الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي - جيجل -

Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel -

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option Biochimie

Thème

Effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis*) (Revue systématique)

Membres de Jury:

Présidente: Mme AZZOUZ O.

Examinateur: Dr BOUHAFS L.

Encadrant: Melle REZZAGUI A.

Présenté par:

BOULAICHE Houssna

BOULCHEFAR Lilia

BOULDJADJ Soumia

Année universitaire : 2019-2020

Numéro d'ordre :……..

بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciements

*Tout d'abord, nous tenons à remercier **DIEU** le miséricordieux de nous avoir donné la possibilité de réaliser notre projet, d'arriver à nos souhaits et d'atteindre notre objectifs.*

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements et le plus grand respect à notre encadrant Melle REZZAGUI Abir d'avoir accepté de nous encadrer malgré les conditions défavorables. Nous bénéficions, à la fois, de ses compétences scientifiques, et de sa grande disponibilité, tant pour résoudre les difficultés rencontrées lors de notre travail et de répondre à nos questions.

Nos vifs remerciements s'adressent également aux membres de jury : à Mme AZZOUZ Ouassila d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire, et à Dr BOUHAFS Leila qui a accepté d'examiner notre modeste travail.

Nous exprimons notre gratitude à l'ensemble des professeurs du département de Biologie Moléculaire et cellulaire (BMC) qui ont contribué à notre formation.

Et à toute personne ayant contribué de près ou de loin à notre soutien moral.

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail à mes très chers parents Azaddine et Zoubida, qui ont tant prié à ma réussite, et de leurs soutien moral. Je les remercier infiniment de m'avoir encouragé et aider à devenir ce que je suis.

À ma chère sœur Sihem et ses enfants : Abd-Assamed et Rihab,

À mes frères : Hassen, Walid, Mohamed, Islem et Sifeddine,

Et à toute la famille BOULAICHE,

À mes chères collègues BOULCHEFAR Lilia et BOULDJADJ Soumia,

Et à toute la promotion Master 2 Biochimie 2019-2020.

À mes très chers amis.

BOULAICHE Houssna

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail à mes très chers parents Mokhtar et Bahria, qui ont tant prié à ma réussite, et de leurs soutien moral. Je les remercier infiniment de m'avoir encouragé et aider à devenir ce que je suis.

À mes chers frères : Soufiane et ses enfants Mahdi et Aymen, Nower, Fatah et sa fille Jinane, Hocine, Aimad, Saber, Djiad et Farid.

À toute la famille BOULCHEFAR et BOUKHANOUFA.

À mes collègues BOULAICHE Houssna et BOULDJADJ Soumia,

Et à toute la promotion Master 2 Biochimie 2019-2020.

À mes très chers amis : Zahira et Dalila,

Et ma cousine Nadjla.

BOULCHEFAR Lilia

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail à mes très chers parents Abd-Almadjid et Manouba, qui ont tant prié à ma réussite, et de leurs soutien moral. Je les remercier infiniment de m'avoir encouragé et aider à devenir ce que je suis.

À mes chères sœurs : Nadjet, Ibtissem et son marie Hichem, et leurs filles Tessnim et Darine,

À mon frère Fatah,

Et à toute la famille BOULDJADJ et MEZENNER.

À mes collègues BOULCHEFAR Lilia et BOULAICHE Houssna,

À notre professeur TNIBA Ibrahim

Et à toute la promotion Master 2 Biochimie 2019-2020.

À mes très chers amis.

BOULDJADJ Soumia

Résumé

La présente étude vise à faire une analyse de quelques articles consacrés à l'évaluation de l'effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis)*. Durant la recherche bibliographique, quatre bases de données (Google scholar, Science direct, PubMed, Web of science) sont exploitées en utilisant les mots clés suivants : "antioxidant activity of green tea", "nephroprotective effects of green tea" et "protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity". Ainsi, 158 articles sont trouvés dont 9 seulement sont retenus pour l'étude descriptive. Les résultats retirés des différents articles analysés montrent que le thé vert possède une capacité antioxydante élevée grâce à sa richesse en polyphénols (notamment les catéchines). L'analyse a permet également de déduire que le thé vert est capable de réduire le niveau du stress oxydatif rénal et d'améliorer les dommages rénaux toxico-induites, quel que soit la dose ou la nature de l'agent toxique utilisé (Gentamicine, Thioacétamide, Proline, Cyromazine et Chlorpyrifos, Cisplatine, Chlorure mercurique et Plomb). Globalement, l'administration régulière du thé vert augmente significativement l'activité des enzymes antioxydants SOD, CAT et GPx, le taux du glutathion et diminue la peroxydation lipidique dans les différents compartiments rénaux (cortex et médulla). En plus, il améliore la fonction rénale globale altérée, en régulant le taux de certains marqueurs rénaux sanguins (Créatinine, BUN, Urée) et tissulaires (PAL, γGT). A l'échelle histologique, trois études prouvent que le thé vert réduit significativement les altérations rénales induites la nécrose, l'inflammation et la dégénérescence tissulaire. En se basant sur cette étude, nous pouvons dire que le thé vert représente un agent antioxydant et néphroprotecteur puissant qui peut être utilisé comme complément avec certains médicaments et agents chimiques pour réduire les atteintes rénales toxico-induites.

Mots clés: *Camellia sinensis*, effet antioxydant, effet néphroprotecteur, polyphénols, marqueurs rénaux.

Sommaire

Liste des abrivéations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Etude bibliographique

Chapitre I : Stress oxydatif et système antioxydant

I.1.Stress oxydatif 3

I.1.1. Définition 3

I.1.2. Espèces réactives ou radicaux libres ? 3

I.1.3. Sources des espèces réactives 3

I.1.4. Dommages biologiques causés par le stress oxydatif 5

I.2.Système antioxydant 6

I.2.1. Définition 6

I.2.2. Classification des antioxydants 7

Chapitre II: Reins et néphrotoxicité

II.1. Reins 9

II.1.1. Anatomie et histologie des reins 9

II.1.2. Physiologie du néphron 11

II.1.3. Autres fonctions rénales 13

II.2. Néphrotoxicité 13

II.2.1. Agents néphrotoxiques 13

II.2.2. Biomarqueurs de néphrotoxicité 14

Chapitre III: Thé vert (*Camellia sinensis*)

III.1. Description du thé vert 16

III.1.1. Données botaniques 16

III.1.2. Distribution géographique 17

III.1.3. Classification du thé vert 17

III.2. Usage traditionnel 17

III.3. Données phytochimiques 18

III.4. Activités biologiques 18

Méthodologie

Objectif de l'étude 20
Méthode de recherche 20
Sélection des articles 20
Analyse des articles sélectionnées 21
I. Déroulement de l'étape de recherche 23
II. Préparation des extraits du thé vert 24
III. Effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert 26
III.1. Effet sur les enzymes antioxydants (CAT, SOD, GPx) 26
III.2. Effet sur les marqueurs non enzymatiques du stress oxydant (GSH, MDA, TBARS) 26
III.3. Effet sur les marqueurs sériques de la fonction rénale (Créatinine et urée) 31
III.4. Effet sur les marqueurs tissulaires de la fonction rénale (PAL, γGT) 31
III.5. Effet sur le métabolisme glucidique 31
III.6. Effet sur le taux d'électrolytes 36
III.7. Effet sur les altérations tissulaires rénales 36
Discussion et synthèse générale 41
Conclusion 46
Références 48

Liste des abréviations

AAP: Alanine amino-peptidase

BBM: Membrane en bordure de brosse

BUN: Blood Urea Nitrogen

CAT: Catalase

CP: Cisplatine

CPF: Chlorpyrifos

Cyr: Cyromazine

DPPH: Diphénylpicrylhydrazyle

EC: Épicatéchine

ECG: Épicatéchine-3-gallage

EGC: Épigallocatéchine

EGCG: Épigallo-catéchine-3-gallate

ER: Espèces réactives

ERO: Espèce réactives de l'oxygène

GM: Gentamicine

GPx: Glutathione Peroxydase

GSH: Glutathion

GST: Glutathion-S-transférase

LDH: Lactate Déshydrogénase

LPO: Peroxydation lipidique

MDA: Malondialdéhyde

MDH: Malate Déshydrogénase

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NAG: N-acétyl-b-glucosaminidase

PAL: Phosphatase alcalines

SOD: Superoxyde Dismutase

TBARS: Substances réactives à l'acide thiobarbiturique

TCA: tricarboxylic cycle acide

XO: Xanthine oxidase

γGT: Gamma glutamyl-transpeptidase

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Association mutuelle entre les radicaux libres et leurs métabolites réactifs.	4
2	Dommage de stress oxydant.	6
3	Une coupe longitudinale d'un rein.	10
4	La physiologie du néphron.	12
5	Le thé vert (*Camellia sinensis)*.	16
6	Stratégie de recherche et résultats de la sélection.	23
7	Effet de thé vert sur l'activité de la catalase rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex, médulla) et chronique (B) (médulla) induite par la proline.	29
8	Effet de thé vert sur l'activité de SOD rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex) et chronique (B) (cortex, médulla) induite par la proline.	29
9	Effet de thé vert sur l'activité de GSH-Px rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex) et chronique (B) (médulla) induite par la proline.	29
10	Effet de thé vert sur l'activité de TBA-RS dans la néphrotoxicité aiguë (A) induite par la proline.	33
11	Effet de thé vert sur le taux de créatinine sérique (A) et l'azote uréique sanguin (B) dans la néphrotoxicité induite par cyromazine et/ou chlorpyrifos.	33
12	Effet de thé vert sur la créatinine (A) et BUN (B) chez les rats traités au cisplatine (CP).	33
13	Photomicrographies au microscope optique montrant les effets protecteurs de thé vert (TV) contre les altérations histopathologiques induite par la gentamicine (GM) dans les tissus rénaux de différents groupes exprémentaux (x40, x64, x100, x140, x160).	38
14	Changements histopathologiques de tissu rénal sous microscopie optique (x80).	38
15	Analyse histopathologique dans le cortex rénal sous microscopie optique chez les groupes des rats étudiés (x200).	39

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Sources endogènes des ER.	5
2	Antioxydants non enzymatiques.	8
3	Les différents compartiments du système tubulaire rénal.	11
4	Principaux agents néphrotoxiques cités dans la littérature.	14
5	Les marqueurs de la néphrotoxicité.	15
6	La classification botanique de thé vert (*Camellia sinensis*).	17
7	Objectif des articles retenus pour l'analyse.	24
8	Méthodes d'extraction et résultats de l'analyse phytochimique de thé vert dans les différentes études analysées.	25
9	Effet de l'extrait de thé vert sur l'activité des enzymes antioxydants (CAT, SOD et GPx) dans les différentes études analysées.	27
10	Effet de l'extrait de thé vert sur le taux de peroxydation lipidique (LPO) et de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), Malondialdéhyde (MDA) et du GSH dans les différentes études analysées.	30
11	Effet de l'extrait de thé vert sur le taux sérique de la créatinine, du BUN, de l'urée et du glucose dans les différentes études analysées.	32
12	Effet de thé vert sur l'activité de phosphatase alcaline (PAL), γ-glutamyl transférase (γGT) et Leucine amino-peptidase (LAP) dans les différentes études analysées.	34
13	Effet de thé vert sur l'activité des enzymes de métabolisme glucidiques (Hexokinse, LDH, MDH, G6Pase, G6PDH et ME) dans les différentes études analysées.	35
14	Effet de thé vert sur le taux d'électrolytes sériques dans les différentes études analysées.	36
15	Effet de thé vert sur les altérations histopathologiques du tissu rénal dans les différentes études analysées.	37

INTRODUCTION

Après l'eau, le thé vert (*Camellia sinensis*) est la deuxième boisson la plus consommée à l'échelle mondiale, avant le café et les boissons gazeuses (Kumari et Anuradha, 2015). Il constitue l'un des éléments fondamentaux de la médecine traditionnelle asiatique, en général, et chinoise, en particulier, depuis l'antiquité (Ramdane et *al.*, 2015). Chez l'être humain, le thé vert exerce des effets bénéfiques sur la santé, surtout dans la prévention de certaines maladies rénales, infectieuses, cardiaques et cancéreuses (Albadani et Ibrahim, 2014). En plus, il est utilisé comme un stimulant diurétique et comme matière première dans la fabrication des remèdes pharmaceutiques (Weinneb et *al.*, 2008).

Le thé vert est considéré comme un agent antioxydant très puissant grâce à sa richesse en polyphénols qui peuvent neutraliser les espèces réactives générées lors du stress oxydatif (Zbadi et *al.*, 2018). De ce fait, le thé vert est capable donc de réduire ou prévenir les dommages tissulaires oxydatifs, y compris les atteintes rénales toxico-induites (Azam et Zaidi, 2014).

Le rein est un organe vital qui joue un rôle essentiel dans l'organisme dont la fonction principale est l'élimination des déchets organiques et inorganiques qui peuvent être en excès ou indésirables à l'organisme (Ma et *al.*, 2018). Cependant, l'utilisation de certains médicaments (antibiotiques, anticancéreux, etc.) et/ou l'exposition à quelques agents toxiques peuvent altérer cette fonction suite à l'accumulation de leurs métabolites toxiques. Cela provoque une néphrotoxicité caractérisée par l'apparition des nécroses tubulaires et d'une insuffisance rénale aigue et chronique (Izzadine et *al.*, 2018).

La présente étude a pour objectif de faire une revue systématique de quelques travaux de la littérature consacrés à l'étude des effets antioxydants et néphroprotecteurs du thé vert. Notre travail est organisé donc en deux parties principales, l'une théorique, l'autre méthodologique :

- La première partie théorique est divisée en trois chapitres portant sur: le stress oxydatif et le système antioxydant, la physiologie rénale et la néphrotoxicité, et finalement, une description générale de la plante choisis (thé vert).
- Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une analyse puis une synthèse systématique et descriptive de quelques articles pertinents en montrant les principaux résultats obtenus.

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Stress oxydatif et système antioxydant

L'oxygène est un élément indispensable pour le maintien du métabolisme et de la viabilité cellulaire. Cependant, ses caractéristiques paramagnétiques favorisent la formation d'intermédiaires partiellement oxydés et hautement réactives connus généralement sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Santos-Sànchez et *al.*, 2019). Dans les conditions normales, les ERO sont générés en faible quantité pour assurer un rôle physiologique primordial. À long terme, l'accumulation des ERO peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement tel que les cancers et les maladies cardiovasculaires (Haleng et *al.*, 2007).

I.1.Stress oxydatif

I.1.1. Définition

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre la production des oxydants (ERO) et les mécanismes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Zbadi et *al.*, 2018), soit par un déficit en antioxydants ou une surproduction des ERO (Favier, 2003).

I.1.2. Espèces réactives ou radicaux libres ?

Un radical libre est toute molécule possédant un électron non apparié dans son orbitaire externe. Il agit comme un oxydant biologique capable de piéger un électron d'une autre molécule pour compenser sa carence électronique (Valko et *al.*, 2007). En revanche, les espèces réactives (ER) peuvent être des radicaux libres tels que l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$), et le radical peroxyle ($ROO^{\bullet}$), ou des molécules non radicalaires réactives comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'acide hypochlorique (HOCl) qui peuvent être des précurseurs des radicaux libres (Figure 1) (Senguttuvan et *al.*, 2014).

I.1.3. Sources des espèces réactives

Les ER peuvent être produits à partir des sources endogènes et/ou exogènes.

I.1.3.1. Sources endogènes

Parmi les sources endogènes, on peut citer les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, la NO synthase, le cytochrome P450 et les peroxysomes. En outre, quelques métaux de transition tels que le fer et le cuivre peuvent générer des ER par la réaction de Fenton (Poprac et *al.*, 2017) (Tableau 1) .

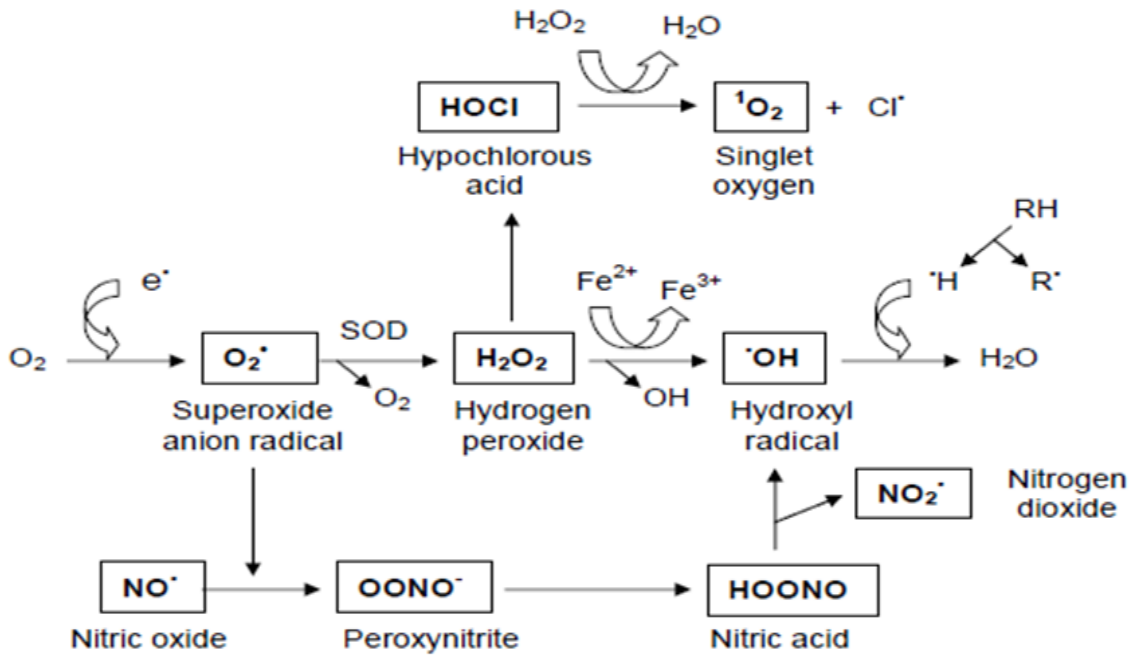


Figure 1 : association mutuelle entre les radicaux libres et leurs métabolites réactifs (Ďuračková, 2010).

