(4), 43–49. https://www.researchgate.net/publication/369243632

33. Babiker, S. A., Fadlalla, I. M., & Ahmed, M. A. (2015). Effects of gum Arabic on hepatic oxidative stress markers in alloxan-induced diabetic rats. Journal of Diabetes Research, 2015, 1–9. https://doi.org/10.1155/2015/746845

34. Baien, S. H., Seele, J., Henneck, T., Freibrodt, C., Szura, G., Moubasher, H., Nau, R., Brogden, G., Mörgelin, M., & Singh, M. (2020). Antimicrobial and immunomodulatory effect of gum arabic on human and bovine granulocytes against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Frontiers in Immunology*, *10*, Article 3119. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03119

35. Baker, R. R., Massey, E. D., & Smith, G. (2004). An overview of the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. Food and Chemical Toxicology, 42, S53–S83. https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.01.001

36. Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of heavy metals and oxidative stress. Medical Journal of the Islamic

Republic of Iran, 35, 1–9. https://doi.org/10.47176/mjiri.35.16

37. Bali, N. R., Karemore, M. N., Jadhav, S. S., Bondre, R. M., & Yenorkar, N. Y. (2022). Nanomedicine approaches and strategies for gum-based stealth nanocarriers. In Micro- and Nanoengineered Gum-Based Biomaterials for Drug Delivery and Biomedical Applications (Chapter 1, pp. 1–34). Elsevier.
38. Ballaz, S. J., & Rebec, G. V. (2019). Neurobiology of vitamin C: Expanding the focus from antioxidant to endogenous neuromodulator. *Pharmacological Research, 146,* Article 104321. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104321
39. Barkeer, S., Pothuraju, R., Malakar, P., & Pimentel, T. C. (2024). Gum acacia dietary fiber: Significance in immunomodulation, inflammatory diseases, and cancer. Phytotherapy Research, 38(3), 1509-1521. https://doi.org/10.1002/ptr.8125
40. Barritt, A. S., Lee, W. M., & Chalasani, N. P. (2024). Azithromycin-related cholestatic liver injury: Pathophysiology and clinical patterns. Journal of Hepatology, 80(2), 345–357. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.015
41. Bartoli, F., Crocamo, C., Mazza, M. G., Clerici, M., & Carrà, G. (2018). Antioxidant uric acid in treated and untreated subjects with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *268*(2), 119–127. https://doi.org/10.1007/s00406-017-0818-z
42. Baudin, B. (2020). Stress oxydatif et pathologies humaines. Revue Francophone des Laboratoires, 2020(524), 26–35. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30166-4
43. Bela, K., Horvath, E., Galle, A., Szabados, L., Tari, I., & Csiszar, J. (2015). Plant glutathione peroxidases: Emerging role of the antioxidant enzymes in plant development and stress responses. *Journal of Plant Physiology*, *176*, 192–201. https://doi.org/10.1016/j.jplph.2014.12.014
44. Bellomo, G. (2006). Oxidative stress and drug toxicity. Current Medicinal Chemistry, 13(19), 2285–2294. https://doi.org/10.2174/092986706777935113
45. Benslimane, M. (2016). Étude cartographique et dendroécologique des peuplements d'Acacia dans le Sahara occidental algérien (Adrar, Timimoun et Tindouf) [Doctoral dissertation, Université Saad Dahlab, Blida, Algérie].
46. Bhateja, P.K., Singh, R. (2014). Antidiabetic activity of Acacia tortilis (Forsk.) Hayne ssp.
47. Bickers, D. R., & Athar, M. (2006). Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. Journal of Investigative Dermatology, 126(12), 2565–2575.

https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700340

48. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, *1790*(11), 1486–1500. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.007
49. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organization Journal, 5(1), 9–19. https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613
50. Bismarck, M. (2005). Uric acid and transplantation. *Seminars in Nephrology*, *25*(1), 50–55. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.008
51. Boo, Y. C. (2020). Emerging strategies to protect skin from ultraviolet rays using plant-derived materials. Antioxidants, 9(7), 637. https://doi.org/10.3390/antiox9070637
52. Broad, J., & Sanger, G. J. (2013). Species differences in motilin receptor distribution and gastrointestinal pharmacology. Neurogastroenterology and Motility, 25(10), 789–798. https://doi.org/10.1111/nmo.12145
53. Cardoso-Vera, J. D., Islas-Flores, H., Pérez-Alvarez, I., & Díaz-Camal, N. (2024). Evidence of oxidative stress as a mechanism of pharmaceutical-induced toxicity in amphibians. Antioxidants, 13(11), 1399. https://doi.org/10.3390/antiox13111399
54. Cardoso-Vera, J. D., Silva-Andrade, E. H., Perez-Cruz, C., & Hernandez-Pando, R. (2024). Cellular oxidative stress mechanisms and pathological consequences. Biomedicines, 12(3), 511. https://doi.org/10.3390/biomedicines12030511
55. Castillo-González, C., Barcenilla, B. B., Young, P. G., Hall, E., & Shippen, D. E. (2022). Quantification of 8-OxoG in plant telomeres. International Journal of Molecular Sciences, 23(9), 4990. https://doi.org/10.3390/ijms23094990
56. Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A., & Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: An update. *Archives of Toxicology*, *86*(4), 521–534. https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1
57. Cheung, E. C., & Vousden, K. H. (2022). The role of ROS in tumour development and progression. *Nature Reviews Cancer*, *22*(5), 280–297. https://doi.org/10.1038/s41568-021-00435-0
58. Chiorcea-Paquim, A. M. (2022). 8-Oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine biomarkers of oxidative DNA damage: A review on HPLC–ECD determination. Molecules, 27(5), 1620. https://doi.org/10.3390/molecules27051620

59. Clemente-Suárez, V. J., Martín-Rodríguez, A., Beltrán-Velasco, A. I., Rubio-Zarapuz, A., Martínez-Guardado, I., Valcárcel-Martín, R., & Tornero-Aguilera, J. F. (2025). Functional and therapeutic roles of plant-derived antioxidants in type 2 diabetes mellitus: Mechanisms, challenges, and considerations for special populations. *Antioxidants*, *14*(6), Article 153. https://doi.org/10.3390/antiox14060001

60. Çoban, Ö., & Patır, B. (2010). Use of some spices and herbs antioxidant affected in foods. *Electronic Journal of Food Technologies*, *5*(2), 7–19.

