

## ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du  
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**l'effet néphroprotecteur de l'extrait méthanolique du  
*Lepidium sativum* sur un modèle expérimental de  
néphrotoxicité induite par le paracétamol  
chez les souris *Swiss albinos***

Présenté par : HALAIMIA Ghada Kamilia

HADJERES Sabiha

Soutenu le : 06 / 07 / 2023

**Devant le jury composé de:**

- |                                     |       |      |
|-------------------------------------|-------|------|
| - Président : Mme. HANI FATMA AMIRA | M.A.C | ENSV |
| - Promoteur : Mr. ZAOUANI MOHAMED   | M.A.C | ENSV |
| - Examineur : Mme. ZENAD OUAHIBA    | M.C.B | ENSV |

Année universitaire : 2022/2023

## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée Mlle HALAIMIA Ghada Kamilia, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire

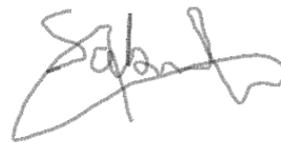
Signature :

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned below the 'Signature :' label.

## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée Mlle HADJERES Sabiha, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée .En conséquence, je m'engage a citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sabiha', written in a cursive style.



## ***Remerciements***

Nos remerciements vont avant tout à Dieu le tout puissant pour la santé, la volonté, le courage et la patience qu'il nous a donné pour pouvoir arriver à ce niveau et réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements

A notre promoteur **Mr ZAOUANI M.** pour son encouragement

et ses précieux conseils, surtout pour sa patience

et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire. Du plus profond de notre cœur nous tenons à vous remercier monsieur.

A notre présidente **Mme HANI F A.** qui nous a fait l'honneur

de bien vouloir accepter de présider

ce mémoire, qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre

déférence et de notre profonde gratitude.

A **Mme ZENAD O.** on vous remercie d'avoir accepté d'examiner

ce travail et d'avoir bien voulu consacrer du temps et de l'attention à notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à **Mr KADDOUR R.** pour nous avoir accueilli au

sein de son laboratoire et de nous avoir fait profiter de ses compétences.

Nos remerciements **Mme HADJRABIA S.** et **Mme AINOUZ** pour leurs aides précieuses.

Enfin on ne pourrait terminer ces remerciements sans une pensée à

tous ceux qui nous ont enseigné tout au long de notre vie, qui

doivent voir dans ce travail le fruit d'un savoir bien acquis.

# ***DÉDICACES***

## **Je dédie ce projet**

### **A mes très chers parents et ma famille**

Pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute

l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Que Dieu leur accorde santé, bonheur, prospérité et longue vie.

### **A mes chers amis**

Pour avoir répondu présents dans les moments difficiles.

### **A ma chère binôme**

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension.

**Ghada Kamilia**

## **DÉDICACES**

*Je dédie ce modeste de travail à :*

*A ma chère mère Zama*

*Quoi que je fasse ou que je dis , je ne saura point te remercier ,comme il se doit . . Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse attendre mon but, et de vos prières pour moi.*

*A mon cher père Moussa*

*L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.*

*A mes chers frères*

*Abd El Hamid et Mohamed*

*A mes chères sœurs*

*Assai et waffa*

*A mon grand père Khalifa et ma grand-mère kheira*

*A mes tantes*

*Khiera , Nassira ,Halima, Fatima ,alia*

*A mon oncle Mohamed et yahyai et ses enfants*

*A ma chère binôme*

*Pour sa entente et sa sympathie*

*A mes meilleure amies qui m'ont toujours ouvert les portes de l'espoir:*

*Aicha, Ikram , Fatima ,Inès , oumaima , Lynda*

*A toute ma famille Hadjeres et Madoui*

*A tous ceux qui ont pris place dans mon cœur Et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin .*