I.1.3.2. Sources exogènes

Les espèces réactives dans un système biologique peuvent être produits par plusieurs facteurs exogènes comme :

Le rayonnement solaire : les rayonnements ultraviolets induisent une rupture des liaisons dans les molécules réactives ce qui favorise la formation des radicaux libres (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

Les xénobiotiques: l'organisme tend généralement à convertir les substances chimiques étrangères (xénobiotiques) en substances moins dangereuses et moins toxiques (détoxification), en favorisant la libération des radicaux libres. En fait, la toxicité de nombreux médicaments est due à leur conversion en métabolites de nature radicalaire. En plus, certains métaux lourds peuvent favoriser la formation des radicaux libres lorsqu'ils sont absorbés massivement par l'organisme (Grara et *al.*, 2012). La présence des contaminants, des additifs ou des pesticides dans les aliments peuvent également devenir une source de radicaux libres (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

Les maladies: les radicaux libres se produisent également durant certaines pathologies. Lors une crise cardiaque, par exemple, l'apport d'oxygène et de glucose musculaire suspendu favorisent la production de nombreux radicaux libres (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

Tableau 1 : sources endogènes des ER.

Enzyme	Réaction catalysée	ER généré	Référence
NADPH oxydase	$NADPH + 2O_2 \longrightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet -}$	Anion superoxide ($O_2^{\bullet -}$)	(Garrido-urbani et *al.*, 2014)
Xanthine oxydase (XO)	$Hypoxanthine + O_2 \longrightarrow Xanthine + O_2^{\bullet -}$	Anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$)	(Favier, 2003)
NO synthase	$Arginine + O_2 \longrightarrow Citrulline + NO$	Monoxyde d'azote (NO)	(Santos-Sànchez et *al.*, 2019)
Cytochrome P450	$O_2 + 1\ é \longrightarrow O_2^{\bullet -}$	Anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$)	(Delattre et *al.*, 2005)
Peroxysome (Oxydase)	$RH_2 + O_2 \longrightarrow R + H_2O_2$	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	(Delattre et *al.*, 2005)

I.1.4. Dommages biologiques causés par le stress oxydatif

Le stress oxydatif a été décrit réellement comme un facteur étiologique crucial impliqué dans diverses maladies chroniques humaines telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies neuro-dégénératives, l'inflammation, le diabète et le vieillissement (Ghedadba et *al.*, 2015). Dans des conditions physiopathologiques, la production des ER dépasse la défense antioxydante naturelle des cellules, en provoquant des altérations cellulaires et tissulaires plus ou moins graves (Siti et *al.*, 2015). Ces dommages oxydatives touchent divers biomolécules, en particulier les protéines, les lipides et l'ADN (Figure 2), et conduisent à la dégradation et à la mort des cellules (Ghedadba et *al.*, 2015).

I.1.4.1. Peroxydation lipidique

L'attaque des doubles liaisons lipidiques membranaires par les radicaux libres induit des processus d'oxydations en cascade puis une désorganisation complète de la membrane ; c'est la peroxydation lipidique (Koechlin-Ramonatxo, 2006). Dans un premier temps, un radical libre ajoute un oxygène pour former un radical peroxyle ($ROO^{\bullet}$) qui devient suffisamment réactif pour arracher un proton d'un acide gras voisin, en propageant ainsi la réaction en chaine (Haleng et *al.*, 2007).

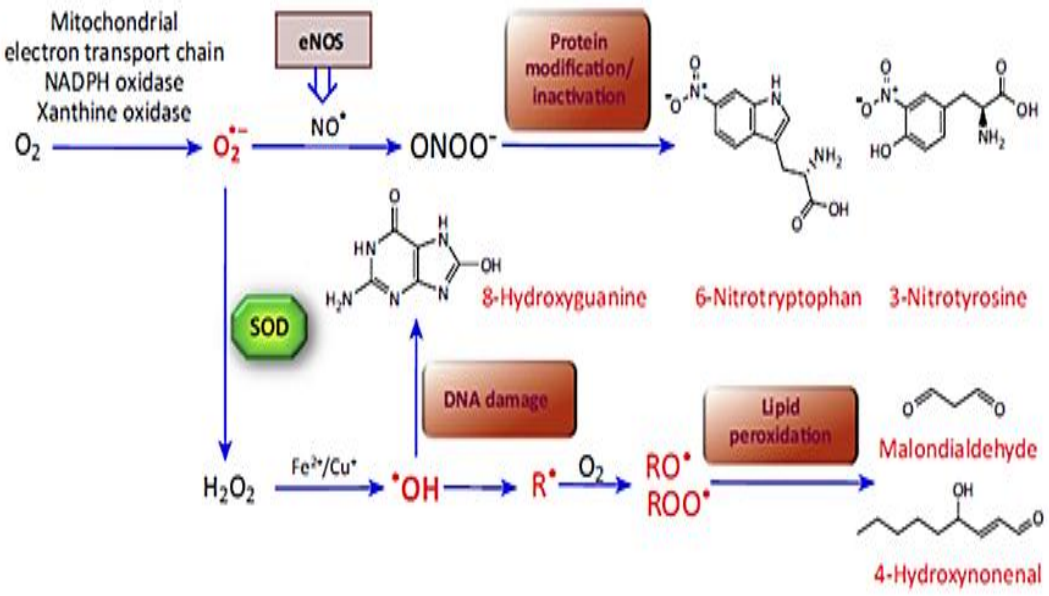


Figure 2 : dommage induits par le stress oxydant (Poprac et *al.*, 2017).

I.1.4.2. Oxydation des protéines

Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoque l'oxydation de certains résidus et des groupements carbonylés, des clivages des chaînes peptidiques, des ponts intra- et inter-chaînes peptidiques et, par conséquence, une agrégation et une inactivation de plusieurs molécules protéiques (Haleng et *al.*, 2007).

I.1.4.3. Dégradation d'ADN

Les radicaux $O_2^{\bullet -}$ et $OH^{\bullet}$ peuvent interagir avec les désoxyriboses et les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Non réparés, les lésions induites entraînent des modifications géniques et des mutations toute en conduisant à l'altération du message génétique et par conséquence au déclenchement du cancer et du vieillissement (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

I.2. Système antioxydant

I.2.1. Définition

Un antioxydant est une substance qui, à faibles concentrations, retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat. La structure chimique de cette substance permet de comprendre le mécanisme de la réaction antioxydante. (Santos-Sànchez et *al.*, 2019). En fait, les antioxydants font l'objectif de nombreux travaux car, en plus de leur utilisation comme conservateurs dans les produits alimentaires, ils interviennent dans le traitement de nombreuses maladies liés au stress oxydant (Belhadj Tahar et *al.*, 2015).

I.2.2. Classification des antioxydants

Les systèmes biologiques ont une variété d'antioxydants capables de contrôler les endommagements cellulaires et tissulaires provoqués par les ERO. En général, ces antioxydants sont classés en se basant sur leur nature biologique. Pour cela on peut distinguer deux grandes classes d'antioxydants : des antioxydants enzymatiques et d'autres non enzymatiques (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

I.2.2.1. Antioxydants enzymatiques

Les enzymes antioxydants représentent une arme de défense majeure contre le stress oxydatif. Ils sont capables de s'adapter à l'évolution des niveaux d'oxydants afin de maintenir l'équilibre oxydant/antioxydant (Siti et *al.*, 2015).

a. Superoxyde dismutase (SOD)

La SOD est l'enzyme de détoxication la plus importante et la plus puissante de la cellule. Elle est responsable de la réaction de dismutation de $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 catalysées par la suite par la catalase ou le GPx (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

b. Catalase (CAT)

La catalase, enzyme antioxydant importante, assure la conversion directe d'H_2O_2 en oxygène et en eau et complétant ainsi le processus de détoxification initié par la SOD (Guemmaz et *al.*, 2018). Elle se trouve principalement dans les peroxysomes et elle utilise le fer ou le manganèse comme cofacteur (Santos-Sànchez et *al.*, 2019).

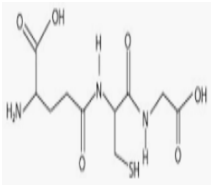
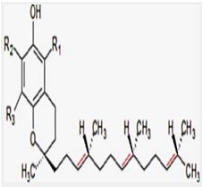
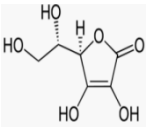
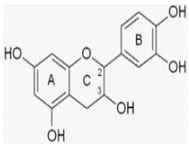
c. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase agit en neutralisant l'H_2O_2 dans l'eau et les peroxydes lipidiques au niveau des mitochondries et parfois dans le cytosol à l'aide du glutathion (Pieme et *al.*, 2017).

I.2.2.2. Antioxydants non enzymatiques

Lorsqu'un organisme est exposé à une concentration élevée des ERO, le système antioxydant enzymatique (endogène) est compromis et ne garantit pas une protection complète de l'organisme. Pour compenser ce déficit, le corps utilise des antioxydants non enzymatiques, qui peuvent être soit endogènes, tel que le glutathion, ou exogènes dont les plus importants sont les composés phénoliques (flavonoïdes), les vitamines (C et E) et certains minéraux (le sélénium et le zinc) (Santos-Sànchez et *al.*, 2019) (Tableau 2).

Tableau 2: antioxydants non enzymatiques endogènes et exogènes

Nature	Structure chimique	Importance dans la neutralisation des ER	Références
Glutathion		Cofacteur des enzymes antioxydants. Assure la réduction et la neutralisation des ER formés lors de l'oxydation des vitamines C et E.	(Defraigne et Pincemail, 2008)
Vitamine E		Donneur d'électron pour la neutralisation des ER, notamment au niveau de la bicouche lipidique membranaire (prévention de la peroxydation lipidique). Elle va être régénérer par la vitamine C.	(Guilland, 2007)
Vitamine C		Donneur d'électron, pour protéger les structures intracellulaires contre les ER. Régénération de la vitamine E.	(Schwartz, 2006) (Nathan, 2009)
Zinc	Zn^{+2}	Régulateur pour plus de 200 enzymes (superoxyde dismutase).	(Chapuis, 2013)
Sélénium	Se^{-2}	Cofacteur de certaines enzymes antioxydants (glutathion peroxydase).	(Sessa, 2018)
Polyphénols (flavonoïdes)		Donneurs d'atomes d'hydrogènes ou d'électrons (effet piégeur des radicaux). Chélateur et réducteur des cations métalliques (Fer et le cuivre).	(Massaux, 2012) (Kumar et Pandey, 2013)

Chapitre II : Reins et néphrotoxicité

Les voies urinaires sont réparties en voie supérieure constituée des reins et des uretères, et inférieure renfermant la vessie et l'urètre (Mahadevan, 2019). Les reins jouent un rôle important dans la régulation de plusieurs fonctions de l'organisme, principalement, l'élimination des déchets et de l'excès du fluide et des électrolytes *via* l'urine (Feher, 2012). Malheureusement, la néphrotoxicité (quel que soit le facteur causal) demeure un problème d'actualité avec des conséquences économiques et médicales très graves (Izzedine, 2018).

II.1. Reins

Les reins sont des organes solides appariés, généralement situés sur la paroi postérieure de l'abdomen ; un rein de chaque côté de la colonne vertébrale. Le rein droit se situe à un niveau légèrement inférieur par rapport au rein gauche, probablement en raison de la masse du foie sus-jacent (Mahadevan, 2019).

II.1.1. Anatomie et histologie des reins

II.1.1.1. Anatomie externe

Les deux reins ont la forme d'un gros haricot (11cm de longueur, 6cm de largeur, 3cm d'épaisseur) qui pèsent ensemble environ 300g (0,4% de la masse corporelle) (Feher, 2012). Macroscopiquement, ils apparaissent brun-rougeâtres, enveloppés d'une capsule fibreuse lisse appelée le *Fascia* rénal (Moinuddin et Dhanda, 2015). Le rein droit est bordé par le foie et la flexion colique droite tandis que le rein gauche est bordé par la flexion colique gauche (Klatte et *al.*, 2015).

II.1.1.2. Anatomie interne

Les reins comportent deux parties essentielles : une partie périphérique qui représente le Cortex et une partie centrale appelée la Médullaire (Gueutin et *al.*, 2012). Ainsi, une coupe longitudinale du rein permet de distinguer, sous la capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (Lacour, 2013) (Figure 3).

- **Cortex rénal**

Le cortex rénal est un tissu homogène qui abrite des glomérules. Il apparaît plus clair par rapport à la médullaire (foncée) (Moinuddin et Dhanda, 2015). Il contient de nombreux glomérules qui sont tous entassés et entourés d'une mince capsule épithéliale, appelée capsule de Bowman (Feher, 2012).

- **Médullaire rénal**

La médullaire est formée de pyramides de Malpighi et se termine par la papille où l'urine terminale est excrétée dans le calice (Gueutin et *al.*, 2012). Ces pyramides sont recouvrées par le Cortex rénal en formant les colonnes de Bertin (Moinuddin et Dhanda, 2015) (Figure 5). La médullaire a un aspect strié qui est dû à la présence de nombreux tubules allant du Cortex vers le calice (Feher, 2012).

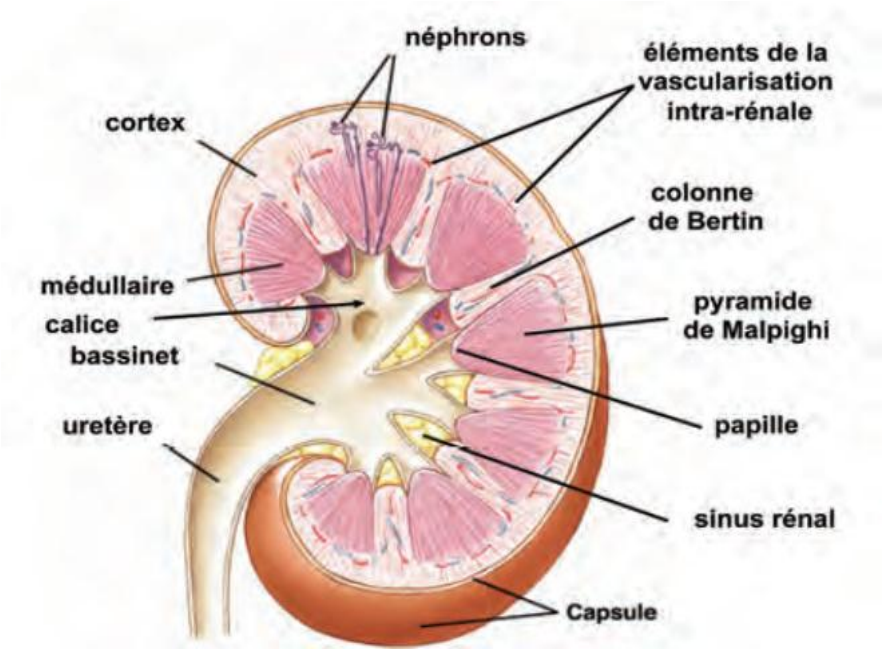


Figure 3: une coupe longitudinale d'un rein (Lacour, 2013).

II.1.1.3. Histologie des reins : néphron, unité structurale et fonctionnelle

En fait, chaque rein possède environ 1 million de néphrons, et ce dernier est considéré comme étant l'unité fonctionnelle et structurale du rein. Il se compose de deux parties principales; le glomérule et le système tubulaire (Moinuddin et Dhanda, 2015).

- **Glomérule rénal**

Le glomérule est une touffe de capillaires provenant de l'artériole afférente et se terminant en artériole efférente (Moinuddin et Dhanda, 2015). Il est situé au niveau du Cortex et délimité par la capsule de Bowman (Gueutin et *al.*, 2012). Leur fonction principale est l'ultrafiltration plasmatique qu'est assurée par la membrane de filtration constituée d'une couche de cellules endothéliales fenêtrées sur la surface intérieure, une membrane basale glomérulaire sur la surface externe (Ludwig-Peitsch, 2017).

- **Système tubulaire rénal**

Le tubule rénal comporte différentes parties qui ne jouent pas le même rôle dans la transformation de la pré-urine glomérulaire en urine définitive. On distingue la partie contournée proximale, l'anse de Henlé, la partie contournée distale et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale (Lacour, 2013) (Tableau 3).

Tableau 3: les différents compartiments du système tubulaire rénal (Lacour, 2013).

Tubules rénales	Histologie	Fonction	Molécules réabsorbées ou secrétées
Tube contourné proximale	Cellules épithéliales cubique riche en mitochondries	Réabsorption totale	Glucose, acides aminés, protéines, phosphate, HCO3-, Na+, K+, Cl-, Ca+2
Anse de Henlé	Forme épingle à cheveux: Partie descendante (fine)	Perméabilité à l'eau	Eau
	Partie ascendante (grêle puis large)	Perméabilité aux solutés	NaCl, Ca+2, Mg+2, HCO3-
Tube contourné distale	Partie1: Couche cellulaire lie les artérioles efférentes et afférentes de glomérule	Contrôle le débit de NaCl	NaCl
	Partie2: ensemble des cellules principales	Réabsorption de Na+ Sécrétion de K+	Na+, K+
Canal collecteur	Cellules intercalaires A	Maintenance de l'équilibre acido-basique	Sécrétion de H+, HCO3-
	Cellules intercalaires B		Sécrétion de HCO3-

II.1.2. Physiologie du néphron

L'élimination des déchets organiques et inorganiques est la principale fonction du rein et du néphron. Ces déchets peuvent être des molécules en excès ou indésirables à l'organisme tel que l'acide urique (Ma et *al.*, 2018 ; Yi et *al.*, 2018), la créatinine , l'urobilinogène, les médicaments et d'autres polluant organiques (Yu et *al.*, 2020). L'épuration de l'organisme se fait grâce au néphron et conduit à la formation de l'urine suivant les processus de filtration, de réabsorption et de sécrétion tubulaire (Leriverend et *al.*, 2016) (Figure 4).