61. Cui, C., Shibamoto, T., Gambhir, S. S. (2019). Oxidative stress induced by high-fat diet (HFD) in diet-induced obesity (DIO) models: mechanisms involving ROS generation and metabolic dysfunction. Journal of Experimental & Molecular Pathology, 126(3), 245–258. DOI 10.1016/j.jemp.2019.03.014

62. Dalvi, P. S., Chalmers, J. A., Luo, V., Han, D. Y., Wellhauser, L., Liu, Y., ... & Wheeler, M. B. (2017). High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus. Endocrinology, 158(4), 1160–1172. https://doi.org/10.1210/en.2016-1710

63. Darbandi, M., Rahmani, A., Hosseini, S., & Khosravi, M. (2024). Metabolic and renal effects of azithromycin exposure in Wistar rats: A biochemical and physiological study. Experimental and Toxicologic Pathology, 76(1), 34–42. https://doi.org/10.1016/j.etp.2024.01.003

64. Daud, M., Khan, R. A., Shah, N. A., & Ahmad, M. (2023). Polyphenolic extract of Acacia jacquemontii attenuates hepatic fibrosis and oxidative stress in rats fed a high-fat diet and carbon tetrachloride. Biomedicine & Pharmacotherapy, 166, 115327. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115327

65. Deavall, D. G., Martin, E. A., Horner, J. M., & Roberts, R. (2012). Drug-induced oxidative stress and toxicity. Journal of Toxicology, 2012, 645460. https://doi.org/10.1155/2012/645460

66. Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, *18*(14), 1818–1892. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581

67. Deveci, H. A., Nur, G., Kırpık, M., Harmankaya, A., & Yıldız, Y. (2016). Fenolik bileşik içeren bitkisel antioksidanlar. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *9*(1), 26–32.

68. Dguzeh, U., Haddad, N. C., Smith, K. T., Johnson, J. O., Doye, A. A., Gwathmey, J.

K., & Haddad, G. E. (2018). Alcoholism: a multi-systemic cellular insult to organs. International Journal of Environmental Research and Public Health, 15(6), 1083. https://doi.org/10.3390/ijerph15061083

69. Dou, J., Wang, Y., Ma, Q., & Han, J. (2016). The role of the Keap1-Nrf2 pathway in the protection against oxidative stress induced by pesticides. Pesticide Biochemistry and Physiology, 134, 31–38. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.06.003

70. Du, L., Zong, Y., Li, H., Wang, Q., Xie, L., Yang, B., Pang, Y., Zhang, C., Zhong, Z., & Gao, J. (2024). Hyperuricemia and its related diseases: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), Article 212. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y

71. Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., Novellino, E., Santini, A., & Daliu, P. (2021). Gum Arabic: Chemistry, properties, and health benefits. *Molecules*, *26*(8), Article 2210. https://doi.org/10.3390/molecules26082210

72. Duthie, G., & Crozier, A. (2000). Plant-derived phenolic antioxidants. *Current Opinion in Lipidology*, *11*(1), 43–47. https://doi.org/10.1097/00041433-200002000-00007

73. Egbuonu, A. C. C., Onwuama, K. T., & Nwankwo, O. E. (2023). Anti-inflammatory properties of azithromycin and modulation of hepatic oxidative stress responses. Inflammopharmacology, 31(5), 1457–1468. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01123-4

74. Ekute, B. O., Pam, A. A., & Emurotu, J. E. (2025). Optimization of hot-water extraction and comparative study of stirring mechanisms on polysaccharide yield from edible mushrooms. ChemClass Journal, 9(3), 187–197.

75. El-Far, M. A., Bakr, M. A., Farahat, S. E., & Abd El-Fattah, E. A. (2005). Glutathione peroxidase activity in patients with renal disorders. *Clinical and Experimental Nephrology*, *9*(2), 127–131. https://doi.org/10.1007/s10157-005-0348-1

76. El-Garawani, I., Hassab El-Nabi, S., El Kattan, A., Sallam, A., Elballat, S., Abou-Ghanima, S., & El-Shamy, S. (2021). The ameliorative role of *Acacia senegal* gum against the oxidative stress and genotoxicity induced by the radiographic contrast medium (ioxitalamate) in albino rats. *Antioxidants*, *10*(2), Article 221. https://doi.org/10.3390/antiox10020221

77. El-Moslemany, A.M., Abd-Elfatah, M.H., Tahoon, N.A., El-Sayed, M.A., Abdel-Rahman, S.H., Abdel-Salam, O.M.E. (2023). Mechanistic assessment of anise seeds and

clove buds against the neurotoxicity caused by metronidazole in rats: possible role of antioxidants, neurotransmitters, and cytokines. Toxics, 11(9):724. https://doi.org/10.3390/toxics11090724

78. Elmubarak, N., Ibrahim, Y., Gareeballah, A., & Sanhouri, N. (2024). In vitro investigation of antibacterial activity of Gum Arabic prepared by two different processing methods against Enterococcus faecalis. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3994359
79. Elnour, A. A. M., Mirghani, M. E. S., Kabbashi, N. A., Hamid Musa, K., Shahabipour, F., Ashammakhi, N., & Hamid Abdurahman, N. (2022). Comparative study of the characterisation and extraction techniques of polyphenolic compounds from *Acacia*
80. Environmental Health Perspectives, 111(4), 455–460. https://doi.org/10.1289/ehp.6000
81. Ertürk, A., Yılmaz, S., Çelik, A., & Aydin, M. (2015). Azithromycin-induced cardiotoxicity and oxidative stress in rats. Cardiovascular Toxicology, 15(3), 250–258.
82. Fareed, M. A., Abdel-Daim, M. M., Abushouk, A. I., & Salem, M. L. (2022). Protective effects of gum Arabic against hepatic and renal injury in experimental uremia: Biochemical and histopathological evidence. Biomedicine & Pharmacotherapy, 151, 113128. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113128
83. Fareed, S. A., Almilaibary, A. A., Nooh, H. Z., & Hassan, S. M. (2022). Ameliorating effect of gum arabic on the liver tissues of the uremic rats: A biochemical and histological study. Tissue and Cell, 76, Article 101799. https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101799
84. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., ... & Schunkert, H. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. European Heart Journal, 38(32), 2459–2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144
85. Fotouh, A. M., Abdelrahman, M. S., El-Sayed, M. F., & Hassan, K. A. (2024). Azithromycin-induced hepatic dysfunction and oxidative stress biomarkers in experimental rats. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 38(6), e2345. https://doi.org/10.1002/jbt.2345
86. Freedman, R. J., Williams, P. D., Carter, S. L., & Morgan, K. J. (2009). Chronic azithromycin exposure via drinking water induces oxidative stress and growth

suppression in Sprague-Dawley rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 237(2), 120–128. https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.012