**SABIHA**

# Sommaire

## Introduction

## Partie bibliographique

### ❖ Chapitre I : Anatomie rénale et néphrotoxicité

#### I. Anatomie rénale :

- L'appareil urinaire : .....03
- Les reins: .....03

#### I. 1. Les voies urinaires : .....03

##### I.1.1. Les calices : .....03

##### I.1.2. Le bassinet : .....04

##### I.1.3. Les uretères : .....04

##### I.1.4. La vessie : .....04

##### I.1.5. L'urètre : .....04

#### I.2. Structure macroscopique

##### I.2.1. Anatomie externe du rein : .....05

##### I.2.2. Anatomie interne du rein : .....06

#### I.3. Vascularisation rénale .....07-08

#### I.4 .Structure microscopique :

##### I.4.1. Le néphron : .....08

##### I.4.2. Le corpuscule rénal : .....10

##### I.4.3. Le système tubulaire .....11

##### I.4.4. L'appareil juxta-glomérulaire .....14

##### I.4.5. Fonctions du néphron : .....15

##### I.4.6. Fonctions des reins .....15

##### I.4.7. Fonction endocrine du rein : .....16

## **II. Néphrotoxicité :**

<b>II.1. Définition de la néphrotoxicité :</b> .....	<b>18</b>
<b>II.2. La néphrotoxicité médicamenteuse :</b> .....	<b>18</b>
<b>II.3. Le paracétamol :</b> .....	<b>19</b>
<b>II.4. Toxicité rénale du paracétamol :</b> .....	<b>20</b>

## **❖ Chapitre II : Lepidium sativum :**

<b>1. Présentation de la plante Lepidium sativum :</b> .....	<b>21</b>
<b>2. Synonymes :</b> .....	<b>21</b>
<b>3. Noms communs.....</b>	<b>21</b>
<b>4. Taxonomie :</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Répartition géographique :</b> .....	<b>22</b>
<b>6. Description botanique.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Composition Chimiques :</b> .....	<b>24</b>
<b>8. Les métabolites secondaires (les principes active ) :</b> .....	<b>24</b>
<b>8.1 Définition des métabolites secondaires :</b> .....	<b>24</b>
<b>8.2 Rôle biologique des métabolites secondaires :</b> .....	<b>25</b>
<b>8.3 Classification des métabolites secondaires :</b> .....	<b>25</b>
<b>8.3.1. Les alcaloïdes :</b> .....	<b>25</b>
<b>8.3.2. Les terpènes :</b> .....	<b>25</b>
<b>8.3.3. Les polyphénols :</b> .....	<b>25</b>
<b>9. Place de Lepidium sativum dans la phytothérapie :</b>	
<b>9.1. Utilisation traditionnelle :</b> .....	<b>26</b>
<b>9.2. Activités pharmacologique :</b> .....	<b>26</b>

## **Partie Expérimentale**

### **❖ Chapitre I : Matériels et méthodes**

#### **1. Matériels :**

<b>1.1. Matériel non biologique :</b>	<b>28</b>
<b>1.2. Réactifs et colorants</b>	<b>29</b>
<b>1.2.1. Réactifs</b>	<b>29</b>
<b>1.2.2. Colorants</b>	<b>29</b>
<b>1.3. Matériel biologique</b>	<b>29</b>
<b>1.3.1. Animaux</b>	<b>29</b>
<b>1.3.2. Matériel végétal</b>	<b>30</b>
<b>2. Méthodes</b>	
<b>2.1. Extraction par macération au méthanol :</b>	<b>31</b>
<b>2.2. Détermination du rendement</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Etude de la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique du cresson alénois</b>	<b>33</b>
<b>2.4. Modèle expérimental</b>	
<b>2.4.1. Répartition et traitement des souris</b>	<b>34</b>
<b>2.4.2. Etude histologique :</b>	<b>36</b>
<b>Démarche expérimentale</b>	<b>43</b>

### **❖ Chapitre II : Résultats et discussion**

#### **1. Résultats:**

<b>1.1. Rendement de l'extraction:</b>	<b>44</b>
<b>1.2. La non toxicité de l'extrait méthanolique du cresson alénois :</b>	<b>44</b>
<b>1.3. Amélioration de l'architecture histologique rénale chez les souris traitées par l'extrait méthanolique</b>	<b>48</b>
<b>2. Discussion Générale :</b>	<b>56</b>