II.1.2.1. Filtration glomérulaire

Le processus de l'ultrafiltration commence par la formation de l'urine primitive à travers la membrane glomérulaire (Lacour, 2013). La membrane glomérulaire chargée négativement ne laissent passer que les molécules chargés positivement et des molécules de faible poids moléculaire (Buatois et *al.*, 2014). Cette ultrafiltration donne un filtrat presque identique au plasma, à l'exception des molécules de grande taille et des cellules du sang (Gueutin et *al.*, 2012).

II.1.2.2. Réabsorption tubulaire

Les processus de la réabsorption s'effectuent au niveau des différentes parties de tubule rénal. Ces mécanismes peuvent être passifs ou actifs. Les molécules présentes dans la pré-urine peuvent donc retourner dans le plasma à des proportions différentes pour réguler la perte de certains constituants importants et maintenir l'homéostasie (Buatois et *al.*, 2014).

II.1.2.3. Sécrétion tubulaire

La sécrétion est l'inverse de la réabsorption ; elle correspond au passage d'un soluté du sang dans l'urine (Buatois et *al.*, 2014). Cela concerne, principalement, les ions H^+ mais aussi l'ammoniac, et de nombreuses substances organiques (sels biliaires, créatinine), qui passent dans les capillaires péri-tubulaires pour être éliminées dans l'urine (Lacour, 2013).

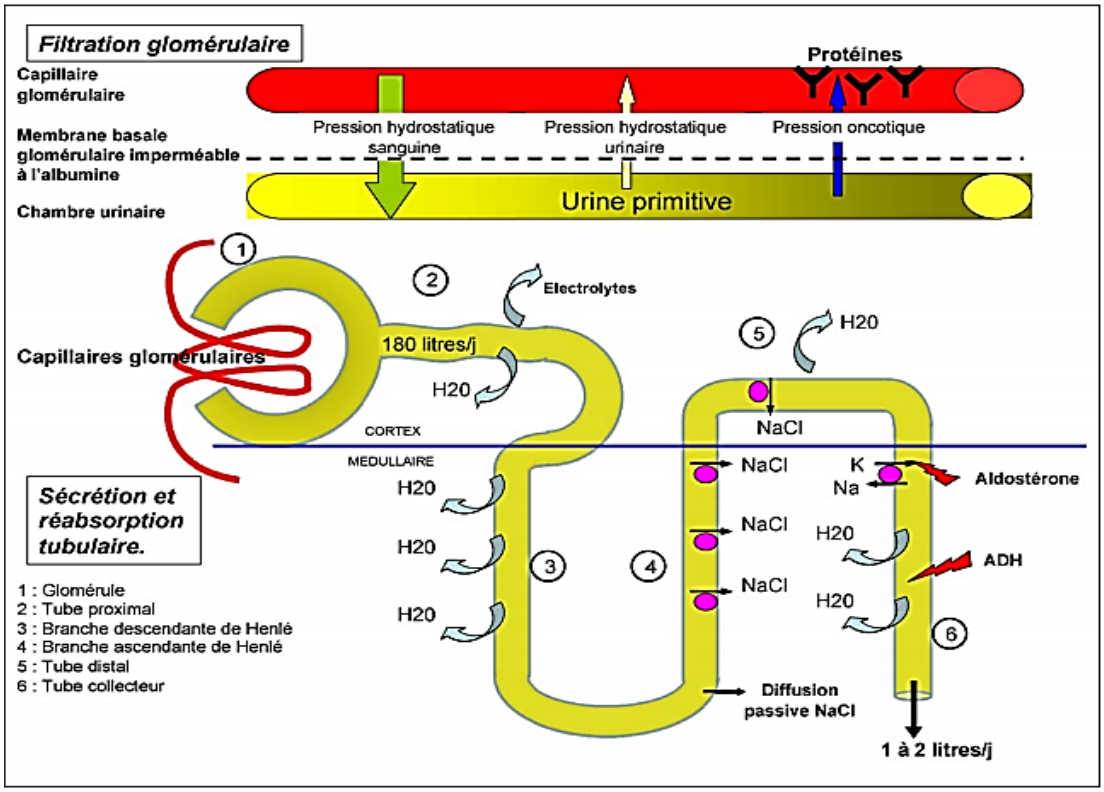


Figure 4 : la physiologie du néphron (Daroux et *al.*, 2009).

II.1.3. Autres fonctions rénales

II.1.3.1. Fonction de régulation

En plus de leur fonction sécrétoire, les reins jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ils sont impliqués dans l'équilibre acido-basique (pH) tout en régulant la réabsorption ou l'élimination tubulaire des bicarbonates et l'élimination de la charge acide sous forme d'ions ammonium (Daroux et *al.*, 2009). D'autre part, ils participent à la production du glucose *via* la voie de la néoglucogenèse au niveau du Cortex rénal (Girard, 2017).

II.1.3.2. Fonction endocrine

Malgré que les reins ne soient pas des glandes endocrines, ils sont capables d'assurer trois fonctions hormonales très importantes. Les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire produisent la rénine ; hormone intervenant dans la régulation de la pression artérielle (par le système rénine-angiotensine-aldostérone) et dans le métabolisme du sodium.

En plus, les cellules péri-tubulaires sécrètent l'érythropoïétine indispensable à la production des globules rouges (Gueutin et *al.*, 2012). Les cellules tubulaires proximales s'assurent également à la conversion de la vitamine D_3 inactive en une hormone active régulant l'équilibre phosphocalcique (Daroux et *al.*, 2009).

II.2. Néphrotoxicité

Le rein est l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les différents xénobiotiques du fait de son importance physiologique (Yann et *al.*, 2012). En effet, l'usage thérapeutique de certains médicaments peut induire des effets secondaires rénals en entrainant des troubles simples à sévères tel que les insuffisances rénales aigues ou chroniques et la nécrose cellulaire rénale (Izzadine et *al.*, 2018).

II.2.1. Agents néphrotoxiques

En fait, la majorité des cas de néphrotoxicités sont médicamenteuses et dues à l'administration de certains types de médicaments tel que les anti-infectieux (antibactériens, antifongiques, antipaludéens et antiviraux), les antalgiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les anticancéreux (Svetlana et *al.*, 2010). Ainsi, une analyse de la balance bénéfice/risque est nécessaire avant de prescrire un médicament potentiellement néphrotoxique (Izzadine et *al.*, 2018). Le tableau 4 résume les agents néphrotoxiques les plus connues.

II.2.2. Biomarqueurs de néphrotoxicité

Un biomarqueur est une substance trouvée dans le sang, les sécrétions ou les tissus et qui fournit une mesure ou une estimation de l'état biologique normal, pathologique ou d'une réponse à un médicament ou une autre substance étrangère. L'identification des biomarqueurs efficaces passe par la compréhension de la physiopathologie et des mécanismes d'action d'un agent toxique sur sa cible (Yann et *al.*, 2012). Les plus part des biomarqueurs rénales sont de nature protéique ou peptidique (Tableau 5).

Tableau 4: principaux agents néphrotoxiques.

Agent néphro-toxique	Exemple	Utilisation	Conséquence	Complication	Référence
Médicaments	Lénalidomide	Immunomodulateur avec des propriétés anti-angiogéniques et antitumorales	Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle aiguë Nécrose tubulaire aiguë	(El-Fekih et *al.*, 2016)
	Aciclovir	Antiviraux	Accumulation dans les reins 100 fois que dans les autres tissus	Nécrose tubulaire aigue Insuffisance rénale Précipitation de cristaux	(Svetlana et *al.*, 2010)
	Lithium	Traitement du trouble bipolaire	Kystes Diminution du débit de filtration glomérulaire	Insuffisance rénale chronique	(Servais, 2019)
Produits de contraste	Produits de contraste à base de gadolinium	Agents de contraste utilisés pour rehausser les examens en IRM	Hyper-osmolarité	Insuffisance rénale	(Nicolas et *al.*, 2018)

Tableau 5: les principaux biomarqueurs de néphrotoxicité.

Biomarqueurs	Type	Maladie	Cible	Référence
Protéines de haut poids moléculaires	Albuminurie Micro-albuminurie Transferrine Immunoglobuline G	Néphropathie diabétique	Glomérule Tubule	(Kabamba et *al.*, 2015)
Protéines de bas poids moléculaire	α1 microglobuline β2 microglobuline Cystatine C	Nécrose tubulaire aigue Atteinte post-rénale	Tubule Glomérule	(Amandine et *al.*, 2012) (Du Cheyron et *al.*, 2008)
Enzymes	NAG (N-acétyl-b-glucosaminidase) GST (Glutathion-S-transférase)	Nécrose tubulaire aigue Atteinte post-rénale Atteinte rénale aigue	Tubule	(Du Cheyron et *al.*, 2008)
	Phosphatase alcalines (PAL) Gamma glutamyl-transpeptidase (γGT) Alanine amino-peptidase (AAP)	Atteinte rénale aigue Néphropathie diabétique	Tubule	(Yann et *al.*, 2012)
Marqueurs classiques	Créatinine Urée Acide urique Electrolytes Glucose PH et volume urinaire	Atteintes rénales différente	Glomérule Tubule	(Gagneux-brunon et *al.*, 2012) (Moonen et *al.*, 2011)

Chapitre III : Thé vert (*Camellia sinensis*)

Selon la légende chinoise, le thé a été découvert en 2700 av. J.C. par l'empereur Shen Nong, par hasard, quand quelques feuilles de thé ont tombées dans la bouilloire de l'eau bouillante. L'origine du thé vert est l'Asie et est limité à cette région jusqu'à la fin du XVIème siècle (Mahmood et *al.*, 2010).

III.1. Description du thé vert

III.1.1 Données botaniques

Le thé vert est un arbuste qui atteint 10 à 15m d'hauteur dans la nature et 0,6 à 1,5m lorsqu'il est cultivé. Il possède des feuilles persistantes avec un grand nombre de branches. Ses feuilles matures apparaissent vert-foncées, brillantes, lisses et ovales allongées. Alors que les jeunes feuilles apparaissent vert-claires, portant des poils, de courtes tiges de longueur variante de 5 à 30cm et environ 4cm de largeur. Les fleurs portent de nombreuses étamines avec des anthères jaunes et produisent des capsules rouges brunâtres. Le fruit est une capsule trigone à trois cellules aplaties, lisses et arrondies contenant des graines de taille d'un petit noix (Figure 5) (Mahmood et *al.*, 2010).

Figure 5: le thé vert (*Camellia sinensis).*

III.1.2. Distribution géographique

Camellia sinensis a été d'abord cultivée en Asie du Sud (Chine, Japon et Corée), mais à nos jours, il est largement cultivé dans toute l'Asie, l'Afrique, diverses parties du Moyen-Orient (Mahmood et *al.*, 2010), l'Europe et l'Amérique du Nord (Kursad et *al.*, 2009).

III.1.3. Classification du thé vert

Tableaux 6 : classification botanique de thé vert (*Camellia sinensis*) (Mahmood et *al.*, 2010).

Division	*Magnoliophyta*
Classe	*Magnoliopsida* – Dicotyledons
Sous-classe	*Dilleniidae*
Ordre	*Theales*
Famille	*Theaceae*
Genre	*Camellia L*
Espèce	*Camellia sinensis L*

III.2. Usage traditionnel

Le thé vert est l'une des boissons les plus consommées à l'échelle mondiale (Lee et *al.*, 2015). Dès le 3ème siècle, il était utilisé comme plante médicinale qui a des bénéfices pour la santé humaine. Les feuilles du thé vert sont prescrites pour la grippe, par exemple, pour la réduction du poids et l'élimination des graisses abdominales chez les personnes obèses (Hu et *al.*, 2012), pour traiter les flatulences (gaz), réguler la température corporelle, la glycémie et favoriser la digestion (Ramya et Prasanna, 2013). De plus, le thé est conseillé pour traiter quelques maladies cardiovasculaires et leurs complications (Hu et *al.*, 2012), ou encore certains types de cancer (Huet et Fleurentin, 2013).

III.3. Données phytochimiques

Les feuilles de thé vert contiennent une multitude de métabolites secondaires bioactives : les polyphénols (25 à 35%) (Hu et *al.*, 2012), la caféine (2 à 4%), la théanine et les polysaccharides (Xu et *al.*, 2015). Les catéchines sont les polyphénols les plus importants et les plus abondants dans le thé vert avec des teneurs variables (14 à 25%) en fonction du lieu de culture (Vuong et *al.*, 2011 ; Hu et *al.*, 2012). Ce groupe comprend principalement : l'épicatéchine (EC), l'épigallo-catéchine (EGC), l'épicatéchine-3-gallage (ECG) et l'épigallo-catéchine-3-gallate (EGCG) (Lee et *al.*, 2015).

En plus, des métabolites secondaires bioactives, le thé renferme d'autres composés mineurs de thé vert : les acides aminés (3 à 4%) tel que la valine, l'isoleucine, la leucine, l'alanine et la thréonine (Lee et *al.*, 2015), quelques vitamines (C, E, B) et certains oligoéléments (Ca, Mg, Zn) (Hu et *al.*, 2012).

III.4. Activités biologiques

Durant les dernières décennies, plusieurs études ont montré que le thé vert pouvait réduire ou prévenir le développement de certaines maladies chroniques (Gupta et Kuma, 2016). En effet, de nombreuses études ont trouvé que les polyphénols isolés à partir des feuilles du thé vert sont des excellents inhibiteurs de la cancérogenèse dans divers types du cancer notamment le cancer de la peau, des poumons et du foie (Braicu et *al.*, 2013).

De plus, les feuilles du thé vert possèdent un effet anti-inflammatoire remarquable contre la dénaturation des protéine grâce à sa teneur élevée en flavonoïdes (Chatterjee et *al.*, 2012). Certaines études indiquent également que l'effet antimicrobien du thé vert peut être lié à la présence d'ECG et d'EGCG, qui entrainent l'endommagement de la paroi cellulaire des bactéries et, par conséquence, l'inhibition de leur croissance (Albadani et Ibrahim, 2014). El-desouky et *al.*, (2019) ont prouvés que le thé vert est doué d'un effet antioxydant et néphroprotecteur puissants. Son richesse en vitamines antioxydants C et E assure la normalisation du taux sérique de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique. En effet, la présence des flavonoïdes améliore également l'activité de certains enzymes antioxydants rénales tel que SOD, CAT et GPx (Albadanie et Ibrahim, 2014).

MÉTHODOLOGIE

Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'effectuer une synthèse de certaines études expérimentales publiées sur l'effet néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis*), en élaborant ses capacités antioxydantes, sous forme d'une revue systématique et afin d'atteindre notre objectif, nous avons fait une collection puis une analyse de certains articles scientifiques présentant des études en relation avec notre thème.

Méthode de recherche

La recherche bibliographique est effectuée durant quatre mois (Juin - Septembre 2020) tout en explorant quatre bases de données : "Google scholar", "Science direct", "PubMed" et "Web of science". Les mots clés utilisés sont les suivants: "antioxidant activity of green tea", "nephroprotective effects of green tea" et "protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity".

Sélection d'articles

Dans un premiers temps, une lecture du titre puis du résumé a été fait pour éliminer les articles répétés et non pertinents. Ensuite, les articles collectés à partir des différentes bases de données ont été inclus ou non dans notre étude selon les critères d'inclusion suivants:

- ✓ Articles de recherche (original).
- ✓ Articles rédigés en anglais.
- ✓ Articles publiés entre 2009 jusqu'à maintenant.
- ✓ Articles traitant l'effet antioxydant et/ou néphroprotecteur du thé vert.

De ce faite, tout article ou étude abordant un effet toxicologique ou pharmacologique autre que l'effet antioxydant et/ou néphroprotecteur est exclu. En plus, les communications publiées dans les congrès et les séminaires ne sont pas retenus.

Analyse des articles sélectionnées

Après une première sélection, 9 articles seulement ont été choisi pour faire une analyse. Les autres articles non analysés sont utilisées pour mieux comprendre le thème abordé et pour enrichir la discussion.

L'analyse de chaque article est réalisée en se basant sur les éléments suivants :

- ✓ Objectif de l'étude
- ✓ Méthodes utilisées
- ✓ Principaux résultats obtenus
- ✓ Conclusions tirées par les auteurs.

ANALYSE DES ARTICLES

I. Déroulement de l'étape de recherche

Durant la recherche bibliographique primaire de notre étude, nous avons trouvé 158 articles en utilisant trois mots clés : antioxidant activity of green tea, nephroprotective effects of green tea et protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity. Ces articles sont distribués dans les bases de données explorées comme suit: 66 dans Google Scholar, 23 dans Science Direct, 38 dans de PubMed et 31 de Web of Science. Après suppression des articles répétés, il ne reste que 110 articles: 52 pour Google Scholar, 12 pour Science Directe, 24 pour PubMed et 22 pour Web of Science. Par la suite, une sélection d'articles selon nos critères d'inclusion est fait et 41 articles sont alors retenus: 23 de Google Scholar, 10 de Science Directe, 4 de PubMed et 4 de Web of Science. Parmi tous les articles sélectionnés, neuf études seulement (*in vivo*) sont retenues pour l'analyse d'article et la synthèse descriptive (Figure 6, Tableau 7).