87. Frontiers in Chemistry. (2024). Reactive oxygen species and oxidative stress in cellular signaling and disease progression. Frontiers in Chemistry, 12, 1352147. https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1352147
88. fundamentals: Unraveling the pathophysiological role of redox imbalance in non-communicable diseases. Applied Sciences, 15(18), 10191. https://doi.org/10.3390/app151810191
89. Gamal El-Din, A. M., Mostafa, A. M., Al-Shabanah, O. A., Al-Bekairi, A. M., & Nagi, M. N. (2003). Protective effect of arabic gum against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. Pharmacological Research, 48(6), 631–635. https://doi.org/10.1016/S1043-6618(03)00226-3
90. García-Llorens, G., El Ouardi, M., & Valls-Bellés, V. (2025). Oxidative stress
91. Gezer, A., Özkaraca, M., Karadağ Sari, E., Bedir, G., Aydın, P., Asker, H., & Abd El-Aty, A. M. (2024). Ascorbic acid mitigates doxorubicin-induced spleen injury in rats: Histopathological and immunohistochemical insights. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 37(3), 591–599. https://doi.org/10.36721/pjps.2024.37.3.REG.609-617.1
92. Ghane Shahrbaf, F., & Assadi, F. (2015). Drug-induced renal disorders. Journal of Renal Injury Prevention, 4(3), 57–60. https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12
93. Ghosh, N., Chakraborty, T., Mallick, S., Mana, S., Singha, D., Ghosh, B., & Roy, S. (2015). Synthesis, characterization and study of antioxidant activity of quercetin-magnesium complex. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *151*, 807–813. https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.07.032
94. Glantzounis, G. K., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M., & Galaris, D. A. (2005). Uric acid and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design*, *11*(32), 4145–4151. https://doi.org/10.2174/138161205774913255
95. Gonzalez de Vega, R., Fernandez-Sanchez, M. L., Fernandez, J. C., Alvarez Menendez, F. V., & Sanz-Medel, A. (2016). Selenium levels and glutathione peroxidase activity in the plasma of patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *37*, 44–49. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.007

96. Goodarzi, F., Shiri, M., Shahriari, S., Khadem-Saba, M., Marofi, F., & Alivand, M. R. (2018). Medicinal properties of Gum Arabic: A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 115, 83–95. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.024

97. Gorini, F., Bustaffa, E., Coi, A., Minichilli, F., & Bianchi, F. (2018). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 1–18. https://doi.org/10.1155/2018/7103706

98. Gorlach, A., Bertram, K., Hudecova, S., & Krizanova, O. (2015). Calcium and ROS: a mutual interplay. Redox Biology, 6, 260–271. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.010

99. Gowthaman, N. S. K., Lim, H. N., & Abraham, S. (2017). Fabrication of nitrogen-doped carbon dots for screening the purine metabolic disorder in human fluids. *Biosensors and Bioelectronics*, *94*, 30–38. https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.02.036

100. Gu, Y., Li, S., Zhang, T., Wang, R., & Zhou, P. (2023). Drug-induced liver injury associated with azithromycin: A population-based cohort study. Hepatology International, 17(4), 889–901. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10456-7

101. Guengerich, F. P. (2019). Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. Journal of Biological Chemistry, 294(5), 1671–1680. https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.006762

102. Gulcin, İ. (2025). Antioxidants: A comprehensive review. *Archives of Toxicology, 99*(6), 1893–1997. https://doi.org/10.1007/s00204-025-03943-2

103. Gulcin, İ., Kufrevioğlu, O. İ., & Oktay, M. (2005). Purification and characterization of polyphenol oxidase from nettle (*Urtica dioica* L.) and inhibition effects of some chemicals on the enzyme activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *20*(3), 297–302. https://doi.org/10.1080/14756360500114041

104. Gupta, V. K. (2012). *Bioactive phytochemicals: Perspectives for modern medicine*. Daya Publishing House. https://doi.org/10.1007/978-3-642-22167-1_5

105. Hadi, P., & Markad, P. (2023). The role of antioxidants in disease prevention: A review. *International Journal of Health Sciences*, *6*(S8), 7023–7031. https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS8.13515

106. Halliwell, B. (2024). Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *25*(1), 13–33. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4

107. Hamdani, A. M., Wani, I. A., Bhat, N. A., & Masoodi, F. A. (2018). Chemical composition, total phenolic content, antioxidant and antinutritional characterisation of exudate gums. *Food Bioscience*, *23*, 67–74. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2017.10.006

108. Hamza, A. A., & Heeba, G. H. (2025). Hepatoprotective and oxidative stress-related effects of azithromycin in Wistar rats after subchronic exposure. Toxicology Reports, 12, 115–126. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2025.01.004

109. Hasan, S. S., & Ahmad, M. I. (2019). Acute interstitial nephritis associated with azithromycin therapy: Clinical and pathological findings. Clinical Nephrology, 91(5), 305–311. https://doi.org/10.5414/CN109512

110. Heck, D. E., Gerecke, D. R., Vetrano, A. M., & Laskin, J. D. (2003). Solar

111. Holman, D. M., Berkowitz, Z., Guy, G. P. Jr., Hawkins, N. A., Saraiya, M., & Watson, M. (2018). Patterns of UV exposure and skin protection behaviors. Preventive Medicine, 117, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.09.016

112. in experimental models. Free Radical Biology and Medicine, 96, 325–336. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.021

113. induced hepatotoxicity. Food and Chemical Toxicology, 148, 111945. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111945

114. Ismail, M. A., Osman, M. A., Ahmed, A. A., & Babiker, E. E. (2022). Polyphenols and arabinogalactan-proteins from gum Arabic activate Nrf2/HO-1 signaling and improve antioxidant defense mechanisms. Food Chemistry, 381, 132273. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132273

115. Ismail, S. A., Mohamed, M. A., Hassan, M. K., & El-Sayed, A. M. (2023). Gum arabic (Acacia senegal) bioactive properties: antioxidant and anti-inflammatory effects. Journal of Ethnopharmacology, 302, 115–128.