## **Conclusion**

## Listes des figures :

<b>Figure 1:</b> Anatomie générale du système urinaire.....	05
<b>Figure 2 :</b> coupe sagittal d'un rein.....	07
<b>Figure 3:</b> Schéma de la vascularisation rénale.....	08
<b>Figure 4:</b> Représentation schématique d'un néphron .....	09
<b>Figure 5:</b> Représentation schématique d'un glomérule.....	10
<b>Figure 6 :</b> Le système tubulaire (ressources unisiel) .....	12
<b>Figure 7 :</b> Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal.....	15
<b>Figure 8 :</b> Les différentes fonctions du rein .....	17
<b>Figure 9 :</b> Carte géographique situant de <i>Lepidium sativum</i> (Présence de plante).....	23
<b>Figure 10:</b> Le cresson alénois, morphologie (a), aspect des fleurs (b), et aspect des graines (c) .....	23
<b>Figure 11 :</b> Photo prise des cages de souris.( l'étude de la toxicité aiguë) .....	29
<b>Figure 12 :</b> photo prise des cages de souris.(du modèle expérimental) .....	30
<b>Figure 13 :</b> Graines et poudre du cresson alénois. ....	30
<b>Figure 14 :</b> Étape de l'évaporation du méthanol. (a), l'évaporateur rotatif ; (b), le concentré du cresson obtenu après évaporation du méthanol. ....	31
<b>Figure 15 :</b> Étape de lyophilisation. (a), lyophilisateur utilisé. (b), poudre obtenue après lyophilisation. ....	32
<b>Figure 16 :</b> l'EM utilisé .....	33
<b>Figure 17 :</b> la mesure des souris.....	33
<b>Figure 18 :</b> Préparation de l'extrait à injecter. ....	33
<b>Figure 19 :</b> Injection de l'extrait à 2000 mg/kg par gavage.(4.4ml) .....	33
<b>Figure 20 :</b> Plan expérimental de la thérapie utilisant le cresson alénois. ....	34

<b>Figure 21:</b> dépouillement de l'animal (photo personnelle) .....	35
<b>Figure 22 :</b> Ouverture de la cavité abdominale et éviscération (photo personnelle) .....	36
<b>Figure 23 :</b> La déshydratation et l'éclaircissement.....	38
<b>Figure 24 :</b> inclusion (photo personnelle) .....	38
<b>Figure 25 :</b> congélateur.....	39
<b>Figure 26 :</b> le microtome utilisé .....	40
<b>Figure 27 :</b> blocs en paraffine.....	40
<b>Figure 28 :</b> coloration Hématéine-Eosine (photo personnelle) .....	41
<b>Figure 29 :</b> montage (photo personnelle) .....	42
<b>Figure 30 :</b> lames prêtes à la lecture (photo personnelle) .....	42
<b>Figure 31 :</b> Micrographies représentatives ( x10) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin) .....	45
<b>Figure 32 :</b> Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin) .....	45
<b>Figure 33 :</b> Micrographies représentatives ( x10) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique.....	46
<b>Figure 34 :</b> Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique.....	46
<b>Figure 35 :</b> Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique.....	47
<b>Figure 36 :</b> Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique.....	47
<b>Figure 37 :</b> Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôle (témoin).....	48
<b>Figure 38 :</b> Micrographie représentative (x100) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin).....	49
<b>Figure 39 :</b> Micrographie représentative (x10) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol .....	49

<b>Figure 40</b> : Micrographie représentative (x40) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol.....	50
<b>Figure 41</b> : Micrographie représentative (x100) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol.....	50
<b>Figure 42</b> : Micrographie représentative (x10) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracétamol.....	51
<b>Figure 43</b> : Micrographie représentative (x40) une section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracetamol.....	51
<b>Figure 44</b> : Micrographie représentative (x100) une section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracetamol.....	52
<b>Figure 45</b> : graphe montre la viabilité des cellules du tissu rénale des souris du modèle expérimentale. ....	52
<b>Figure 46</b> : graphe montre la degré de dégénérescence nécrotique des cellules du tissu rénale des souris de l'expérience. ....	53