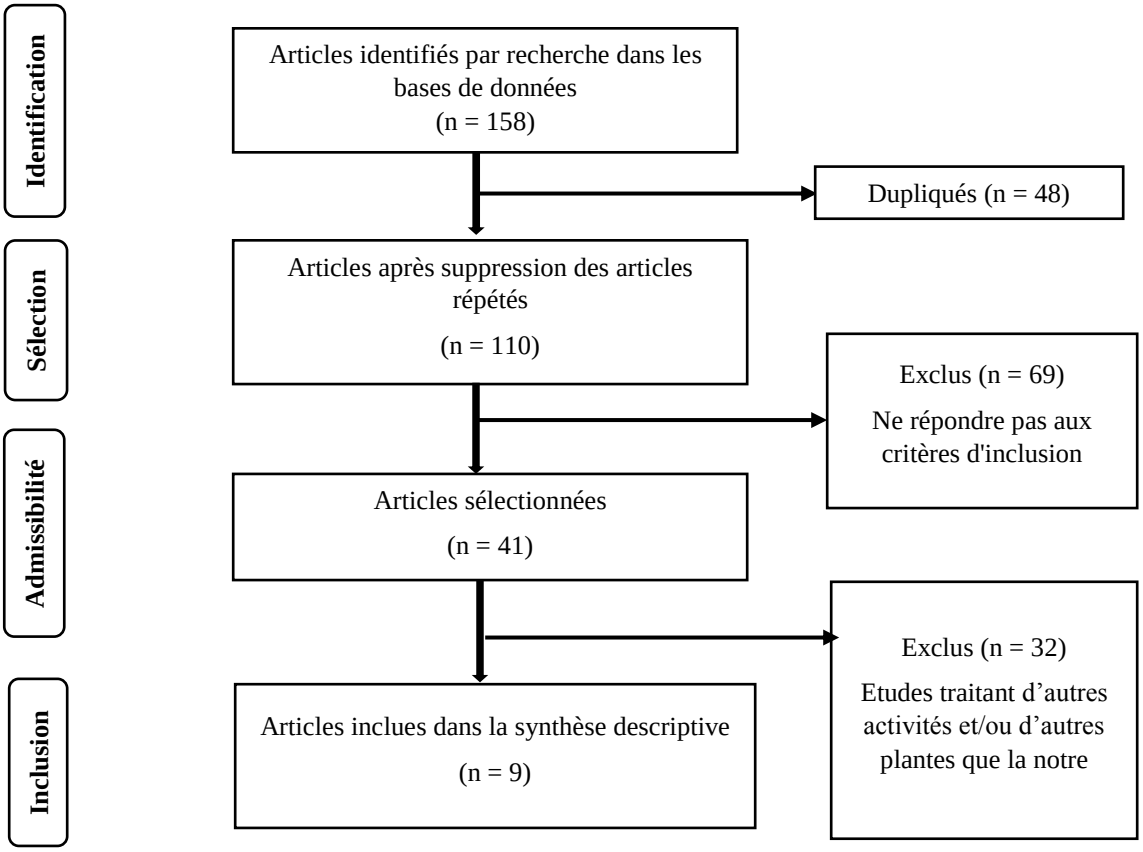


Figure 6: stratégie de recherche bibliographique et résultats de la sélection.

Tableau 7 : objectif des articles retenus pour l'analyse.

N° d'article	Citation	Objectif
1	Khan et *al.*, 2009	Etude de l'effet protecteur de l'extrait de thé vert chez des rats *Wistar* mâles en cas d'une néphrotoxicité induite par la gentamicine
2	Khan et *al.*, 2009	Estimation de l'effet néphroprotecteur de thé vert contre la toxicité induite par le cisplatine chez des rats *Wistar*
3	Abdel-Raheem et *al.*, 2009	Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait de thé vert contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez des rats en mesurant les paramètres du stress oxydatif avec une analyse histologique du tissu rénale
4	Heikal et *al.*, 2012	Effet améliorant de l'extrait aqueux de thé vert chez des rats *Wistar* mâles *vis*-à-*vis* la néphrotoxicité induite par cyromazine et chlorpyrifos en évaluant les dommages oxydatifs
5	Ramya et Prasanna, 2013	Etude de l'effet néphroprotecteur des feuilles du thé vert sur la toxicité induite par l'acétate de plomb chez des rats *wistar albinos* mâles
6	Ahn et *al.*, 2014	Etude de l'effet du prétraitement par les polyphénols du thé vert contre la toxicité induite par la cisplatine chez des rats *Sprague-Dawley*
7	Azam et Zaidi, 2014	Estimation de l'effet néphroprotecteur de thé vert chez des rats traités par la thioacétamide en mesurant l'activité des enzymes antioxydants
8	Kumari et Anuradha, 2015	Etude de l'effet antioxydant de thé vert envers le stress oxydant induit par le chlorure mercurique chez des rats *Wistar*
9	Delwing-Dal Magroa et *al.*, 2016	Etude *in vivo* de l'influence de l'extrait de thé vert sur les effets toxiques aigus et chroniques de la proline chez des rats *Wistar* : dosage de l'activité des enzymes antioxydants et du taux de la peroxydation lipidique

II. Préparation des extraits du thé vert et étude phytochimique

La préparation des extraits utilisés dans les différentes études analysées est réalisée à partir de thé vert qui provient principalement de l'Inde, de la Chine ou des États-Unis (USA). D'une manière globale, l'extraction du thé vert est effectuée en trempant les feuilles dans l'eau chaude (fusion dans l'eau) ; une méthode classique et très utile pour la consommation du thé vert à l'échelle mondiale. Concernant l'étude phytochimique, elle est effectuée dans une seule étude (article 9) par un dosage simple des polyphénols et des flavonoïdes en utilisant une technique spectrophoto-métrique, suivie d'une évaluation de la capacité antioxydante par le test de DPPH (Tableau 8).

Tableau 8 : méthodes d'extraction et résultats de l'analyse phytochimique de thé vert dans les différentes études analysées.

N° d'article	Partie utilisé de la plante	Source	Mode d'extraction (rendement) %	Technique d'analyse phytochimique	Composés identifies
1	Feuilles	Inde	30g + 1000ml d'eau bouillante **(3%)**	NM	NM
2	Feuilles	Inde	30g + 1000ml d'eau **(3%)**	NM	NM
3	Feuilles	Inde	0.3g + 1.5ml d'eau **(20%)**	NM	NM
4	Feuilles	Chine	10g + 60ml d'eau distillé **(16%)**	NM	NM
5	Poudre des Feuilles	Inde	15g + 1000ml d'eau distillé **(1.5%)**	NM	NM
6	Feuilles	USA	NM **(0.2%)**	NM	NM
7	Feuilles	Chine	NM	NM	NM
8	Poudre des feuilles	Inde	15g + 1000ml d'eau distillé **(1.5%)**	NM	NM
9	Feuilles	Inde	1.25g + 50ml d'eau bouillante **(2.5%)**	Spectrophotomètre	Polyphénols (15,24 ± 0.21mg/ml) Flavonoïdes (10,93 ± 0.04 mg/ml)
				Test DPPH	Capacité antioxydant 88,6%

NM: non mentionné dans l'article.

III. Effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert

La lecture des 9 articles retenus dans la présente étude a permis d'avoir une idée générale sur l'effet antioxydant et néphroprotecteur exercé par le thé vert *in vivo*. En effet, la néphrotoxicité est induite par des agents de nature différente : un antibiotique (Gentamicine), un anticancéreux (Cisplatine), des insecticides (Cyromazine et Chlorpyrifos), des métaux lourds (Plomb, Chlorure mercurique), et finalement un acide aminé (Proline). L'administration du thé vert est avant (effet préventif), en parallèle (effet protectif) ou après l'agent toxique (effet curatif). Par la suite et à la fin de chaque expérience, toute une batterie des dosages biochimiques sériques et tissulaires est effectuée afin d'évaluer l'efficacité de thé vert contre les atteintes rénales. De ce fait, cette partie représente un résumé des résultats de l'analyse d'articles réalisée sous forme de tableaux-synthèse explicatifs mené d'une simple comparaison entre les différentes études.

III.1. Effet sur les enzymes antioxydants (CAT, SOD, GPx)

L'effet du thé vert sur les enzymes antioxydants chez les rats intoxiqués est estimé par le dosage de l'activité de la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx) dans deux différents tissus : le rein (cortex et médulla) et le sang (plasma). La période de traitement par l'agent néphrotoxique et/ou le thé vert varie entre 6 et 45 jours. Les résultats des 9 études analysées montrent que l'activité enzymatique diminue significativement chez les animaux du groupe intoxiqué par rapport au groupe témoin, quelle que soit la nature de l'agent toxique ou sa dose administrée. Cependant, cette diminution est efficacement corrigée par une supplémentation en thé vert où elle tend vers la normale (Tableau 9).

III.2. Effet sur les marqueurs non enzymatiques du stress oxydant (GSH, MDA, TBARS)

En ce qui concerne les marqueurs non enzymatiques du stress oxydant, l'effet du thé vert chez les rats intoxiqués est déterminé par l'évaluation du taux rénal (cortex et médulla) de la peroxydation lipidique (LPO), avec un dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), des malondialdéhydes (MDA) et finalement du glutathion (GSH). Les résultats des 9 études analysées indiquent que le taux de peroxydation lipidique augmente significativement, tandis que le taux du glutathion est réduit chez les animaux du groupe intoxiqué par rapport au groupe témoin. Cependant, ces perturbations sont efficacement corrigées par une supplémentation en thé vert où elle tend vers la normale (Tableau 10).

Tableau 9: effet de l'extrait de thé vert sur l'activité des enzymes antioxydants (CAT, SOD et GPx) dans les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Paramètre et Tissu étudié	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert	Degré de signification
1	TV 15 jours + Gentamicine (80mg/kg/jour) 10 jours	**Cortex rénal** CAT (µmol/mg protéine /min) SOD (U/mg protéine)	133.7 ± 5.2 18.3 ± 1.47	110.9 ± 4.2* 9.9 ± 0.8*	177.7± 2.6*,† 27.4 ± 1.6*,†	*P < 0.05Vs témoin †P < 0.05 Vs Gentamicine
		Médulla rénal CAT (µmol/mg protéine /min) SOD (U/mg protéine)	143.6 ± 6.0 14.1 ± 0.005	128.9 ± 3.2 8.0 ± 0.88*	110.6±4.2* 16.53 ± 0.44†	
2	TV 5 jours + Cisplatine (3mg/kg) 4 fois/20 jours	**Cortex rénal** CAT (µmol/mg protéine/min) SOD (U/mg protéine)	133.7 ± 5.2 12.8 ± 0.4	110.9 ± 4.2* (−17%) 9.9 ± 0.63* (−23%)	177.7 ± 2.6*,†(+33%) 21.1 ± 0.8*,†(+65%)	* P < 0.05 Vs témoin † P < 0.05 Vs Cisplatine
		Médulla rénal CAT (µmol/mg protéine/min) SOD (U/mg protéine)	143.6 ± 6.0 9.9 ± 1.3	128.9 ± 3.2 (−10%) 7.02 ± 1.28 (−29%)	110.6 ± 4.2* (−23%) 11.25 ± 0.6†(+14%)	
3	Gentamicine (80mg/kg/ jour) + TV (300mg/kg) 7 jours	**Rein** CAT (K/mg protéine) SOD (U/mg protéine)	0.45 ± 0.03 18 ± 1.73	0.23**,†±0.017 8.66**,† ±1.45	0.41 ± 0.034 15 ± 1.48	**P<0.01Vs témoin
4	Cyromazine (169,35mg/kg) /Chlorpyrifos (6,75mg/kg) + TV 28 jours	**Rein** CAT (nmol/min/ mg protéine) SOD (U/mg protéine) GPx (nmolesde	312.2 ± 14.3^{ab} 18.8 ± 0.80^{a} 4.26 ± 0.25^{a}	198.4 ± 11.8^{f} 10.3 ± 0.84^{d} 2.58 ± .09^{b}	271.4 ± 11.7^{cd} 13.5 ± 0.70^{bc} 3.78 ± 0.12^{a}	P < 0.05 Vs témoin
5	Plomb (200mg/kg) + TV (100mg/kg) 21 jours	**Plasma** SOD (%)	9.05 ± 0.75	4.8 ± 0.19 (-46.96%)	7.3 ± 0.28 (+52.08%)	/
		Rein SOD (%)	12.0 ± 0.35	8.3 ± 0.30 (-30.83%)	10 ± 0.54 (+20.48%)	

7	Thioacétamide (200mg/kg) + TV (500mg/kg) 56 jours	**Rein** CAT (mM/g tissu) SOD (U/g)	3.01 ± 0.01* 2928.6±158.4*	0.9 ± 0.65* 2008.05±250.9*	2.10 ± 0.12* 3366.1±225.2*	P<0.01Vs témoin
8	TV + Chlorure mercurique (1,25mg/kg) 45 jours	**Rein** CAT (U/mg Hb) SOD (U/mg Hb) GPx(U/mg Hb)	2.20 ± 0.14[a] 2.85 ± 0.11[a] 22.75 ± 1.58[a]	1.45 ± 0.24[b] 1.79 ± 0.15[b] 16.67 ± 1.14[b]	1.77 ± 0.31[c] 2.43 ± 0.27[c] 20.33 ± 1.06[c]	P < 0.05 Vs Chlorure mercurique
9	(Effet aigue) TV (1ml/g) 7 jours + Proline (18,2 µmol/g) 1 jours	**Cortex rénal** CAT (U/mg protéine) SOD (U/mg protéine) GPx (U/mg/protéine)	(Figure 7/A) (Figure 8/A) (Figure 9/A)	(Figure 7/A) (Figure 8/A) (Figure 9/A)	(Figure 7/A) (Figure 8/A) (Figure 9/A)	P < 0.001 Vs témoin
		Médulla rénal CAT (U/mg protéine)	(Figure 7/A)	(Figure 7/A)	(Figure 7/A)	
	(Effet chronique) Proline (12.8, 14.6, 16.4, 18.2 µmol/g) + TV (1ml/g) 22 jours	**Médulla rénal** CAT (U/mg protéine) SOD (U/mg protéine) GPx (U/mg protéine)	(Figure 7/B) (Figure 8/B) (Figure 9/B)	Figure 7/B) (Figure 8/B) (Figure 9/B)	Figure 7/B) (Figure 8/B) (Figure 9/B)	P <0.001 Vs témoin
		Cortex rénal SOD (U/mg/protéine)	(Figure 8/B)	(Figure 8/B)	(Figure 8/B)	

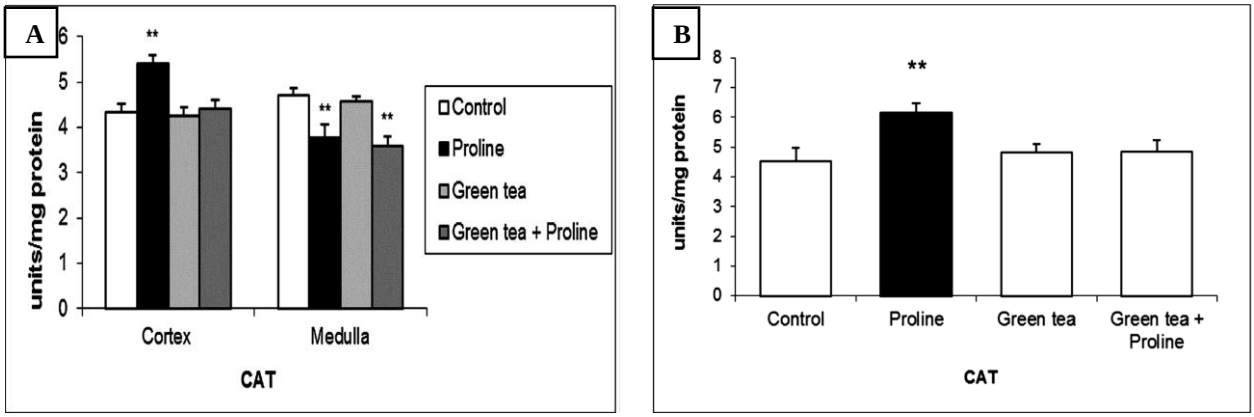


Figure 7 : effet de thé vert sur l'activité de la catalase rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex, médulla) et chronique (B) (médulla) induite par la proline. Control : non traité, Proline : traité par proline, Green tea : traité par le thé vert, Green tea + proline : traité par le thé vert et la proline. ** p <0.01 par rapport au témoin (Delwing-Dal Magroa et *al.*, 2016) **.**

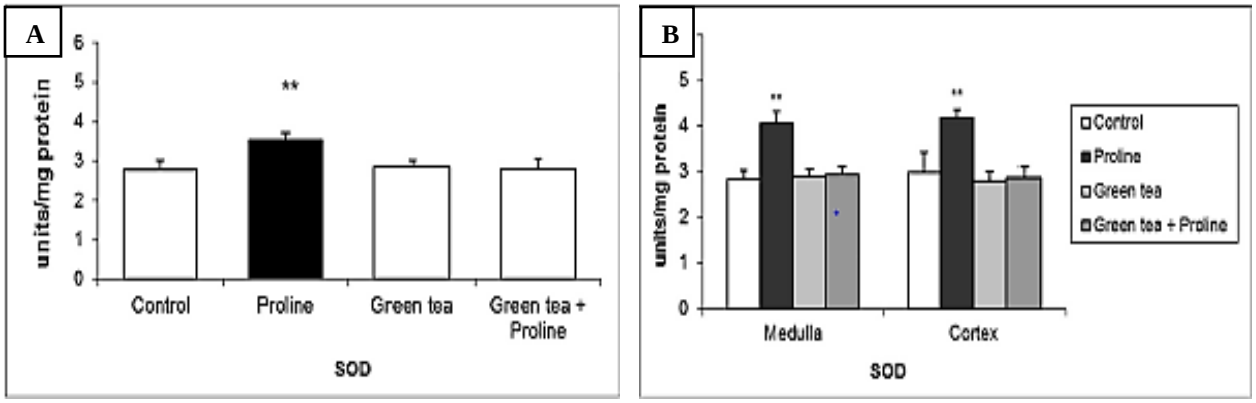


Figure 8 : effet de thé vert sur l'activité de SOD rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex) et chronique (B) (cortex, medulla) induite par la proline. Control : non traité, Proline : traité par proline, Green tea : traité par le thé vert, Green tea + proline : traité par le thé vert et la proline. ** p < 0.01 par rapport au témoin (Delwing-Dal Magroa et *al.*, 2016).