116. Jager, T. L., Cockrell, A. E., & Du Plessis, S. S. (2017). Ultraviolet light induced generation of reactive oxygen species. Advances in Experimental Medicine and Biology, 996, 15–23. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_2

117. Janciauskiene, S. (2020). The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, *7*(3), 182–202. https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152

118. Jiang, Q., Liu, D., Hu, D., Wang, Y., & Xu, Y. (2019). Azithromycin induces oxidative stress and DNA damage in human cells. Toxicology Letters, 314, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.06.001

119. Jiang, T., Gao, X., Wu, C., Tian, F., Lei, Q., Bi, J., ... & Wang, X. (2021). Apple-derived exosomes improve obesity through modulation of gut microbiota. Journal of Advanced Research, 34, 149–163. https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.005

120. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, oxidative stress, and redox signaling in human health and disease. International Journal of Molecular Sciences, 24(5), 4281. https://doi.org/10.3390/ijms24054281

121. Kabbashi, N. A., Mirghani, M. E. S., Alam, M. D. Z., & Musa, K. H. (2022). Enzymatic mediated modification of Gum Arabic for industrial applications. *Food Hydrocolloids*, *124*, Article 107250. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107250

122. Kadhim, H. J., Al-Saadi, A. H., Abbas, M. H., & Mohammed, A. S. (2024).

123. Kamal, E., Kaddam, L. A., Alagib, A., & Saeed, A. (2021). Dietary fibers (Gum Arabic) supplementation modulates hepatic and renal profile among rheumatoid arthritis patients: Phase II trial. Frontiers in Nutrition, 8, Article 552049. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.552049

124. Kannan, N., Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2013). Protective effect of methanolic extract of Acacia nilotica against acetaminophen-induced hepatotoxicity in Wistar rats. Pharmaceutical Biology, 51(9), 1137–1144. https://doi.org/10.3109/13880209.2013.781591

125. Kartau, M., Kartau, J., Pohja, M., & Verkkoniemi-Ahola, A. (2024). Plasma antioxidant potential measured by total radical trapping antioxidant parameter in a cohort of multiple sclerosis patients. *Brain and Behavior*, *14*(1), Article e3377. https://doi.org/10.1002/brb3.3377

126. Kato, M., Suzuki, Y., Tanaka, R., & Nishida, T. (2019). Functional absence of motilin receptor responsiveness in rodent gastrointestinal systems. Comparative Biochemistry and Physiology Part A, 231, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.02.005

127. Kedir, G., Ayele, A.G., Shibeshi, W. (2024). In-vivo evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of the 80% methanol extract of Acacia seyal stem bark in rodentmodels. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, 10(1):75. https://doi.org/10.1186/s40780-024-00387-1

128. Kew Science. (2024). Senegalia senegal (L.) Britton. Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew. Retrieved from https://powo.science.kew.org/taxon/518304-1

129. Kheloufi, A., Mansouri, L., & Bouallala, M. (2018). Geographical distribution of the genus Acacia Mill. (Fabales: Mimosaceae) in Algeria. Acta Biologica Szegediensis, 62(1), 45–54. https://doi.org/10.14232/abs.2018.1.45-54

130. Khirani, S., Bougoffa, A., Tamma, H., & Hamdi, I. (2024). As atividades biológicas e as investigações fitoquímicas dos extratos aquosos de goma arábica da *Acacia senegal*. *Brazilian Journal of Science and Research*, *8*(2), Article 004. https://doi.org/10.34115/basrv8n2-004

131. Kimeswenger, S., Pratscher, B., Brunner, P. M., et al. (2016). UV radiation-induced oxidative stress and skin aging. Photochemical and Photobiological Sciences, 15(2), 145–154. https://doi.org/10.1039/C5PP00380A

132. Kıran, T. R., Otlu, O., & Karabulut, A. B. (2023). Oxidative stress and antioxidants in health and disease. Journal of Laboratory Medicine, 47(1), 1–11.

133. Kisty, E. A., Falco, J. A., & Weerapana, E. (2023). Redox proteomics combined with proximity labeling enables monitoring of localized cysteine oxidation in cells. Cell Chemical Biology, 30(3), 321–336. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.02.006

134. Kocot, J., Luchowska-Kocot, D., Kiełczykowska, M., Musik, I., & Kurzepa, J. (2017). Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients*, *9*(7), Article 659. https://doi.org/10.3390/nu9070659

135. Kretzschmar, M., & Müller, D. (1993). Aging, training and exercise: A review of effects on plasma glutathione and lipid peroxides. *Sports Medicine*, *15*(3), 196–209. https://doi.org/10.2165/00007256-199315030-00005

136. Krishnamurthy, H. K., Jayaraman, T., & Ramasamy, T. (2024). Chronic inflammation and oxidative stress in disease progression. Inflammation Research, 73(2), 145–162. https://doi.org/10.1007/s00011-023-01820-5

137. Kumari, A., Bhinda, M. S., Sharma, S., Chitara, M. K., Debnath, A., Maharana, C., ... & Sharma, B. (2021). ROS Regulation Mechanism for Mitigation of Abiotic Stress in Plants. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.99845

138. Lakshmi, S. P., Reddy, A. T., Kodidhela, L. D., & Varadacharyulu, N. (2020). Epigallocatechin gallate diminishes cigarette smoke-induced oxidative stress. Toxicology Reports, 7, 1466–1472. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.10.006

139. Lawal, A. O. (2017). Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis. Environmental Toxicology and Pharmacology, 55, 32–47. https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.002

140. Lee, T. M., Lin, S. Z., & Chang, N. C. (2016). Effects of urate-lowering agents on arrhythmia vulnerability in post-infarcted rat hearts. *Journal of Pharmacological Sciences, 131*(1), 28–36. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.03.003

141. Li, L., & Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: Links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018*, Article 7580707. https://doi.org/10.1155/2018/7580707

142. Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., Sempf, J., ... & Nel, A. (2003). Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage.