## Listes des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Principaux médicaments néphrotique .....	19
<b>Tableau 2:</b> Noms communs du cresson alénois .....	21
<b>Tableau 3 :</b> Taxonomie de <i>Lepidium sativum</i> .....	22
<b>Tableau 4 :</b> Valeur nutritive du cresson alénois.....	24
<b>Tableau 5 :</b> Rendement de l'extraction.....	44
<b>Tableau 6 :</b> Le changement du poids des souris traité avec l'EM en gramme.....	44

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>PEB</b>	Poids de l'Extrait Brut
<b>PMV</b>	Poids de Matière Végétale
<b>APAP</b>	Paracétamol ( N-acétyl-para-aminophénol )
<b>EM</b>	Extrait Méthanolique du cresson alénois
<b>OCDE</b>	Organisation de coopération et de développement économiques
<b>FG</b>	filtration glomérulaire
<b>IRA</b>	insuffisance rénale aiguë
<b>TCP</b>	Le tubule contourné proximal
<b>TCD</b>	Le tubule contourné distal
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>CRND</b>	Centre de recherche nucléaire de draria
<b>LSEE</b>	l'extrait éthanoïque de Lepidium sativum
<b>ARAI</b>	les anti-récepteurs de l'angiotensine II
<b>IEC</b>	l'enzyme de conversion

# Introduction

---

### **Introduction :**

Les reins assurent trois groupes de fonctions: une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol. (Lacour.B. ,2013) Les maladies du rein représentent un problème de santé majeur dans le monde entier. De nos jours, leur prévalence est liée aux divers produits chimiques toxiques, médicaments, ainsi qu'aux virus suite à l'ingestion ou infection.

Le rein est un organe particulièrement sensible à la toxicité des médicaments circulant dans l'organisme car un bon nombre de ceux-ci sont éliminés par voie rénale, soit par filtration glomérulaire (FG), soit par sécrétion tubulaire proximale. Il reçoit chaque minute 25 % du débit cardiaque dans un réseau capillaire qui représente une très importante surface endothéliale. De plus, l'existence d'un gradient osmotique corticomédullaire favorise l'accumulation interstitielle de toxiques au niveau de la papille et de la médullaire. Enfin , le rôle fondamental du tubule rénal dans la réabsorption des solutés, l'expose à une concentration particulièrement élevée de médicament dans la lumière tubulaire mais aussi dans la cellule tubulaire. Le diagnostic de toxicité rénale d'un médicament est le plus souvent posé devant une altération aiguë de la filtration glomérulaire. La néphrotoxicité d'un médicament peut se présenter cliniquement de multiples façons .La plus classique est l'IRA (insuffisance rénale aiguë), définie par l'altération aiguë de la fonction rénale secondaire à l'administration d'un (ou de plusieurs) médicament(s).,(S. Karie-Guigues, *et al.* 2009 )

Le paracétamol est l'une des origines d'une atteinte rénale. Il est un médicament cliniquement important en vente libre , couramment utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. Pour des fins thérapeutiques, l'APAP est considéré comme un médicament sans danger. Cependant une surdose d'APAP peut entraîner une hépatotoxicité grave, une néphrotoxicité et même la mort chez les animaux de laboratoire et les humains. (Lazerow *et al.*, 2005; Olaleye *et al.*, 2006)

Notre étude a été entreprise dans le cadre d'une approche phyto-préventive chez les souris Swiss *albinos* femelles intoxiquées par le Paracétamol.

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies. (Sanago, 2006)

Quelles que soient les parties et les formes sous lesquelles elles sont utilisées, les plantes sont extrêmement riches, elles contiennent de structures chimiques complexes. Le métabolisme des plantes contient de milliers de différents constituants dont l'effet thérapeutique n'est évidemment pas lié à tous les composés, de même pour ce qui est d'effet nocif ou toxique. (Ahmed *et al*, 2004).