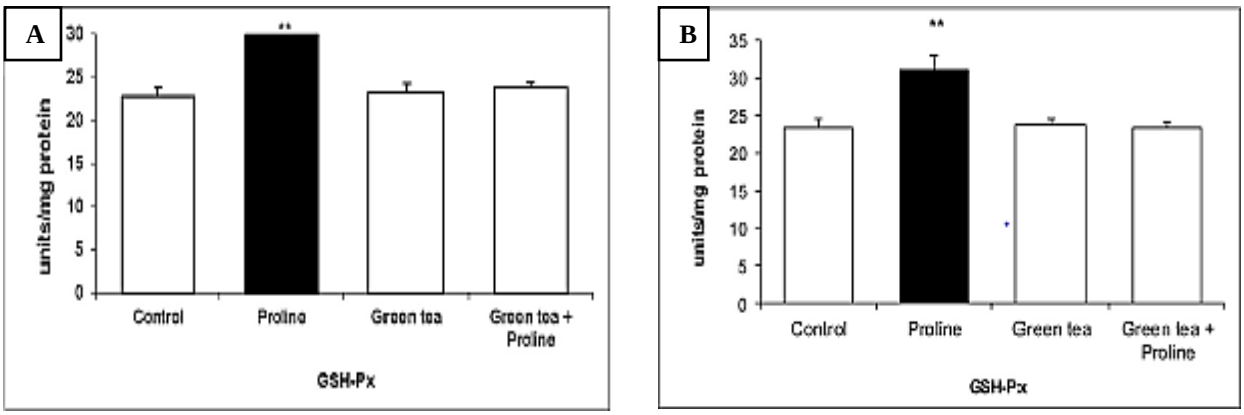


Figure 9: effet de thé vert sur l'activité de GSH-Px rénal dans la néphrotoxicité aiguë (A) (cortex) et chronique (B) (médulla) induite par la proline. Control: non traité, Proline: traité par proline, Green tea: traité par le thé vert, Green tea + proline: traité par le thé vert et la proline. ** p <0.01 par rapport au témoin (Delwing-Dal Magroa et *al.*, 2016).

Tableau 10 : effet de l'extrait de thé vert sur le taux de peroxydation lipidique (LPO) et de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), Malondialdéhyde (MDA) et du GSH a partir les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Paramètre et Tissu étudie	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert	Degré de signification
1	TV pdt 15 jours + Gentamicine (80mg/kg/j) pdt 10 jours	**Cortex rénal** LPO (nmol/g tissue)	286.1 ± 3.83	367.1 ± 21.6*	207.2 ± 9.5*,†	P < 0.05 Vs témoin †P < 0.05 Vs Gentamicine
		Médulla rénal LPO (nmol/g tissu)	95.25 ± 5.2	143 ± 3.8*	146.45 ± 3.8*	
2	TV (5 jours) + Cisplatine (3mg/kg) 4 fois/20 jours	**Cortex rénal** LPO (nmol/g tissu)	147.2 ± 5.89	207.3 ± 11.9* (+41%)	133.3 ± 4.5† (NS)	† P < 0.05Vs Cisplatine * P < 0.05 Vs témoin
		Médulla rénal LPO (nmol/g tissu)	127 ± 11.2	143 ± 3.8 (+13%)	146.45±3.8 (+15%)	
3	Gentamicine (80mg/kg/ j) + TV (300mg/kg/j) 7 jours	**Rein** TBARS (nmol/mgprotéine) GSH (nmol/mgprotéine)	0.024±0.003 20.9 ± 1.15	0.073**,†† ±0.004 9.4**,†† ±1.7	0.025±0.0043 17.9 ± 1.9	**P<0.01 Vs témoin
4	Cyromazine (169,35mg/kg) /Chlorpyrifos (6,75mg/kg) + TV 28 jours	**Rein** LPO (nmoles/mg protéine)	3.28±0.19^{a}	5.87±0.21^{d}	4.05±0.14^{b}	P < 0.05 Vs témoin
5	Plomb (200mg/kg/j) + TV (100mg/kg/j) 21 jours	**Rein** TBARS (%)	74.45 ± 2.99	414.5±24.48 (+455.25%)	92.75±3.30 (+77.62%)	/
7	Thioacétamide (200mg/kg) + TV (500mg/kg) 56 jours	**Rein** MDA (nmol/mg)	16.80±7.58*	19.28±6.98	8.22±5.38*	P > 0.05 P < 0.05 Vs témoin
8	TV + Chlorure mercurique (1,25mg/kg) 45 jours	**Rein** TBARS (mmoles/dl) GSH (mg/dl)	0.16±0.016^{a} 19.83± 1.20^{a}	0.236 ±0.019^{b} 15.06± 1.21^{b}	0.18± 0.016^{c} 18.30±1.01^{c}	P < 0.05 Vs Chlorure mercurique
9	TV (1ml/g/j) pdt 7 jours + Proline (18,2 µmol/g) pdt 1 jours	**Cortex rénal** TBARS (nmol TBARS / min mg protéine)	(Figure 10/A)	(Figure 10/A)	(Figure 10/A)	P < 0.001 Vs témoin

III.3. Effet sur les marqueurs sériques de la fonction rénale

Dans les différents modèles de néphrotoxicité présentés dans cette étude, le taux de la créatinine, de l'urée et du l'azote uréique sanguin (BUN) est clairement augmenté dans le groupe intoxiqué par rapport au groupe témoin. Néanmoins, l'administration du thé vert, avant ou après l'induction de la néphrotoxicité chez les animaux, réduit significativement leurs taux sériques. Le tableau 11 englobe les variations des marqueurs sériques rénaux chez les différents groupes expérimentaux dans l'ensemble des études analysées.

III.4. Effet sur les marqueurs tissulaires de la fonction rénale (PAL, γGT)

Dans le but d'évaluer l'effet du thé vert sur les marqueurs tissulaires de la fonction rénale, un dosage de l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) et de gamma-glutamyl-transpeptidase (γGT) est effectué dans le tissu rénal (cortex, médulla et la membrane en bordure de brosse du cortex). L'activité de ces enzymes diminue significativement chez les rats du groupe intoxiqué par rapport au groupe témoin. Par contre, cette activité augmente et arrive à la normale après le traitement par le thé vert. Le tableau 12 représente l'ensemble des perturbations apparues dans l'activité de PAL et γGT pour les différentes études analysées.

III.5. Effet sur le métabolisme glucidique

Selon les 2 études de Khan et collaborateur, (2009) (article 1 et 2), l'évaluation de l'activité des enzymes du métabolisme glucidique est réalisée sur le tissu rénal (cortex et médulla) des rats intoxiqués par la gentamicine ou le cisplatine.

Généralement, l'activité de l'Hexokinase et du lactate déshydrogénase (LDH) augmente chez les rats intoxiqués par rapport aux rats du groupe témoin. Cette augmentation est plus remarquable même après l'administration du thé vert. Par contre, l'activité de la malate déshydrogénase (MDH), du glucose-6-phosphatase (G6Pase) et du fructose-1,6-biphosphatase (FBase) diminue significativement chez les groupes intoxiqués par rapport aux groupes témoins. Cependant, cette diminution est corrigée et tend vers la normale après l'administration du thé vert. D'autre part, l'hypoglycémie observée chez le groupe intoxiqué par le cisplatine dans l'étude de Khan et collaborateur, 2009 (article 2) par rapport au groupe témoin est toujours maintenue même après l'administration du thé vert (Tableau 13).

Tableau 11 : effet de l'extrait de thé vert sur le taux sérique de la créatinine, de l'urée, du BUN, et du glucose dans les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Paramètre mesuré	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert		Degré de signification
1	TV 15 jours + Gentamicine (80mg/kg/jour) 10 jours	Créatinine (mg/dl) BUN (mg/dl)	1.158 ±0.05 17.76 ±0.58	1.76 ± 0.04* 24.2 ± 0.4*	1.07 ± 0.1† 13.22 ± 1.25†,*		*P < 0.05 Vs témoin †P < 0.05 Vs Gentamicine
2	TV 5 jours + Cisplatine (3mg/kg) 4 fois/20 jours	Créatinine (mg/dl) BUN (mg/dl)	1.07 ± 0.4 22.60 ±1.89	1.48 ± 1.11* (+38%) 33.12 ± 0.4* (+47%)	1.07 ± 0.28 19.1 ± 0.48†(−16%)		* P < 0.05 Vs témoin † P < 0.05 Vs CP
3	Gentamicine (80mg/kg/ jour) + TV (300mg/kg) 7 jours	Créatinine (mg/dl) BUN (mg/dl)	0.24† ± 0.023 26.6 ± 2.3	2.07**,††±0.28 53**,††± 2.8	0.82* ± 0.75 34 ± 2.89		*P<0.05 **P<0.01 Vs témoin
4	Cyromazine (169,35mg/kg) /Chlorpyrifos (6,75mg/kg) + TV 28 jours	Créatinine (mg/dl) BUN (mg/dl)	(Figure 11 /A) (Figure 11/B)	(Figure 11/A) (Figure 11/B)	(Figure 11/A) (Figure 11/B)		P < 0.05 Vs témoin
5	Plomb (200mg/kg) + TV (100mg/kg) 21 jours	Créatinine (%) Urée (%)	0.52±0.10 15.75±0.96	0.9±0.13 (+73%) 28.75±4.11 (+82.53%)	0.6±0.07 (33.33%) 19.5±2.5 (32.17%)		/
6	TV 2 jours + Cisplatine (7mg/kg) 4 jours	Créatinine (mg/dl) BUN (mg/dl)	(Figure 12 /A) (Figure 12 /B)	1,45±0,13 88,26±8,69	Pré GTP (Figure12/A) (figure 12/B)	Post GTP (Figure 12/A) (figure 12/B)	P<0.01 Vs Cisplatine

BUN : Azote uréique sanguin (Blood Urea Nitrogen). **GTP :** Polyphénols de thé vert (Green Tea Polyphenols).

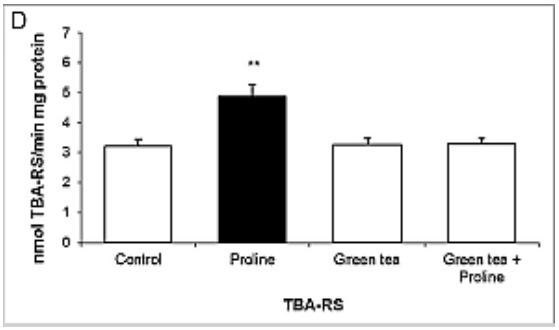


Figure 10: effet de thé vert sur la peroxydation lipidique (TBA-RS) dans la néphrotoxicité aiguë (A) induite par la proline. Control: non traité, Proline: traités par proline, Green tea: traités par le thé vert, Green tea + proline: traité par le thé vert et la proline. ** $p < 0.01$ par rapport au témoin (Delwing-Dal Magroa et *al.*, 2016) .

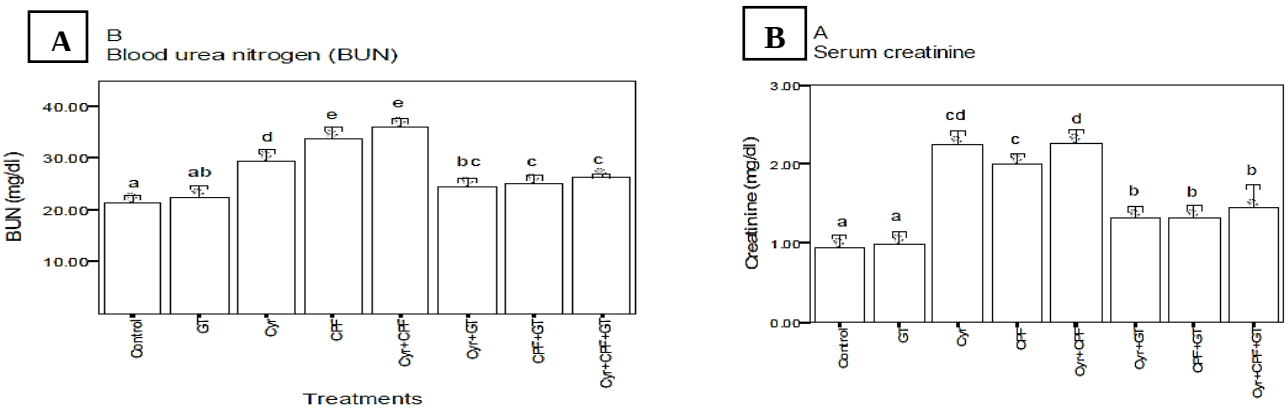


Figure 11 : effet de thé vert sur le taux de créatinine sérique (A) et l'azote uréique sanguin (B) dans la néphrotoxicité induite par cyromazine et/ou chlorpyrifos. Control : non traité, Cyr: traité parcyromazine, CPF : traité par chlorpyrifos, GT: traité par l'extrait de thé vert. $p < 0.05$ par rapport au témoin (Heikal et *al.*, 2012).

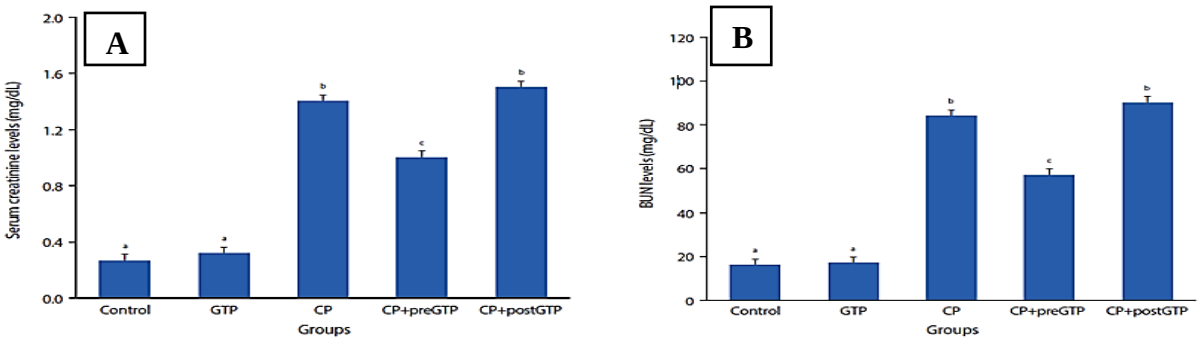


Figure 12: effet de thé vert sur la créatinine (A) et BUN (B) chez les rats traités au cisplatine (CP). Contrôle: administrés saline normale, injection intrapéritonéale, GTP: traité par GTP seul, CP: traité par CP seul, CP + pre GTP (GTP reçu de 2 jours avant CP à 4 jours après CP) et CP + post GTP (GTP reçu 4 jours après cp). $P < 0.01$ par rapport au groupe CP (Ahn et *al.*, 2014).

Tableau 12 : effet de thé vert sur l'activité de phosphatase alcaline (PAL) et de γ-glutamyl transférase (γGT) dans les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Paramètre et Tissu étudie	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert		Degré de signification
1	TV 15 jours + Gentamicine (80mg/kg/jour) 10 jours	**Cortex rénal** PAL (µmol/ (mg protéine/h)) γGT (µmol/ (mg protéine/h)	 6.8 ± 0.3 40.3 ± 1.56	 5.0 ± 0.22* 32.7 ± 2.8*	 7.15 ± 0.34† 36.5 ± 1.56		*P < 0,05 Vs témoin †P < 0.05 Vs Gentamicine
		Médulla rénal PAL (µmol/ (mg protéine/h)) γGT (µmol/ (mg protéine/h)	 4.0 ± 0.3 6.3 ± 0.13	 3.5 ± 0.2 5.2 ± 0.24*	 4.9 ± 0.3$^{\dagger, *}$ 9.1 ± 0.6$^{\dagger, *}$		
		BBM PAL (µmol/ (mg protéine/h)) γGT (µmol/(mg protéine/h)	35.53 ± 4.63 144.13 ± 0.87	30.07 ± 0.5 118.4±1.95*	45.2 ± 0.09$^{*, \dagger}$ 224.5 ± 9.5$^{\dagger, *}$		
2	TV 5 jours + Cisplatine (3mg/kg) 4 fois/20 jours	**Cortex rénal** PAL (mol/mg protéine/h) γGT (mol/ (mg protéine/h))	 2.4 ± 0.01 40.3 ± 1.56	 1.84 ± 0.4* (−23%) 25.33± 0.89* (−38%)	 3.20 ± 0.2$^{*, \dagger}$ (+33%) 28.56 ± 1.96* (−30%)		† P < 0.05 Vs Cisplatine * P < 0.05 Vs témoin
		Médulla rénal PAL (mol/mg protéine/h) γGT (mol/ (mgprotéine/h))	 2.0 ± 0.05 7.5 ± 0.16	 1.4 ± 0.1* (−30%) 6.11 ± 0.13* (−19%)	 2.45 ± 0.07$^{* \dagger}$ (+23%) 8.1 ± 0.45† (NS)		
		BBM PAL (mol/mg protéine/h) γGT (mol/(mg protéine/h))	 11.85 ± 0.24 177.4 ± 2.7	 9.2 ± 0.28* (−22%) 107.1±4.28* (−40%)	 16.2 ± 1.2$^{*, \dagger}$ (+37%) 236.4 ± 11.8$^{*, \dagger}$ (+33%)		
6	TV 2 jours + Cisplatine (7mg/kg) 4 jours	**Rein** PAL (mol/mg protéine/h) γGT (mol/mg protéine/h)	 15.3±1.0^{a} 45.3±3.3^{a}	 8.7±0.6^{b} 22.8±5.0^{b}	**Pré GTP** 11.2±1.5^{c} 33.7±5.2^{c}	**Post GTP** 9.3±1.8^{b} 24.1±7.4^{b}	P<0.01 VS Cisplatine

BBM: membrane en bordure en brosse (cortex rénal). **GTP :** Polyphénols de thé vert (Green Tea Polyphenols).