143. Li, X., Fang, P., Mai, J., Choi, E. T., Wang, H., & Yang, X. F. (2020). Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. Journal of Hematology and Oncology, 13(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/s13045-020-00976-8

144. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical Interventions in Aging, 13, 757–772. https://doi.org/10.2147/CIA.S158513

145. Liu, S., Liu, J., Wang, Y., Deng, F., & Deng, Z. (2025). Oxidative stress: Signaling pathways, biological functions, and disease. MedComm, 6(7), e70268. https://doi.org/10.1002/mco2.70268

146. Longdet, I. Y., Eyibo, A. S., Istifanus, G., Blessing, O. E., Bogolnaan, A. D., & Denkok, Y. (2018). Determination of the effect of gum arabic on body weight and some biochemical parameters on Albino Wistar rat. European Journal of Nutrition & Food Safety, 8(1), 14–19. https://doi.org/10.9734/EJNFS/2018/37914

147. Magnini, R. D., Hilou, A., Millogo-Koné, H., Pagès, J. M., & Davin-Regli, A. (2020). *Acacia senegal* extract rejuvenates the activity of phenicols on selected Enterobacteriaceae multi drug resistant strains. *Antibiotics*, *9*(6), Article 323. https://doi.org/10.3390/antibiotics9060323

148. Magnini, R. D., Nitiéma, M., Ouédraogo, G. G., Ilboudo, S., Bancé, A., Millogo-Koné, H., ... & Davin-Regli, A. (2021). Toxicity and bacterial anti-motility activities of the hydroethanolic extract of Acacia senegal (L.) Willd (Fabaceae) leaves. BMC Complementary Medicine and Therapies, 21, 178. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03348-5

149. Magnini, R.D., Nitiéma, M., Ouédraogo, G.G., Ilboudo, S., Bancé, A., Millogo-Koné, H., DiGiorgio, C., Pagès, J.M., Hilou, A., Davin-Regli, A. (2021). Toxicity and bacterial anti-motility activities of the hydroethanolic extract of Acacia senegal (L.) Willd (Fabaceae) leaves. BMC Complementary Medicine and Therapies, 21(1):178. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03348-5

150. Maher, T., Kabbashi, N. A., Mirghani, M. E. S., Alam, M. Z., Daddiouaissa, D., Abdulhafiz, F., Reduan, M. F. H., Omran, J. I., Abdul Razab, M. K. A., & Mohammed, A. (2021). Optimization of ultrasound-assisted extraction of bioactive compounds from *Acacia seyal* gum using response surface methodology and their chemical content identification by Raman, FTIR, and GC-TOFMS. *Antioxidants*, *10*(10), Article 1612. https://doi.org/10.3390/antiox10101612

151. Mahmoud, A. A., Al-Shabanah, O. A., Al-Bekairi, A. M., & Nagi, M. N. (2025). Immunomodulatory and anti-fibrotic mechanisms of Gum Arabic. Journal of Biomedical Science, 32(1), 45–52.

152. Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. Current Drug Targets, 19(1), 38–54. https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557

153. Mariod, A. A. (2018). Chemical properties of gum arabic. In Gum Arabic: Structure, Properties, Application and Economics (pp. 67–73). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812002-6.00006-3

154. Melo, A. M., Silva, R. J., Pereira, L. S., & Costa, F. R. (2023). Protective effects of gum arabic and eugenol against chemically induced colorectal carcinogenesis and

hepatic oxidative damage. Biomedicine & Pharmacotherapy, 163, 114842. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114842

155. Mohammedelnour, A. A., Mirghani, M. E. S., Kabbashi, N. A., Alam, M. Z., Musa, K. H., & Abdullah, A. (2017). Effect of solvent types on phenolics content and antioxidant activities of *Acacia polyacantha* gum. *International Food Research Journal*, *24*(Suppl), S369–S377.
156. Moure, A., Cruz, J. M., Franco, D., Manuel Domínguez, J., Sineiro, J., Domínguez, H., Núñez, M. J., & Carlos Parajó, J. (2001). Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry*, *72*(2), 145–171. https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00223-5
157. Mucha, P., Skoczynska, A., Małecka, M., Hikisz, P., & Budzisz, E. (2021). Overview of the antioxidant and anti-inflammatory activities of selected plant compounds and their metal ions complexes. *Molecules*, *26*(16), Article 4886. https://doi.org/10.3390/molecules26164886
158. Müller, M. A., Schäfer, C., Litta, G., Klünter, A. M., Traber, M. G., Wyss, A., Ralla, T., Eggersdorfer, M., & Bonrath, W. (2022). 100 Years of vitamin E: From discovery to commercialization. *European Journal of Organic Chemistry*, *2022*(41), Article e202201190. https://doi.org/10.1002/ejoc.202201190
159. Mummadi, S., Kudaravalli, P., & Al-Tarbsheh, A. H. (2020). A case of acute pancreatitis secondary to ixabepilone therapy. *Cureus*, *12*(8), Article e9507. https://doi.org/10.7759/cureus.9507
160. Muñoz García, D., Midaglia, L., Martinez Vilela, J., Marín Sánchez, M., López González, F. J., Arias Gómez, M., Dapena Bolaño, D., Iglesias Castañón, A., Alonso Alonso, M., & Romero López, J. (2015). Associated Inosine to interferon: Results of a clinical trial in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(6), 405–410. https://doi.org/10.1111/ane.12344
161. Musa, H. H., Ahmed, A. A., & Musa, T. H. (2018). Chemistry, biological, and pharmacological properties of gum arabic. In Bioactive Molecules in Food (pp. 1–18). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-78030-6_11
162. Musu, M., Finco, G., Antonucci, R., Polati, E., & Fanos, V. (2011). Acute nephritis and renal safety profile associated with macrolide antibiotics: Clinical considerations and case analyses. Journal of Chemotherapy, 23(5), 287–292. https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.5.287
163. Naji, K. M., Al-Khateeb, E. H., & Al-Rubai, B. M. (2017). Oxidative stress-mediated

hepatotoxicity induced by macrolide antibiotics and involvement of CYP2E1 pathway. Biochemical Pharmacology, 143, 56–67. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.012

164. Nature Reviews Nephrology, 20(1), 1–15.

165. Navarro-González, J. F., Mora-Fernández, C., García-Pérez, J., & Muros de Fuentes, M. (2013). Antioxidant properties of ascorbic acid and glutathione restoration in oxidative stress-related liver injury. Clinical Nutrition, 32(6), 1030–1036. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.011

166. nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. Toxicology Reports, 10, 1245–1256. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.05.019

167. Ngo, B., Van Riper, J. M., Cantley, L. C., & Yun, J. (2019). Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nature Reviews Cancer*, *19*(5), 271–282. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0135-7

168. Nowacka, A., Śniegocki, M., & Ziółkowska, E. (2025). Oxidative stress and antioxidants in glioblastoma: Mechanisms of action, therapeutic effects and future directions. Antioxidants, 14(9), 1121.