Le cresson alénois (*Lepidium sativum*) de la famille des Brassicaceae est utilisé comme aliment et agent thérapeutique dans la médecine traditionnelle pour traiter les troubles liés à la santé. Les propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, immunomodulatrices, hépatoprotectrices, antihypertenseuses, antiasthmatiques, et hypoglycémiques sont trouvées dans diverses parties de la plante. (Saeid Vazifeh. *et al*, 2022). Ainsi que de nombreux autres effets favorables à la santé des animaux ainsi qu'à celle de l'être humain. Nous avons dans ce sens, ciblé cette plante dans notre stratégie préventive pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et néphro-protecteurs.

Notre étude vise à mettre en évidence le potentiel effet néphro-protecteur du cresson alénois sur un modèle expérimental de néphrotoxicité.

Notre travail a donc porté sur les points suivants :

- La préparation de l'extrait méthanolique du cresson alénois.
- Le développement du modèle expérimental de néphro-toxicité induite par le paracétamol chez les souris Swiss *albinos* femelles.
- L'étude histologique des sections rénales en vue du suivi de la toxicité du paracétamol ainsi qu'à l'évaluation de l'effet bénéfique du cresson alénois sur les reins.

# Partie Bibliographique

---

# Chapitre I

## Anatomie rénale et néphrotoxicité

---

## Chapitre I

### Anatomie rénale et néphrotoxicité

#### I. Anatomie rénale :

- **L'appareil urinaire :**

L'appareil urinaire est un ensemble d'organes composé de deux reins, deux uretères, une vessie et un urètre. Il assure l'épuration du sang ainsi que la production et l'élimination de l'urine (Jana Vaskovic 2020).

- **Les reins:**

Les reins sont au nombre de deux, un droit et un gauche de couleur brun-rouge . Ils sont en forme de haricot. Chacun des 2 reins pèse entre 130 à 150 grammes et mesure environ 10\_12 cm de long, 5\_7cm de large et 3\_4 cm d'épaisseur (Zia M., Raman D. 2015). Les deux reins sont rétropéritonéaux, reliés à la paroi postérieure de l'abdomen par du tissu adipeux et fibreux (Brooker, 2001). Le rein gauche est en général plus volumineux que le rein droit, il pèse 10 g de plus que le rein droit (Boubchir, 2002). Le rein droit est plus bas que le gauche, poussé vers le bas par le foie (Vishy M 2019)

#### I. 1. Les voies urinaires :

Les voies urinaires sont constituées par l'ensemble des conduits que l'urine traverse depuis les reins jusqu'au milieu extérieur. Il comprend donc : les calices, le bassinet, les uretères, la vessie et, L'urètre (Lacombe 2015).

##### I.1.1. Les calices :

Le tube qui termine chaque néphron, appelé tube collecteur, s'abouche au centre du rein sur une zone saillante appelée pyramide de Malpighi. Il existe de 6 à 10 pyramides. Le sommet de chaque pyramide est coiffé par le début de la voie excrétrice qui s'insère à son pourtour et forme le petit calice, tube creux recueillant l'urine émise par la pyramide.

Les petits calices s'unissent entre eux et forment des tubes plus larges, les grands calices. Il existe en général trois grands calices dans chaque rein, un supérieur, un moyen, et un inférieur (Lacombe, 2006).

**I.1.2. Le bassinnet :**

Situé au milieu du bord interne de chaque rein (Sherwood 2012), Il est formé de calices mineurs et majeurs qui reçoivent l'urine et permettent son acheminement vers la vessie via l'uretère (Matar J. 2014).

Le bassinnet résulte de l'union des grands calices. Il constitue au niveau de chaque rein un réservoir qui collecte l'urine sécrétée par le rein et la déverse dans l'uretère. Le bassinnet est un organe contractile ; les contractions aident à la progression de l'urine dans les voies urinaires (Lacombe, 2006).