Tableau 13: effet de thé vert sur l'activité des enzymes de métabolisme glucidiques (Hexokinse, LDH, MDH, G6Pase et G6PDH) dans les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Paramètre et Tissu étudie	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert	Degré de signification
1	TV 15 jours + Gentamicine (80mg/kg/jour) 10 jours	**Sang**				
		Glucose (mg/dl)	64.6 ± 7.04	52.8 ± 4.33	55 ± 3.0	
		Cortex rénal				
		Hexokinase (umol/mg protéine/h)	70.2 ± 1.12	75.8 ± 1.06* (+8%)	75.8 ± 1.06* (+8%)	*P < 0,05 Vs témoin †P < 0.05 Vs Gentamicine
		LDH (µmol/mg protéine/h)	10.26 ± 0.14	13.4 ±0.49* (+31%)	17.2±0.5*, † (+68%)	
		MDH (µmol/mg protéine/h)	15.65 ± 1.95	7.1 ± 0.6* (−55%)	20.6 ± 2.2† (+32%)	
		G6Pase (µmol/mg protéine/h)	0.3 ± 0.01	0.25 ±0.01* (−17%)	0.38 ± 0.01*, † (+27%)	
		FBPase (µmol/(mg protéine h))	1.45 ± 0.03	1.28 ±0.03* (−12%)	1.67 ± 0.03*, † (+15%)	
		Médulla rénal				
		Hexokinase (µmol/mg protéine/h)	49.7 ± 0.53	60.9 ±1.08* (+23%)	68.1 ± 0.25* (+37%)	
		LDH (µmol/mg protéine/h)	7.3 ± 0.3	9.8 ± 0.43* (+34%)	14.0 ± 1.33*, † (+92%)	
		MDH (µmol/mg protéine/h)	12.03 ± 0.6	8.4 ± 2.4 (−30%)	8.46 ± 0.22* (−30%)	
		G6Pase (µmol/mg protéine/h)	0.30 ± 0.01	0.27 ±0.03* (−10%)	0.36 ± 0.01*,† (+20%)	
		FBPase (µmol/(mg protéine h))	1.20 ± 0.03	1.08 ±0.01* (−10%)	1.60 ± 0.07*, † (+33%)	
2	TV 5 jours + Cisplatine (3mg/kg) 4 fois/20 jours	**Sang**				
		Glucose (mg/dl)	32.9 ± 1.6	23.8 ± 2.86* (−28%)	20.1 ± 1.258* (−39%)	
		Cortex rénal				
		Hexokinase (µmol/mg protéine/h)	123.7 ± 1.6	130.41±2.8(NS)	118.7±1.3(NS)	† P < 0.05 Vs Cisplatine * P < 0.05 Vs témoin
		LDH (µmol/mg protéine/h)	13.77 ± 0.3	23.4 ± 6.91* (+70%)	26.0 ± 1.06* (+89%)	
		MDH (µmol/mg protéine/h)	33.05 ± 1.57	25.5 ± 1.77* (–23%)	52.13±3.99*† (+5%)	
		G6Pase (µmol/mg protéine/h)	0.29 ± 0.03	0.17 ± 0.01* (−41%)	0.32 ± 0.02† (+10%)	
		Médulla rénal				
		Hexokinase (µmol/mg protéine/h)	99.87 ± 2.9	136.01 ± 5.67* (+36%)	141.8 ± 0.5* (+42%)	
		LDH (µmol/mg protéine/h)	23.14 ± 0.8	29.4 ± 0.89* (+27%)	30.58 ± 0.98* (+32%)	
		MDH (µmol/mgprotéine/h)	41.4 ± 3.3	30.3 ± 1.35* (−27%)	40.7±1.55†(NS)	
		G6Pase (µmol/mg protéine/h)	0.22 ± 0.01	0.15 ± 0.01* (−32%)	0.26 ± 0.01*, † (+18%)	

III.6. Effet sur le taux d'électrolytes

L'administration du plomb dans l'étude de Ramya et Prasanna, (2013) (article 5) entraine une augmentation significative de taux sérique de Sodium, Potassium, Chlorure, Calcium et de Phosphore, chez les animaux du groupe intoxiqué par rapport au groupe témoin. En revanche, le traitement par le thé vert pendant 21 jours réduit le taux des électrolytes (Tableau 14).

III.7. Effet sur l'histologie du rein

L'observation du tissu rénal (cortex et médulla) est effectuée à l'aide d'un microscope optique à partir d'un fragment tissulaire rénale. En effet, les résultats obtenus dans l'article 3, 4 et 6 indiquent que l'administration de la Gentamicine, du Cisplatine et du Cyromazine/Chlorpyrifos, respectivement, induit d'importantes altérations histologiques chez les animaux intoxiqués par rapport aux animaux témoins (Tableau 15, Figure 13, 14 et 15). Ces altérations varient d'un simple gonflement endothéliale avec une inflammation jusqu'à la nécrose cellulaire, la dégénérescence et l'atrophie glomérulaire et tubulaire. Cependant, l'examen microscopique du tissu rénal des groupes traités par le thé vert montre une réduction significative de la nécrose, de l'inflammation et de la dégénérescence tissulaire.

Tableau 14 : effet de thé vert sur le taux d'électrolytes sériques dans les différentes études analysées.

Article	Agent toxique utilisé	Paramètre étudie (%)	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert	Degré de signification
5	Plomb (200mg/kg) + TV (100mg/kg) 21 jours	Sodium	145 ± 1.41	171 ± 2.56 (+17.93%)	158 ± 2.16 (-7.60%)	/
		Potassium	5.05 ± 0.6	8.75 ± 0.68 (+73.26%)	6.80 ± 0.33 (22.28%)	
		Chlorure	105 ± 5.88	119.5 ± 4.20 (+13.80%)	110.75 ± 5.79 (7.3%)	
		Calcium	9.6 ± 0.38	10.65 ± 0.24 (+10.93%)	9.75 ± 0.31 (-8.45%)	
		Phosphore	5.33 ± 0.36	6.65 ± 0.38 (+24.76%)	5.57 ± 0.49 (16.24%)	

Tableau 15 : effet de thé vert sur les altérations histopathologiques du tissu rénal dans les différentes études analysées.

Article	Agent néphrotoxique utilisé	Groupe témoin	Groupe intoxiqué	Groupe intoxiqué + thé vert	
3	Gentamicine (80mg/kg/ jour) + TV (300mg/kg) 7 jours	Histologie normale des glomérules et des tubules rénaux Cortex (Figure 13/a) Médulla (Figure 13/b).	Atrophie et hypertrophie glomérulaire (Figure 13/c) Dégénérescence et nécrose des tubules rénaux du cortex (Figure 13/e) Gonflement et vacuolisation d'endothélium (Figure 13/f) Infiltration des leucocytes inflammatoires entre les tubules et l'apparition d'un œdème péri-vasculaire (Figure 13/d).	Absence d'atrophie et hypertrophie glomérulaire (figure 13/g) Diminution de la dégénérescence et la nécrose tubulaire du cortex (Figure 13/h) Atténuation de gonflement et vacuolisation d'endothélium Réduction d'infiltration des cellules leucocytaire et d'œdème péri-vasculaire (Figure 13/h)	
4	Cyromazine (169,35mg/kg) /Chlorpyrifos (6,75mg/kg) + TV 28 jours	Structure histologique intacte des glomérules et des tubules rénaux (Figure 14 /A)	Vacuolisation et gonflement de l'endothélium de touffe glomérulaire (Figure 14/B) Gonflement dans l'épithélium de revêtement des tubules (Figure 14/C, D) Infiltration de cellules inflammatoires entre les tubules dégénérés (Figure 14/C, D) Fibrose et hyalinose entre les tubules de manière focale (Figure 14/E, F)	Forte amélioration de la structure histologique par rapport au groupe traité par Cyromazine et Chlorpyrifos	
6	TV 2 jours + Cisplatine (7mg/kg) 4 jours	Histologie normale de cortex rénale (Figure 15 /A)	Nécrose tubulaire (Figure 15/D)	**Pré GTP**	**Post GTP**
				Réduction d'environ 25% à 50% de la nécrose tubulaire rénale (Figure 15/C)	Aucune différence significative par rapport au groupe intoxiqué (Figure 15/E)

GTP : Green Tea Polyphenols (Polyphénols de thé vert).

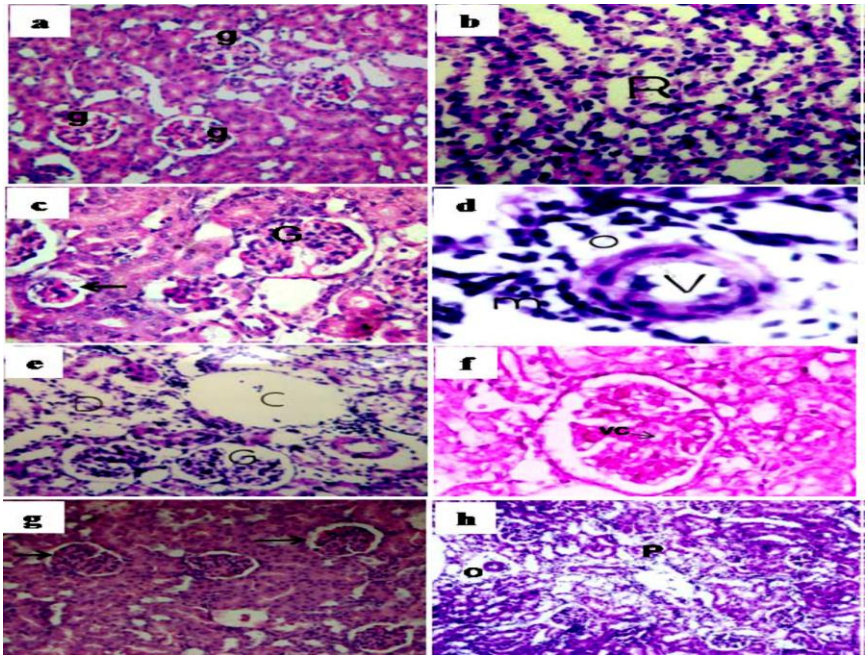


Figure 13: photomicrographies montrant les effets protecteurs de thé vert (TV) contre les altérations histopathologiques induites par la gentamicine (GM) dans les tissus rénaux de différents groupes expérimentaux (x40, x64, x100, x140, x160). (a) et (b) : groupe témoin non traité. (c), (d), (e) et (f) : groupe traités par (GM). (g) et (h) : groupes traités par (GM + TV); a, b: Histologie normale (Glomérules/ Tubules rénaux), c: Atrophie et hypertrophie glomérulaire, d:Infiltration des cellules inflammatoires, e: Dégénérescence/nécrose, f: Gonflement/ vacuolation d'endothélium (Tubules corticaux), g, h: Amélioration des altérations induites (Abdel-Raheem et *al.*, 2009).

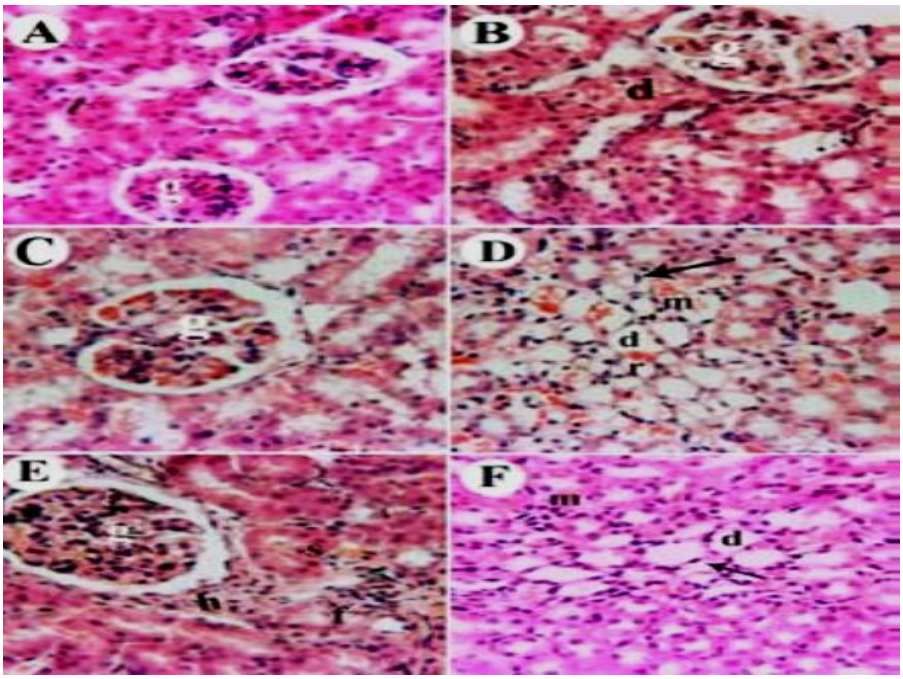


Figure 14: changements histopathologiques de tissu rénal sous microscopie optique (x80). (A) : groupe témoin non traité, (B, C, D, E et F): groupe traité par Cyromazine + Chlorpyrifos; A: Structure intacte (Glomérules/ Tubules rénaux), B: Vacuolation et gonflement de l'endothélium de touffe glomérulaire, C, D: Gonflement dans l'épithélium de revêtement des tubules/ Infiltration de cellules inflammatoires, E, F: Fibrose et hyalinose entre les tubules de manière focale (Heikal et *al.*, 2012).

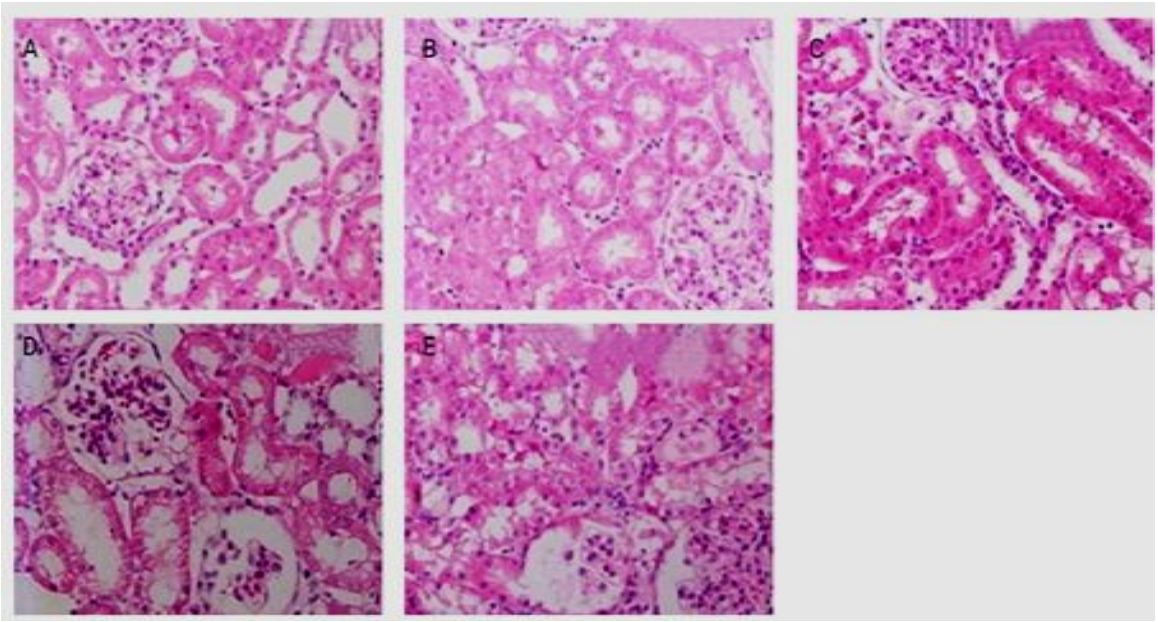


Figure 15: analyse histopathologique dans le cortex rénal sous microscopie optique (x200) chez les groupes des rats étudiés. (A) : groupe témoin, (B) : groupe traité par les polyphénols de thé vert (GTP), (C) : groupe prétraité (CP + pré-GTP), (D) : groupe traité par Cisplatine (CP) et (E) : groupe après le traitement (CP + post-GTP); A : **(**Histologie normale), B: Traité (GTP) (Aucun effet), C: CP + pré-GTP (Effet préventif contre CP dimunition de50% du nécrose tubulaire), D: Intoxiqué (Nécrose tubulaire), E: CP+ post-GTP (Réduction faible du nécrose) (Ahn et *al.*, 2014).

DISCUSSION ET SYNTHESE GÉNÉRALE

L'utilisation de certains médicaments et/ou l'exposition excessive à des agents toxiques peut entrainer des dégâts cellulaires oxydatifs notamment au niveau rénal : la néphrotoxicité. Heureusement, la richesse de la nature en plantes médicinales permet de prévenir et de traiter ces dommages en diminuant la génération des radicaux libres et le risque de néphrotoxicité. En fait, le thé vert (TV) est l'une des plantes médicinales les plus utilisées et étudiées en raison de son effet bénéfique pour la santé humaine. Il est considéré depuis longtemps comme un agent anti-inflammatoire, antioxydant et antimutagène (Liao et *al.*, 2001).

Selon l'étude phytochimique réalisé par Delwing-Dal Magroa et *collaborateur.*, (2016), l'extrait aqueux des feuilles de TV obtenu par méthode classique (fusion dans l'eau) possède une capacité antioxydante élevé en raison de leur richesse en polyphénols et en flavonoïdes, et principalement les catéchines. Ces composés vont agissent contre la toxicité induite par les différents agents utilisés, des médicaments (Thioacétamide, Gentamicine et Cisplatine) et quelques produits toxiques (Plomb, Chlorure mercurique, Cyromazine et Chlorpyrifos), en réduisant le stress oxydatif au niveau des reins par la neutralisation et le piégeage des radicaux libres générés pour diminuer les lésions rénales (Liao et *al.*, 2001).

Effet du thé vert sur le stress oxydant

La majorité des études analysées (articles 1, 2, 3, 4, 5,6, 7 et 8) prouvent que la plupart des agents toxiques administrés, *in vivo*, induisent un stress oxydatif rénal plus au moins grave qui se traduit par une réduction de l'activité des enzymes antioxydants (SOD, CAT et GPx) et du taux de glutathion avec une augmentation de degré de la peroxydation lipidique.