169. Nuccio, A., Scicchitano, B. M., & Sica, G. (2024). The contribution of mitochondria to age-related skeletal muscle wasting: A sex-specific perspective. *Life Sciences*, 336, Article 122324. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122324

170. Nwogueze, B. C., Ezeonu, C. S., Okafor, P. N., & Nwankwo, E. I. (2023). Oxidative stress-associated alterations in renal biochemical markers and antioxidant defense systems in female Wistar rats. Journal of Experimental Biology and Agricultural

171. Öğüt, S. (2014). Doğal Antioksidanların Önemi. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, *9*(1), 25–30.

172. Okan, O. T., Varlibaş, H., Öz, M., & Deniz, İ. (2013). Antioksidan Analiz Yöntemleri ve Doğu Karadeniz Bölgesinde Antioksidan Kaynağı Olarak Kullanılabilecek Odun Dışı Bazı Bitkisel Ürünler. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, *13*(1), 48–59.

173. Olayinka, E. T., & Ore, A. (2014). Histological and biochemical evidence of azithromycin-induced nephrotoxicity in Wistar rats. Journal of Renal Toxicology, 8(3), 112–119. https://doi.org/10.1016/j.jrt.2014.05.006

174. Omara, E. A., Nada, S. A., Farrag, A. R. H., Sharaf, W. M., & El-Toumy, S. A. (2012). Renoprotective activity of methanol-aqueous extract of Acacia nilotica pods in

streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Plants Research, 6(25), 4306–4314. https://doi.org/10.5897/JMPR11.1684

175. Önenç, S. S., & Açıkgöz, Z. (2005). Aromatik bitkilerin hayvansal ürünlerde antioksidan etkileri. *Hayvansal Üretim*, *46*(1), 50–55.
176. Orabi, M.A.A., Khalil, H.M.A., Abouelela, M.E., El-Gazzar, M.G., Ahmed, M.A., Abdel-Rahman, R.F. (2021). Carissa macrocarpa leaves polar fraction ameliorates doxorubicin-induced neurotoxicity in rats via downregulating oxidative stress and inflammatory markers. Pharmaceuticals (Basel), 14(12):1305. https://doi.org/10.3390/ph14121305
177. Osman, S., Sahlan, A. Z., & Latif, M. B. A. (2026). Bactericidal aromatic amides in non-polar fractions of Sudanese Acacia senegal and Acacia seyal gum Arabic: A chemoprofile-linked comparative study. International Journal of Innovative Biochemistry & Microbiology Research, 14(1), 32–42. https://www.seahipublications.org
178. Oxidative stress, podocyte injury and TGF-β1 activation in experimental nephrotoxicity models. Renal Failure, 46(1), 224–236. https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2301145
179. Oyenihi, A. B., Ayeleso, A. O., Mukwevho, E., & Masola, B. (2015). Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Research International*, *2015*, Article 515042. https://doi.org/10.1155/2015/515042
180. Paithankar, J. G., Saini, S., Dwivedi, S., Sharma, A., & Chowdhuri, D. K. (2021). Heavy metal associated health hazards: an interplay of oxidative stress and signal transduction. Chemosphere, 262, 128350. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350
181. Perazella, M. A. (2024). Drug-induced acute kidney injury: Epidemiology, mechanisms, biomarkers, and prevention. Nature Reviews Nephrology, 20(2), 85–101. https://doi.org/10.1038/s41581-023-00782-1
182. Perazella, M. A. (2024). Drug-induced nephrotoxicity: an updated clinical review.

183. Pérez-Pérez, V., Jiménez-Martínez, C., González-Escobar, J. L., & Corzo-Ríos, L. J. (2024). Exploring the impact of encapsulation on the stability and bioactivity of peptides extracted from botanical sources: trends and opportunities. Frontiers in Chemistry, 12, 1423500. https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1423500

184. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 30(1), 11–26. https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0

185. Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, *63*(7), 1035–1042. https://doi.org/10.1021/np9904509

186. Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 55–74. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040

187. Portilla, D., Dent, C., Sugaya, T., & Duffield, J. (2000). Cellular and molecular mechanisms of tubular injury and impaired concentrating ability in nephrotoxic models. Kidney International, 58(5), 2015–2027. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00344.x

188. Prasad, N., Thombare, N., Sharma, S. C., & Kumar, S. (2022). Gum arabic – A versatile natural gum: A review on production, processing, properties and applications. Industrial Crops and Products, 187, article 115304. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115304

189. Qi, Y., Zhang, L., Wang, H., Liu, X., & Chen, J. (2024). Azithromycin-induced acute liver injury via AMPK/Nrf2 signaling pathway disruption in C57BL/6 mice. Redox Biology, 71, 103123. https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103123

raddiana polysaccharide on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. BioMed

190. Ragsdale, S. S. W. (2009). Nickel-based enzyme systems. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(28), 18571–18575. https://doi.org/10.1074/jbc.R900020200

191. Rahman, I., Biswas, S. K., & Kode, A. (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *European Journal of Pharmacology*, *533*(1-3), 222–239. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.087

192. Ray, P. D., Huang, B. W., & Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species and cellular signaling. Cell Signalling, 24(5), 981–990. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008

Research International, 2014:572013. https://doi.org/10.1155/2014/572013

193. Ronis, M. J., Baumgardner, J. N., Sharma, N., Vantrease, B., Ferguson, M., & Tong, W. (2018). Antioxidant supplementation and hepatic dysfunction: mechanisms and clinical implications. Nutrients, 7(1), 42–58.

194. Roscoe, A. K., & Sevier, C. S. (2020). Pathways for sensing and responding to hydrogen peroxide at the endoplasmic reticulum. Cells, 9(10), 2314. https://doi.org/10.3390/cells9102314

195. Rutkowski, B., Spiegel, J., & Kowalski, J. (2012). Synthetic antioxidants: efficacy and adverse effects in clinical practice. Journal of Medicinal Food, 15(9), 827–835.