**I.1.3. Les uretères :**

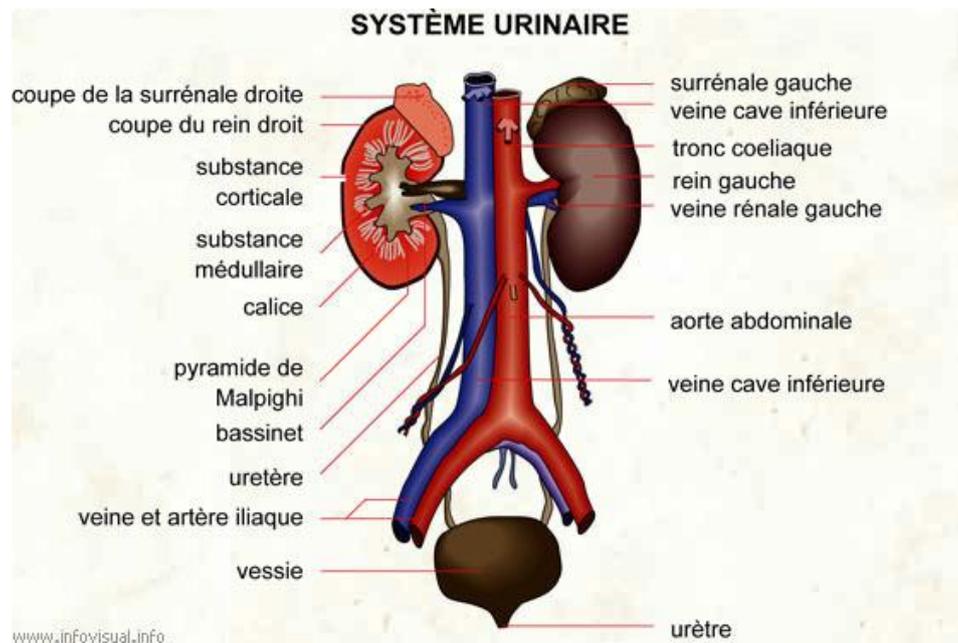
Les uretères sont au nombre de deux, un à droite et un à gauche (Chartier, 2002). Ces tuyaux mesurent 30 cm de long et 2,5 mm de diamètre (Olmer, 2007). Chaque uretère descend derrière le péritoine, du hile rénal jusqu'à la paroi postérieure de la vessie, ou il entre obliquement. L'extrémité supérieure de chaque urètre est prolongement du pelvis rénal. Les uretères sont essentiellement des conduits qui transportent l'urine des reins à la vessie (Marieb Eliane N. 2008).

**I.1.4. La vessie :**

Est un réservoir musculo-membraneux dans lequel s'accumule l'urine entre deux mictions. Elle se situe entre les uretères et l'urètre la contraction de la vessie cause l'évacuation de l'urine vers l'extérieur par un autre conduit, l'urètre (Sherwood 2012). Lorsqu'elle est vide, la vessie est aplatie de haut en bas. Lorsqu'elle est pleine, elle devient ovoïde à grosse extrémité postérieure et inférieure (Lacombe, 2006).

**I.1.5. L'urètre :**

L'urètre est le conduit qui achemine l'urine de la vessie vers l'extérieur, son aspect est différent dans les deux sexes (Lacombe M. 2005). L'urètre masculin mesure environ 16cm, son trajet comporte différentes portions ; l'urètre prostatique, l'urètre périnéale et l'urètre spongieux (au niveau de la verge). Il se termine au niveau du gland par un orifice : le méat urétral. L'urètre féminin mesure trois cm. (Ramé & Théron, 2009). Fait suite au col de la vessie, c'est un court canal oblique en bas et en avant, parallèle au vagin. Il se termine par un méat au niveau de la vulve (Karim K., Benzaghadi H. 2015)



**Figure 1:** Anatomie générale du système urinaire ([Le dictionnaire VISUEL](#))

## I.2. Structure macroscopique

### I.2.1. Anatomie externe du rein :

Le rein est protégé par 3 couches tissulaires de l'extérieur vers l'intérieur :

#### A. Le fascia rénal :

Couche externe, membrane fibreuse qui enveloppe à la fois le rein et la glande surrénale ([Manuelle, 2008](#)). C'est un tissu conjonctif dense, et très riche en fibres de collagène qui constitue une sorte de gaine. Le fascia rénal permet de fixer les reins aux organes adjacents de la cavité abdominale ([Clémentine H. 2015](#)).