La réduction de l'activité enzymatique est liée à une production excessive des espèces réactives (H_2O_2, $O_2^{\bullet -}$ et $OH^{\bullet}$) par les mitochondries tout en entrainant une diminution de la synthèse protéique, une inactivation oxydatif, une insuffisance rénale et une nécrose tubulaire (Doroshow et Davies, 1986 ; Walker et Shah, 1988 ; Heikal et *al*., 2012). La diminution du taux de glutathion réduit (GSH) est expliquée par l'élévation de son consommation dans les réactions de l'élimination non enzymatique des espèces réactives et son transformation en glutathion oxydé (GSSG) lors du stress oxydatif (Sinha et *al*., 2007). Delwing-Dal Magroa et ces collaborateurs (2016) ont trouvé que l'administration de la proline augmente l'activité de la SOD, CAT, et GPx, contrairement à ce qui observé avec les autres agents administrés.

Cette situation particulière vient du fait que cet acide aminé est l'un des précurseurs de la synthèse de ces enzymes, et dans ce cas, son administration massive entraîne une surproduction enzymatique (Travacio et Llesuy, 1996 ; Streck et *al*., 2000). D'autre part, la peroxydation lipidique rénale survient en raison d'une attaque radicalaire des lipides membranaires. Cela se manifeste généralement par une perte de l'équilibre osmotique accompagné des lésions des tubules rénaux et d'un dysfonctionnement mitochondriale (Kaplowitz et Tsukmoto, 1996; Hogg, 1998).

Cependant, et d'après les résultats retirés des différentes études analysées, il est évident que le TV exerce une activité antioxydante et anti-radicalaire remarquable envers le stress oxydant induit par l'ensemble des agents néphrotoxiques utilisés. En fait, les catéchines de TV et leurs dérivés; Épicatéchine (EC) et Épigallo-catéchine-3-gallate (EGCG) jouent un rôle très important dans la réduction du transport des espèces réactives au niveau membranaire. La partie hydrophobe des catéchines agit comme agent défensif envers le stress oxydant et pénètre dans la bicouche lipidique pour assurer un équilibre entre la génération des espèces réactives et les capacités antioxydantes (Aucamp et *al.*, 1997).

Cette efficacité est du probablement à la neutralisation des espèces réactives par le renforcement du système enzymatique antioxydant rénal : le SOD (qui accélère la dismutation des ions $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 et l'oxygène), la catalase (qui assure l'élimination du H_2O_2 formé lors de la réaction catalysée par le SOD) et la GPx (qui participe au recyclage du glutathion) (Kaul et *al.*, 1993; Liu et *al.*, 2010). En outre, plusieurs études ont signalé que les polyphénols sont des chélateurs des ions métalliques, en particulier le fer et le cuivre, et donc des inhibiteur de la génération des radicaux hydroxyles et des hydroperoxydes lipidiques (Azram et *al.*, 2004).

Effet du thé vert sur la fonction rénale globale

À côté des altérations oxydatives, l'administration des agents néphrotoxiques entraîne aussi une élévation de la concentration de certains indicateurs sériques de la fonction rénale (la créatinine, l'urée et l'azote uréique sanguin (BUN)).

En effet, cette élévation est due aux dommages glomérulaires qui limitent l'élimination des déchets tout en conduisant à une insuffisance rénale (Pedraza-Chaverrí et *al.*, 2004 ; Matos et *al.*, 2009 ; Donadio et *al.*, 1997).

De plus, les études publiées par Khan et *collaborateur*., (2009) (article 1) et Khan et collaborateur., (2009) (Article 2) et Ahn et collaborataur., (2014), montrent l'existence d'une diminution significative de l'activité de PAL et de γGT dans la membrane en bordure de brosse (BBM) du cortex et dans les homogénats tissulaires corticales et médullaires. Cette diminution est causé principalement par une fuite et une libération de ces enzymes dans la lumière rénale puis dans les urines due à les atteintes tissulaires rénales (Courjault-Gautier et *al.*, 1995 ; Banday et al., 2008).

Selon Ramya et Prasanna (2013), l'exposition chronique au plomb est révélé toxique car elle peut conduire à une néphrotoxicité chez les rats. Le plomb réagit avec la membrane rénale tout en induisant une peroxydation lipidique, un dysfonctionnement rénal et par conséquence une perturbation de la rétention d'électrolytes. Cela peut expliquer le niveau élevé du taux du sodium, du potassium, du chlorure, du calcium et du phosphore dans le sang (Ramya et Prasanna, 2013). En ce qui concerne le métabolisme glucidique, les résultats des deux études publiés par Khan et *collaborateur*., (2009) (article 1 et 2) montrent l'existence d'une hypoglycémie accompagnée d'une diminution de taux du malate déshydrogénase (MDH) avec augmentation de lactate déshydrogénase (LDH) et l'héxokinase dans les différents compartiment rénaux (cortex et médullaire). Ces modifications sont le résultat d'un dysfonctionnement mitochondriale qui provoque un blocage du métabolisme énergétique aérobie et la glycolyse anaérobie, avec une affection du cycle d'acide tricarboxylique (TCA) et l'activité gluco-néogénique (Zhang et al., 1993; Kuhlmann et *al.*, 1997).

D'après les articles analysées, le TV améliore aussi la fonction rénale globale altérée, en modifiant les taux des marqueurs sériques (créatinine, urée, BUN) et tissulaires (PAL, γGT). Il empêche la perte des enzymes tissulaires en diminuant les dommages révélés et/ou en augmentant leurs processus de régénération (Khan et *al.*, 2009). De plus, le TV modifie aussi la concentration de glucose en améliorant le métabolisme glucidique par l'augmentation de l'activité de l'héxokinase, LDH (glycolyse), MDH (cycle TCA), Glucose-6-phosphatase (G6Pase) et Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) (gluconéogenèse) dans les tissus rénaux (Khan et *al.*, 2007).

Effet du thé vert sur l'histologie rénale

À l'échelle histologique, des altérations histopathologiques très graves sont enregistrés dans les différents tissus rénaux (article 3, 4 et 6). L'observation microscopique de l'architecture rénale montre l'apparition des graves lésions cellulaire (nécrose, gonflements de l'endothélium glomérulaire et l'épithélium tubulaire, dégénérescence tubulaire, infiltration des cellules inflammatoires) chez les rats du groupe intoxiqué par rapport au témoin.

Ces dommages sont dues principalement au stress oxydatif induit par les différents agents toxiques (Nitha et Janardhanan, 2008 ; Farombi et Ekor, 2006) qui favorisent la production des espèces réactives notamment le radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Halliwel et Gutteridge, 2002 ; Vuillaume, 1987). Par la suite, ces espèces réactives générés induisent une peroxydation lipidique par l'attaque des membranes plasmatiques et entraînent la perte de l'équilibre osmotique des cellules rénales (Silan et *al.*, 2007).

Néanmoins, l'administration répétée de TV normalise toutes les perturbations sériques et tissulaires toxico-induites et améliore les changements histo-pathologiques rénales en raison de ses propriétés antioxydantes (article 3, 4 et 6). Grâce à ces composants anti-oxydants (polyphénols, catéchines, vitamines et minéraux), le TV est capable de neutraliser une large gamme d'espèces réactives, y compris le $OH^{\bullet}$ (Guo et *al.*, 1999 ; Jovanovic et *al.*, 1997; Khan et *al.*, 1992). Ainsi, il assure la réduction de la gravité de la peroxydation lipidique et des dommages oxydatifs de certaines macromolécules comme l'ADN et les lipides (Mckay et Blumberg, 2002 ; Khan et *al.*, 2007 ; Khan et *al.*, 2009). De plus, les études analysées démontrent que TV exerce un effet protecteur contre les lésions rénales induites par les différents agents toxiques utilisés en bloquant les processus inflammatoires et l'infiltration des cellules leucocytaires (Abdel-Raheem et *al.*, 2009).

En fait, plusieurs études suggèrent que les polyphénols et les EGCG piègent les espèces réactives générés lors du stress rénal et empêchent la dilatation et les lésions cellulaires (gonflement et vacuolisation de l'endothélium) en réduisant les dommages rénales irréversibles (Upaganlawar et *al.*, 2006). D'après Ahn et *al.*, (2014), l'effet de TV est optimal lorsque l'administration est avant l'agent toxique, alors l'effet de thé vert est préventif mieux que guérir.

CONCLUSION

En conclusion, la présente étude montre que les différents modèles de néphrotoxicité utilisés dans la plupart des articles sélectionnés (Gentamicine, Thioacétamide, Cyromazine et Chlorpyrifos, Cisplatine, Chlorure mercurique et Plomb,) sont caractérisés par la présence des dommages oxydatifs et métaboliques variables au niveau rénal.

En particulier la proline augmente l'activité des enzymes antioxydants car il est considéré comme un précurseur de la synthèse de ces enzymes.

Les altérations tissulaires rénales se manifestent principalement par une inhibition de PAL et de γGT, une augmentation du taux sérique de l'urée et de la créatinine et une perturbation du métabolisme glucidique. En plus, certaines modifications histopathologiques (nécrose, infiltration inflammatoire, vacuolisation et gonflement de l'endothélium glomérulaires) sont enregistrées.

En revanche, une supplémentation en thé vert est capable de réduire de manière significative le stress cellulaire et d'améliorer la fonction rénale globale. Cette efficacité est due grâce aux propriétés antioxydantes et anti-radicalaires du thé vert tout en assurant une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique et de la créatinine, une normalisation des biomarqueurs tissulaires (PAL, γGT), et/ou un équilibre du métabolisme glucidique.

En plus, ce travail révèle que l'effet protecteur exercé par le thé vert est plus remarquable dans les modèles qui l'utilisent avant l'induction de la néphrotoxicité que les autres. Cela indique que le thé vert est doué d'un effet néphro-préventif que curatif.

A la base de ces conclusions, nous pouvons dire que le thé vert est un antioxydant très puissant et il est possible d'être considéré comme une option thérapeutique prolongée et non nocif contre la néphrotoxicité aigue ou chronique.

RÉFÉRENCES

A

Abdel-Raheem I.T, El-Sherbiny G.A et Taye A, 2009. Green tea ameliorates renal oxidative damage induced by gentamicin in rats. Pak. J. Pharm. Sci, 23(1): 21-28.

Ahn T.G, Kim H.K, Park S.W, Kim S.A, Lee B.R et Han S.J, 2014. Protective effects of green tea polyphenol against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. Obstetrics Gynecology Sciences, 57(6): 464-470.

Albadani R.N et Ibrahim D.A, 2014. Evaluation of the Potential Nephroprotective and Antimicrobial Effect of *Camellia sinensis* Leaves versus Hibiscus sabdariffa (*In Vivo* and *In Vitro* Studies). Advances in Pharmacological Sciences, 5: 389-834.

Amandine G.A, Pierre D. B, Delphine L.B, Etienne C.C et Christophe M, 2012. NGAL, biomarqueur de lésion rénale: point d'étape en 2012. Néphrologie & Thérapeutique, 8:508-515

Aucamp J, Gaspar A, Hara Y et Apostolides Z, 1977. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). Anticancer Res, 17: 4381-4385.

Azam A et Zaidi F.N.S, 2014. Effect of green tea supplementation on antioxidant enzymes in nephrotoxicity: study in rats. World Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(8): 745-751.

Azram S, Hadi N, Khan N.U et Hadi S.M, 2004. Pro-oxidant property of green tea polyphenols, epicatechin and epicatechin- 3-gallate: implications of anticancer properties. Toxicol *In Vitro*, 18:555-561.

B

Banday A.A, Farooq N, Priyamvada S, Yusufi A.N.K et Khan F, 2008. Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. Life Science, 82(9): 450-459.

Belhadj Tahar S, Hadj-Mahammed M et Yousfi M, 2015. Etude de l'activité antioxydante des extraits phénoliques de *l'Atriplex halimus L* et de *l'Haloxylon scoparium pomel* du Sahara septentrional. Anneles des sciences et Technologie, 7(1): 35-42.

Braicu C, Ladomery M.R, Chedea V.S, Irimie A et Berindan-Neagoe I, 2013. The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins. Food Chemistry, 34.

Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann J.M et Decleves X, 2014. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. Toxicologie Analytique & Clinique, 26: 156-164.

C

Chapuis p, 2013. Zinc biomnis-précis de bio-pathologie analyse médicale spécialisée, (3):1-2.

Chatterjee A, Saluja M, Agarwal G et Alam M, 2012.Green tea: Aboon for periodontal and general health. J Indian Soc Periondonol, 16(2) : 161-167.

Courjault-Gautier F, Le Grimellec C, Giocondi M.C et Toutain H.J, 1995. Modulation of sodium coupled uptake and membrane fluidity by cisplatin in renal proximal tubular cells in primary culture and BBM vesicles. Kidney Int, 47: 1048-1056.

D

Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B et Boulanger É, 2009. Vieillissement rénal: facteurs de risque et néphroprotection. Presse Med, 38: 1667-1679.

Defraigne j.o et Pincemail j, 2008. Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. rev med liège, 63: 10-19.

Delattre J, Beaudeux J.L et Bonnefont-Rousselot D, 2005. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène: Radicaux libres et stress oxidant. Aspects biologiques et pathologique. Edt Tec Doc. Paris: Lavoisier, 45-46.

Delwing-Dal Magroa D, Roeckerc R, Jungesc G.M, Rodriguesa A.F, Delwing-de Limab D, Da Cruza J.G.P, Wysed A.T.S, Pitza H.S et Zenia A.L.B, 2016. Protective effect of green tea extract against proline-induced oxidative damage in the rat kidney. Biomedicine & Pharmacotherapy, 83:1422–1427.

Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G et Bianchi C, 1997. Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function. Kidney Int Suppl, 63: 166-168.

Doroshow J.H et Davies K.J, 1986. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria: Formation of superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical. J. Biol. Chem, 261: 3068-3074.

Du Cheyron D, Terzi N et Charbonneau P, 2008, Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë, Service de réanimation médicale, 775-782.

Du Cheyron D, Terzi N et Charbonneau P, 2008. New biomarkers for diagnosis and prognosis of acute kidney injury. Société de réanimation de langue france, 17: 775-782.

Ďuračková Z, 2010. Some Current Insights into Oxidative Stress. Physiological Research, 59(4): 459-469.

E

El-desouky M.A, Mahmoud M.H, Riad B.Y, Taha Y.M, 2019. Nephroprotective effect of green tea, rosmarinic acid and rosemary on n-diethylnitrosamine initiated and ferric nitrilotriacetate promoted acute renal toxicity in *wistar* rats. Interdisciptoxicol, 12(2): 98-110.

El-Fekih K.R et Izzedine H, 2016. Néphrotoxicité du lénalidomide. Bulltin du cancer, 1-8.

F

Farombi E.O et Ekor M, 2006. Curcumin attenuates gentamicin-induced renal oxidative damage in rats. Food Chem. Toxicol., 44: 1443-1448.

Favier A, 2003. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique, 108-115.

Feher J, 2012. Functional anatomy of the kidneys and overview of kidneys function. Quantitative human physiology, 1er edition: 626-632.

G

Gagneux-brunon A, Delanaye P, Legrand D, Cavalier E et Mariat C, 2012. NGAL, biomarqueur de lesion rénale: point d'étape en 2012. Néphrologie & Thérapeutique, 8: 508-515.

Garrido-Urbani S, Jaquet V, Beat A, Imhof et Beat A, 2014. ERO, NADPH oxydases et vascularisation des tumeurs. Médecine/Sciences, 415-451.

Ghedadba N, Hambaba L, Ayachi A, Aberkane M.C, Bousselsela H et Oueld-Mokhtar S.M, 2015. Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti de Noé*. Pharmacognosie, 13: 118-129.

Girard J, 2017. Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose; Implication du co-transporteur sodium-glucose SGLT2 dans le traitement du diabète. Néphrologie & Thérapeutique, 13: 35-41.

Grara N, Boucenna M, Atailia A, Berrebbah H et Djebar M.R, 2012. Stress oxydatif des poussières métalliques du complexe sidérurgique d'Annaba (Nord-Est algérien) chez l'escargot *Helix aspersa*. Copyright, 221-229.

Guemmaz T, Zerargui F, Boumerfeg S, Arrar L, Aouachria S, Khennouf S, Charef N.E et Baghiani A.B, 2018. Anti-hemolytic, Anti-lipid peroxidation, Antioxidant properties and Acute toxicity of *Xanthium strumarium* Leaves Extracts. Annual Research & Review in Biology, 24(3): 1-12.

Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, 2012. Physiologie rénale. Bulletin du Cancer, 99(3): 237-249.

Guilland J.C, Herbeth B et Gisèle L.M, 2007. Les vitamines. Bioformas (formation continue des biologists), 359(38): 50-177.

Guo Q, Zhao B, Shen S, Hou J, Hu J et XinW, 1999. ESR study on the structure-antioxidant activity relationship of tea catechins and their epimers. Biochim. Biophys. Acta, 1427: 13-23.

Gupta D et Kuma M, 2016. Evaluation of *in vitro* antimicrobial potential and GC-MS analysis of *Camellia sinensis* and Terminaliaarjuna. Biotechnology Reports, 1-9.

H

Haleng F.J, Pincemail J, Defraigne J.O, Charlier C et Chapelle J.B, 2007. Le stress oxydant. Med Liege, 628-638.

Halliwell B et Gutteridge J.M.C, 2002. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd edn. Oxford: University Press Inc 105-245.

Heikal T.M, Mossa A.T.H, Marei G.I.K et Abdel Rasoul M.A, 2012. Cyromazine and Chlorpyrifos Induced Renal Toxicity in Rats: The Ameliorating Effects of Green Tea Extract. Environmental & Analytical Toxicology 2(5): 146.

Hogg N, 1998. Free radicals in disease. Semin Reprod Endocrinol, 16: 241-288.

Hu J, Chen Y et Ni D, 2012. Effect of superfine grinding on quality and antioxidant property of fine green tea powders. LWT- Food Science and Technology, 45: 8-12.