196. Sabiu, S., Sunmonu, T. O., & Ajani, E. O. (2015). Ascorbic acid attenuates oxidative hepatic damage through enhancement of endogenous antioxidant defense systems in rats. Human and Experimental Toxicology, 34(6), 637–646. https://doi.org/10.1177/0960327114550888

197. Sadat, U., Usman, A., Gillard, J. H., & Boyle, J. R. (2013). The role of ascorbic acid in renal ischemia-reperfusion injury: Experimental evidence and therapeutic implications. Journal of Surgical Research, 184(1), 484–493. https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.03.041

198. Sadeghian, M., Rahmani, J., Khodadadi, S., & Javadi, M. (2024). Oxidative stress and antioxidant imbalance in human diseases. Antioxidants, 13(2), 214. https://doi.org/10.3390/antiox13020214

199. Saeed, N. M., Hassan, R. M., Ibrahim, M. A., & El-Shafey, M. M. (2022). Comparative sensitivity of serum urea and creatinine as biomarkers of early renal injury induced by oxidative stress. Renal Failure, 44(1), 1189–1198. https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2094873

200. Schmidt, S., Qiao, X., & Bergö, M. O. (2025). Effects of antioxidants on cancer progression. *EMBO Molecular Medicine*, *17*(8), 1896–1901. https://doi.org/10.1038/s44321-025-00269-5

201. Sciences, 11(2), 312–321. https://doi.org/10.18006/2023.11(2).312.321

202. Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *ACS Symposium Series*, *1083*, 1–37. https://doi.org/10.1021/bk-2011-1083.ch001

203. *seyal* gum. *Food Quality and Safety*, *6*, Article fyab034. https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyab034

204. Shahidi, F. (2000). Antioxidants in food and food antioxidants. *Nahrungs - Food*, *44*(3), 158–163. https://doi.org/10.1002/1521-3803(20000501)44:3<158::AID-FOOD158>3.0.CO;2-L

205. Shanab, O. M., El-Nekeety, A. A., Abdel-Wahhab, M. A., & Hassan, N. S. (2023). Protective effects of gum Arabic (Acacia senegal) against aflatoxin B1-induced

206. Shanmugam, K., Balasubramanian, S., Kumar, R. S., & Priya, M. (2022). Ascorbic acid ameliorates ethanol-induced hepatic oxidative stress and histopathological alterations in rats. Toxicology Reports, 9, 1645–1654. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.08.011

207. Singh, A. K., Rana, H. K., & Pandey, A. K. (2022). The oxidative stress: Causes, free radicals, targets, mechanisms, affected organs, effects, indicators. In Antioxidants effects in health: The bright and the dark side. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.

208. Singh, R., Singh, B., Kumar, N., & Arora, S. (2014). Hepatoprotective activity of hydroalcoholic extract of Acacia senegal pods against paracetamol-induced liver damage in rats. Journal of Medicinal Plants Research, 8(17), 650–658. https://doi.org/10.5897/JMPR2013.5360

209. Sun, L., Zhang, Y., Wu, Z., & Wang, K. (2023). Plant-derived polyphenols and flavonoids: therapeutic potential in oxidative stress-related diseases. Antioxidants, 12(5), 1089.

210. Tapias, V., Hu, X., Luk, K. C., Sanders, L. H., Lee, V. M., & Greenamyre, J. T. (2017). Synthetic dietary fats and oxidative stress in neurodegeneration. Journal of Biological Chemistry, 292(26), 10794–10803. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770321

211. Teschke, R., & Danan, G. (2016). Drug induced liver injury and macrolide antibiotics: clinical and mechanistic aspects. Drug Safety, 39(5), 407–428.

212. Tirichen, H., Yaigoub, H., Xu, W., Wu, C., Li, R., & Li, Y. (2021). Mitochondrial reactive oxygen species and their contribution in chronic kidney disease progression through oxidative stress. Frontiers in Physiology, 12, 627837. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.627837

213. Tokarz, P., Kaarniranta, K., & Blasiak, J. (2013). Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology*, *14*(5), 461–482. https://doi.org/10.1007/s10522-013-9448-x

214. Toppo, S., Flohe, L., Ursini, F., Vanin, S., & Maiorino, M. (2009). Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: Variations of a basic scheme.

215. Tsujikawa, T., Ueda, K., Yoshida, M., Nakano, M., & Yamada, H. (2019). Mitochondrial reactive oxygen species accumulation and compartmentalized oxidative stress induced by azithromycin in mammalian cells. Journal of Cellular Pharmacology, 31(4), 455–468. https://doi.org/10.1016/j.jcp.2019.03.014

216. Tueche, A. B., Kamga, K. S., Tata, C. M., Sipping, M. T. K., Bogning, C. Z., Mmutlane, E. M., ... & Ndinteh, D. T. (2026). Anti-oxidant, anti-estrogenic and anti-inflammatory activities of the UHPLC fingerprinted Acacia seyal Delile (Mimosaceae) extracts: Possible anticancer modes of action. Journal of Ethnopharmacology, 360, 121193. https://doi.org/10.1016/j.jep.2026.121193

217. Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. Medicines, 5(3), 93. https://doi.org/10.3390/medicines5030093

218. ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. Toxicology and Applied Pharmacology, 195(3), 288–297. https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00098-6

219. Umahi, O., Ngadi, M., & Raghavan, V. (2015). Evaluation of Gum Arabic from *Acacia senegal* as a stabilizer in food systems. *International Journal of Food Science*, *2015*, Article 519474. https://doi.org/10.1155/2015/519474

220. Usadadia, S. V., Patel, J. M., Vihol, P. D., & Urkude, A. P. (2020). Protective effect of quercetin on azithromycin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in Wistar rats. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences, 9(9), 2926–2934. https://doi.org/10.20546/ijcmas.2020.909.360

221. Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., & Scoullos, M. (2006). Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. Ecotoxicology and Environmental Safety, 64(2), 178–189. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.03.013

222. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *39*(1), 44–84. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001

223. Varga, Z. V., Matyas, C., Erdelyi, K., Cinar, R., Nieri, D., & Pacher, P. (2016). Ascorbic acid improves renal microcirculation and attenuates oxidative kidney injury

224. Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2005). The antioxidants and pro-antioxidants network: An overview. *Current Pharmaceutical Design*, *11*(14), 1677–1694. https://doi.org/10.2174/1381612043384655

225. Wang, J. F., Liu, S. S., Song, Z. Q., Xu, T. C., Liu, C. S., Hou, Y. G., Huang, R., & Wu, S. H. (2020). Naturally occurring flavonoids and isoflavonoids and their microbial transformation: A review. *Molecules*, 25(21), Article 5112. https://doi.org/10.3390/molecules25215112

226. Wang, K., Xu, Y., Xuan, Z., Xiao, X., Gu, G., & Lu, L. (2023). Enzymatic synthesis of prebiotic galactooligosaccharides from galactose derived from gum arabic. Food Chemistry, 429, 136987. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136987

227. Wang, X., Hai, C. X., Liang, X., Yu, S. X., Zhang, W., & Li, Y. L. (2022). High-fat diet induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 1868(3), 166305. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166305

228. Watkins, P. B., Navarro, V. J., & Senior, J. R. (2019). Drug-induced cholestatic liver injury: Mechanisms involving bile salt export pump inhibition and mitochondrial dysfunction. Hepatology, 69(5), 2036–2049. https://doi.org/10.1002/hep.30344

229. Wen, S., Arakawa, H., & Tamai, I. (2024). Uric acid in health and disease: From physiological functions to pathogenic mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, *256*, Article 108615. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108615

230. Wen, Y., Zhang, H., Liu, X., Chen, J., & Wang, L. (2024). Vitamin C attenuates renal ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammatory responses. Free Radical Biology and Medicine, 209, 56–67. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.011

231. Williams, P. A., & Phillips, G. O. (2015). Gum Arabic: Properties, structure and applications of a complex natural polysaccharide. Food Hydrocolloids, 51, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.04.0197

232. Wootton-Beard, P. C., & Ryan, L. (2011). Improving public health?: The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. *Food Research International*, *44*(10), 3135–3148. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.09.015

233. Wu, D., & Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. Alcohol Research and Health, 27(4), 277–284.

234. Xu, Z., Xu, Y., Wang, C., Wang, Y., & Xu, Y. (2020). Mitochondrial oxidative stress and cell death in aging-related diseases and cancer. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 1–14. https://doi.org/10.1155/2020/2040569

235. Young, A. R., Claveau, J., & Rossi, A. B. (2019). Ultraviolet radiation and the skin: photobiology and sunscreen photoprotection. Journal of the American Academy of Dermatology, 80(3), S100–S109. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.033

236. Yucel, S., Atalay, V. E., & Ayik, Y. (2022). Antioxidants. In T. Sevimoglu (Ed.), *The role of antioxidants and oxidative stress in neurodegenerative diseases and aging* (pp. 33–64). Iksad Publishing House.

237. Zamudio-Cuevas, Y., Martínez-López, V., Luján-Juárez, I. A., Montaño-Armendariz, N., Martínez-Flores, K., Fernández-Torres, J., Gimeno, M., & Sánchez-Sánchez, R. (2022). Anti-inflammatory and antioxidant effect of poly-gallic acid (PGAL) in an in vitro model of synovitis induced by monosodium urate crystals. *Inflammation*, 45(5), 2066–2077. https://doi.org/10.1007/s10753-022-01676-3

238. Zandi, P., & Schnug, E. (2022). Reactive oxygen species, antioxidant responses and implications from a microbial modulation perspective. *Biology*, *11*(2), Article 155. https://doi.org/10.3390/biology11020155

239. Zehiroglu, C., & Ozturk Sarikaya, S. B. (2019). The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *Journal of Food Science and Technology*, *56*(11), 4757–4774. https://doi.org/10.1007/s13197-019-03952-x

240. Zhang, M., An, C., Gao, Y., Leak, RK., Chen, J., & Zhang, F. (2013). Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection. *Progress in Neurobiology*, *100*, 30–47. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.09.003

241. Zhang, Y., Li, H., Chen, X., Wang, J., & Zhao, L. (2024). Azithromycin-induced hepatotoxicity involves inhibition of the AMPK/Nrf2 signaling pathway and oxidative stress-mediated liver injury. Redox Biology, 71, 103118. https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103118

242. Zheng, L., Kuo, C. C., Fadrowski, J., Agnew, J., Weaver, V. M., & Navas-Acien, A. (2020). Environmental exposures and oxidative stress. Environmental Health Perspectives, 128(9), 095001. https://doi.org/10.1289/EHP7421

243. Zhong, J., Cai, H., Zhang, Z., Wang, J., Xiao, L., Zhang, P., Xu, Y., Tu, W., Zhu, W., Liu, X., & Sun, W. (2024). Serum uric acid and prognosis of ischemic stroke: Cohort study, meta-analysis and Mendelian randomization study. *European Stroke Journal*, 9(1), 235–243. https://doi.org/10.1177/23969873231210815

244. Zito, E., Melo, E. P., & Yang, Y. (2010). Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2(8), a005934. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005934

Annexes

Annexe 01 : Schéma récapitulatif des étapes du protocole d'extraction par macération.

Gomme arabique en poudre

(Extraction hydro-éthanolique à 20%)

Macération

Agitation magnétique : 1 h / 350 rpm

Agitation orbitale : 48 h / 70 rpm

Filtration

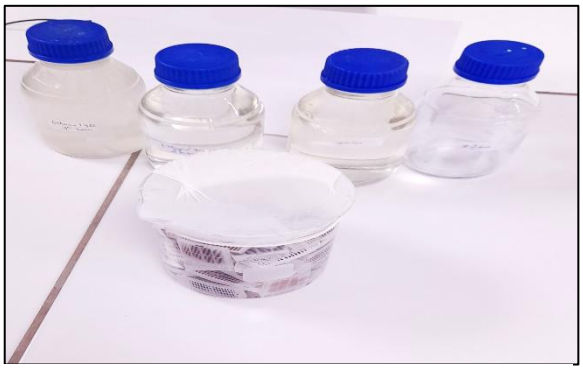
avec papier Whatman N°4

Évaporation à 40 °C

Extrait hydro-éthanolique sec de gomme arabique

Annexe 02 : les étapes de l'étude histologique

Etape 01 : Macroscopie

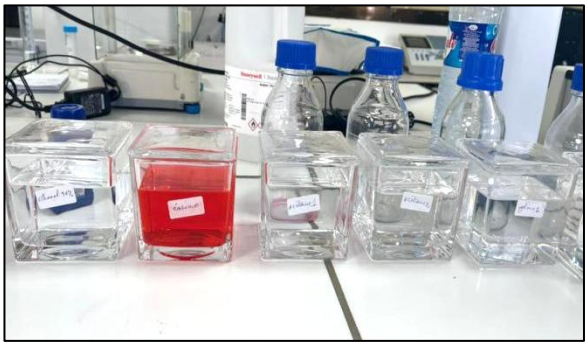


Etape 02 : Imprégnation (circulation)

Etape 03 : Inclusion (**a**. Inclusion en paraffine; **b**. Blocs de paraffine obtenus après solidification)

Etape 04 : Microtomie

Etape 05 : Réhydratation



Etape 06 : Coloration

Etape 07: Montage