Huet M et Fleurentin J, 2013. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements?. Hegel, 3(4): 268-281.

I

Izzedine H, 2018. Néphrotoxicité médicamenteuse. Néphrologie & Thérapeutique, 14(3): 127-134.

J

Jovanovic V, Slobodan V, Hara Y, Steenken S et Michael G.S. Antioxidant potential of theaflavins ,1997. A pulse radiolysis study. J. Am. Chem, 119:5337-5343.

K

Kabamba A, Kyandabike R.K, Mulubwa J-J.M, Kalubandika D.G.M, Kalonda M, Otshudi A.L et Kalala Z.L, 2015. Profil de la variation de l'Albuminémie et de l'Albuminurie chez les diabétiques de type 2 en République Démocratique du Congo. La review médicale de Madagascar, 607-610.

Kaplowitz N et Tsukamoto H, 1996. Oxidative stress and liver disease. Prog Liver Dis, 14: 131-159.

Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J et Singal P.K, 1993. Free radicals and the heart. J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 30: 55-67.

Khan S. G, Katiyar S.K, Agarwal R et Mukhtar H ,1992. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. Cancer Res, 52: 4050-4052.

Khan S.A, Priyamvada S, Arivarasu N.A, Khan S et Yusufi A.N.K, 2007. Influence of Green Tea on enzymes of carbohydrate metabolism, antioxidant defense and plasma membrane in rat tissues. Nutrition, 23: 687-695.

Khan S.A, Priyamvada S, Farooq N, Khan S, Khan Md.W et Yusufi Ahad N.K, 2009. Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Pharmacological Research, 59: 254-262.

Khan S.A, Priyamvada S, Khan W, Khan S, Farooq N et YusufiAhad N.K, 2009. Studies on the protective effect of green tea against cisplatin induced nephrotoxicity, Pharmacological Research, 60: 382-391.

Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Craig G.R, Paul R, Thompson R.H, Robert G.U, Wood C.G et Gill I.S, 2015. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. European Urology, 68: 980-992.

Koechlin-Ramonatxo C, 2006. Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. Nutrition clinique et métabolisme, 165-177.

Kuhlmann M.K, Burkhardt G et Kohler H, 1997. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. Nephrol Dial Transplant,12: 2478-2480.

Kumar S et Pandey A.K, 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. Hindawi the scientific world journal, (ID: 162750): 1-16.

Kumari S.M et Anuradha R, 2015. Effect of Green Tea Extract on Lipid Peroxidation and Antioxidant Activity on Mercuric Chloride Induced Toxicity in Rats, International Journal of Pharmaceutical Sciences, 11: 67-72.

Kursad Y, Kultigin C¸ avus O, Ertan O et Emine Y, 2009. Protective effect of royal jelly and green tea extracts effect against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. Journal of medicinal food, 1136-1142.

L

Lacour B, 2013. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue Françophone des Laboratoires, 451: 25-37.

Lee J.E, Lee B.J, Chung J.O, Kim H.N, Kim E.H, Jung S, Lee H, Lee S.J et Hong Y.S, 2015. Metabolomic unveiling of a diverse range of green tea (*Camellia sinensis*) metabolites dependent on geography. Food Chemistry, 174: 452-459.

Leriverend H, Clere N et Faure S, 2016. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actualités Pharmaceutiques, 55(557): 23-30.

Liao S, Kao Y.H et Hiipakka R.A, 2001. Green tea: biochemical and biological basis for health benefits.Vitam. Horm, 62: 1-94.

Liu C.M, Zheng Y.L, Lu J, Zhang Z.F et Fan S.H, 2010. Quercetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis. Environ Toxicol Pharmacol, 29: 158-166.

Ludwig-Peitsch W.K, 2017. Drebrin in Renal Glomeruli. Adv Exp Med Biol, 1006: 337-345.

M

Ma Y.R, Zhou Y, Huang J, Qin H.Y et Wang X.A, 2018. The urinary excretion of metformin, ceftizoxime and ofloxacin in high serumcreatinine rats: Can creatinine predict renal tubular elimination?. Life Sciences, 196: 110-117.

Mahadevan V, 2019. Anatomy of the kidney and ureter. Surgery (Oxford), 37(7): 359-364.

Mahmood T, Akhtar N et Ali Khan B, 2010. the morphology, characteristics, and medicinal properties of *Camellia sinensis* tea. Journal of Medicinal Plants Research, 2028-2033.

Massaux C, 2012. Polyphénols: des alliés pour la santé. Abeilles, 4: 1-2.

Matos R.C, Vieira C, Morais S, de Lourdes Pereira M et de Jesus J.P, 2009. Nephrotoxicity of CCA-treated wood: A comparative study with As (2)O(5) and CrO(3) on mice. Environmental & Toxicological Pharmacology, 27: 259-263.

McKay D.L et Blumberg J.B, 2002. The role of tea in human health: An update. J Am Coll Nutr. 2: 1-13.

Moinuddin Z and Dhanda R, 2015. Anatomy of the kidney and ureter. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 16(6): 247-252.

Moonen M, Fraipont V, Radermacher L, Masset C, Firre E et Warling X, 2011. L'insuffisance rénale aigue: du concept à la pratique. Néphrologie & Thérapeutique, 7: 172-177.

N

Nathan P, 2009. Le point sur la vitamine C Eviter les carences: Nutrition & Pédiatrie. Santé Intégrative Emission « ASTUCES SANTE », 17: 2-4.

Nicolas J, Vincent L-V et Gilbert D, 2018, Toxicité rénale des produits de contraste non iodé, Néphrologie et Thérapeutique, 1-7.

Nitha et Janardhanan K.K, 2008. Aqueous-ethanolic extract of morel mushroom mycelium Morchella esculenta, protects cisplatin and gentamicin induced nephrotoxicity in mice. Food Chem. Toxicol., 46: 3193-3199.

P

Pedraza-Chaverrí J, Barrera D, Maldonado P.D, Chirino Y.I, Macías-Ruvalcaba N.A, Medina-Campos O.N, Castro L, Salcedo M.I et Hernández-Pando R, 2004. S-allylmercaptocysteine scavenges hydroxyl radical and singlet oxygen *in vitro* and attenuates gentamicininduced oxidative and nitrosative stress and renal damage *in vivo*. BMC. Clin. Pharmacol, 4: 5-18.

Pieme C.A, Tatangmo J.A, Simo G, Biapa Nya P.C, Ama Moor V.J, Moukette B.M, Nzufo F.T, Njinkio Nono B.L et Sobngwi E, 2017. Relatioship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patient with type 2 diabetes. BMC research notes, 10(1): 141.

Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Christopher J.R et Valko M, 2017. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. Trends in Pharmacological Sciences, 592-607.

R

Ramdane S.A, Megateli S, Brahim N, Moussouni S. et Gathal, 2015. Recherche de quelques metaux lourds (aluminium, cuivre, zinc et cadmium) dans le thé vert et le thé noir. Revue agrobiologia, 5(2).

Ramya S et Prasanna G, 2013. Nephroprotective Effect of *Camellia sinensis L*. On Lead Acetate Induced Male Albino Rats. International Journal of Pharm/Tech Research, 5(2): 511-515.

S

Santos-Sànchez N.F, Salas-Coronado R, Villanueva-Canongo C et Hernàndez-Carlos B, 2019. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism.

Schwartz E, 2016. La vitamine C. Université du québec a chicotimi,1-30.

Senguttuvan J, Paulsamy S et Karthika K, 2014. Phytochemical analysis and evaluation of leaf and root parts of the medicinal herb, *Hypochaeris radicata L.* for *in vitro* antioxidant activities. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 4(1): 359-367.

Servais A, 2019. Néphrotoxicité du lithium.Néphrologie et Thérapeutique, 15: 120-126.

Sessa T.A, 2018. Le selenium: un oligoélément indispensable naturothérapeute. Santé intégrative Emission « Astuces sante », 1-2.

Silan C, Uzun O, Comunoğlu N.U, Gokçen S, Bedirhan S et Cengiz M , 2007. Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol. Biol. Pharm. Bull, 30: 79-83.

Sinha M, Manna P et Sil P.C, 2007. Amelioration of galactosamine-induced nephrotoxicity by a protein isolated from the leaves of the herb. *Cajanus indicus L*. BMC. Complement Altern. Med, 7(11): 1-18.

Siti H.N, Kamisah Y et Kamsiah J, 2015. The role of oxidative stress, antioxidant and vascular inflammation in cardiovascular disease. Vscular Pharmacologie, 71: 40-56.

Streck P.A, De Wyse S, Streck E.L, Worm P, Wajner A, Ritter F, Netto C.A, 2000. Preconditioning prevents the inhibition of Na+,K+-ATPase activity after brain ischemia. Neurochem. Res, 25: 971-975.

Svetlana K, Vincent L.V, Gilbert D et Corinne I.B, 2010. Toxicité rénale des medicaments. Néphrologie et Thérapeutique, 58-74.

T

Travacio M et Llesuy S, 1996. Antioxidant enzymes and their modification under oxidative stress conditions. Ciênc-Cult- Säo Paulo, 48: 9-13.

U

Upaganlawar A, Farswan M, Rathod S et Balaraman R, 2006. Modification of biochemical parameters of gentamicin nephrotoxicity by coenzyme Q10 and green tea in rats. Indian J. Exp. Biol, 44(5): 416-418.

V

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M.T, Mazur M et 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.

Vuillaume M, 1987. Reduced oxygen species, mutation, induction, and cancer initiation. Mutat Res, 186: 43-72.

Vuong Q.V, Costas E.S, Nguyen M.H, Golding J.B et Roach P.D, 2011. Isolation of Green Tea Catechins and Their Utilization in the Food Industry. Food Reviews International, 27 (3): 227-247.

W

Walker P.D et Shah S.V, 1988. Evidence Suggesting a Role for Hydroxyl Radical in Gentamicin-induced acute renal failure in Rats. J. Clin. Invest, 81: 334-341.

Weinneb, Besser, Priel et Beatriz, 2008. Self and maternal representations, relatedness patterns, and problem behavior in middle childhood. Personal relationship, 15: 171-189.

X

Xu Y.M, Tao W, Sheng-Dong D, Xu J et Zhongkai, Z, 2015. The anti-obesity effect of green tea polysaccharide, polyphenols and caffeine in rats fed with high-fat diet. Food & Function, 6: 296-303.

Y

Yann G, Caroline R, François A et Leblond B, 2012. Les biomarqueurs d'atteinte rénale, Néphrologie et Thérapeutique, 146-155.

Yi Z, Jin L, Liu J, Wang W, Yu H, Li J , Chen Q et Wang T, 2018. Effect and mechanism of dioscin from Dioscoreaspongiosa on uric acidexcretion in animal model of hyperuricemia.Journal of Ethnopharmacology, 214: 29-36.

Yu Y.J, Chen X.C, Wang Z.D, Liu L.T, Wang Q, Yu Z.L et Ma R, 2020. Excretion characteristics and tissue accumulation of tetrabromobisphenol-A in male rats after sub-chronic inhalation exposure. Environmental Pollution, (ID: 114440): 263.

Z

Zbadi R, Mohti H et Moussaoui F, 2018. Stress oxydatif: évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales. Medecine Therapeutique, 134-141.

Zhang J.G et Lindup W.E, 1993. Role of mitochondria in cisplatin-induced oxidative damage exhibited by rat renal cortical slices. Biochem Pharmacol, 45: 2215-2222.

Effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis*) (Revue systématique)

Membres de Jury:
Présidente: Mme AZZOUZ O.
Examinatrice: Dr BOUHAFS L.
Encadrant: Melle REZZAGUI A.

Présenté par:
BOULAICHE Houssna
BOULCHEFAR Lilia
BOULDJADJ Soumia

Soutenue le : 26 /10/2020

Résumé

La présente étude vise à faire une analyse et une revue systématique de quelques articles consacrés à l'évaluation de l'effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis)*. Durant la recherche bibliographique, quatre bases de données (Google scholar, Science direct, PubMed, Web of science) sont exploitées en utilisant les mots clés suivants : "antioxidant activity of green tea", "nephroprotective effects of green tea" et "protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity". Ainsi, 158 articles sont trouvés dont 9 seulement sont retenus pour l'étude descriptive. Les résultats retirés des différents articles analysés montrent que le thé vert possède une capacité antioxydante élevée grâce à sa richesse en polyphénols (notamment les catéchines). L'analyse a permet également de déduire que le thé vert est capable de réduire le niveau du stress oxydatif rénal et d'améliorer les dommages rénaux toxico-induites, quel que soit la dose ou la nature de l'agent toxique utilisé (Gentamicine, Thioacétamide, Proline, Cyromazine et Chlorpyrifos, Cisplatine, Chlorure mercurique et Plomb). Globalement, l'administration régulière du thé vert augmente significativement l'activité des enzymes antioxydants SOD, CAT et GPx, le taux du glutathion et diminue la peroxydation lipidique dans les différents compartiments rénaux (cortex et médulla). En plus, il améliore la fonction rénale globale altérée, en régulant le taux de certains marqueurs rénaux sanguins (Créatinine, BUN, Urée) et tissulaires (PAL, γGT). A l'échelle histologique, trois études prouvent que le thé vert réduit significativement les altérations rénales induites (la nécrose, l'inflammation et la dégénérescence tissulaire). En se basant sur cette étude, on peut dire que le thé vert représente un agent antioxydant et néphroprotecteur puissant qui peut être utilisé comme complément avec certains médicaments et agents chimiques pour réduire les atteintes rénales toxico-induites.

Mots clés: *Camellia sinensis*, effet antioxydant, effet néphroprotecteur, polyphénols, marqueurs rénaux.

Summary

The present study aims to analysis and perform a systematic review of some studies which investigated the antioxidant and nephroprotective effect of green tea (*Camellia sinensis*). During the bibliographic search, four databases (Google scholar, Science direct, PubMed, Web of science) are exploited using the following keywords: "antioxidant activity of green tea", "nephroprotective effects of green tea" and "protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity ". Thus, 158 articles were found, of which only 9 were retained for the descriptive study. The results obtained from the analyzed articles show that green tea have a high antioxidant capacity and a richness of polyphenols (especially catechins). Also, this analysis makes it possible to deduce that green tea is able to reduce the level of renal oxidative stress and to improve the renal toxic-induced damage, whatever the dose or the nature of the toxic agent (Gentamicin, Thioacetamide, Proline, Cyromazine and Chlorpyrifos, Cisplatin, Mercuric Chloride and Lead). Overall, the regular administration of green tea increases significantly the activity of the antioxidant enzymes (SOD, CAT and GPx), the level of glutathione and decreases lipid peroxidation in the various renal compartments (cortex and medulla). In addition, green tea improves the renal function by regulating the level of hematological (Creatinine, BUN, Urea) and tissular (PAL, γGT) renal markers. Histologically, 3 studies proved that green tea is able to reduce significantly the kidney damage (necrosis, inflammation and tissue degeneration). Based on this study, we can conclude that green tea represents a powerful antioxidant and nephroprotective agent that can be used as a supplement with treatments and chemical agents to reduce the kidney drug-induced damage.

Keywords: *Camellia sinensis*, antioxidant effect, nephroprotective effect, polyphenols, renal markers.

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى إجراء تحليل وصفي لبعض المقالات الخاصة بدراسة الفعالية المضادة للأكسدة وكذا الفعل الوقائي للكلى للشاي الأخضر (*Camellia sinensis*). أثناء البحث الببليوغرافي، تم استغلال أربع قواعد للبيانات (Google scholar ، Science Direct، PubMed، Web of science) باستخدام الكلمات المفتاحية التالية : "antioxidant activity of green tea" "nephroprotective effects of green tea" , "protective effects of *Camellia sinensis* and nephrotoxicity"، حيث تحصلنا على 158 مقالة، احتفظنا منها بـ 9 فقط للدراسة الوصفية. أظهرت النتائج المتحصل عليها من مختلف المقالات التي تم تحليلها ان الشاي الأخضر لديه فعالية مضادة للأكسدة عالية لغناه بالبوليفينولات (خاصة Catéchines). بالإضافة الى ذلك، فقد اظهرت هذه الدراسة أن الشاي الأخضر قادر أيضا على تقليل مستوى الإجهاد التأكسدي الكلوي وتحسين الضرر الكلوي الناجم عن السموم، بغض النظر عن الجرعة أو طبيعة العامل السمي المستخدم (الجنتاميسين ، ثيوأسيتاميد ، برولين ، سيرومازين وكلوربيريفوس ، سيسبلاتين ، كلوريد الزئبق والرصاص). بشكل عام ، يؤدي تناول الشاي الأخضر بانتظام إلى زيادة نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة SOD و CAT و GPx ، ومستوى الجلوتاثيون (GSH)، ويقلل من أكسدة الدهون في الأجزاء الكلوية المختلفة (القشرة والنخاع). من جهة اخرى، يقوم الشاي الأخضر أيضا على تحسين الوظائف الكلوية المتضررة من خلال تنظيم مستوى بعض المؤشرات الكلوية الدموية (الكرياتينين ، BUN ، اليوريا) و النسيجية (PAL، γGT). اما بالنسبة للبنية النسيجية، فلقد أظهرت 3مقالات من الابحاث المدروسة أن الشاي الأخضر قادر على الحد بشكل كبير من التلف النسيجي الكلوي (النخر، الالتهاب، وتنكس الأنسجة). نهاية و بناءً على هذه الدراسة، فإنه يمكننا القول أن الشاي الأخضر يعتبر من بين أحد مضادات الأكسدة القوية و الواقية للكلى، وبالتالي يمكن استخدامه كمكمل الى جانب بعض الادوية و المواد الكيميائية لتقليل التلف الكلوي الناجم عن هذه المواد السامة.

الكلمات المفتاحية: *Camellia sinensis* ، الفعالية المضادة للأكسدة ، الفعالية الوقائية للكلى ، البوليفينولات ، المؤشرات الكلوية.