#### B. La capsule adipeuse :

Couche moyenne, moue qui est constituée de graisse de réserve qui entoure le rein et la glande surrénale. Elle forme ce qui est appelé la loge rénale. Elle maintient le rein en place ([Bommas-Ebert et al., 2008](#)).

#### C. La capsule rénale (fibreuse) :

Couche interne, qui tapisse la face superficielle du rein, C'est une condensation de tissu conjonctif qui entoure le parenchyme rénal ([Clémentine H. 2015](#)). Elle est unie au rein par des tractus conjonctifs qui s'introduisent à l'intérieur de l'organe ([Mellal, 2010](#))

## I.2.2. Anatomie interne du rein

Lorsque l'on pratique une coupe frontale du rein, on constate que cet organe est pourvu de trois régions distinctes :

### A. Cortex rénal :

La partie la plus superficielle du rein est sombre, de consistance granuleuse et richement vascularisée, c'est la zone corticale (ou cortex rénal). Il est le plus souvent de couleur rouge sombre, sauf chez le chat chez qui il peut être physiologiquement plus clair que la médulla ( [R. E. Bulger, et al, 1979](#)). Coiffe la base des pyramides de Malpighi et s'insinue entre les pyramides constituant les Colonnes de Bertin. Le cortex contient des glomérules, le tube contourné proximal et le tube contourné distal ([Gardner et al, 1993](#)). Son épaisseur moyenne chez l'adulte est de l'ordre de 12 mm ; il est riche en corpuscules de Malpighi ou glomérules (Fig. 2) ([Fourcade et al., 2014](#)).

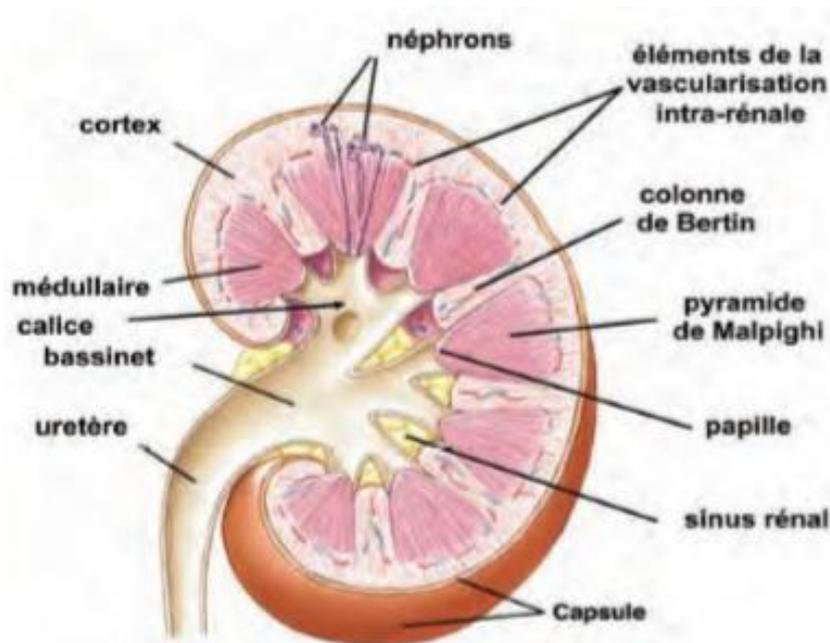
### B. La médulla rénale :

Une zone profonde, brun rougeâtre ([Tortora & Derrickson, 2007](#)). La médullaire rénale est composée de masses triangulaires de tissus appelées pyramides rénales. Leurs bases sont dirigées vers la surface convexe du rein et les apex de plusieurs de ces pyramides s'ouvrent ensemble en une papille rénale qui porte les ouvertures des canaux collecteurs. La papille rénale se projette dans un calice mineur ([Zia M., Raman D. 2015](#)). Elle abrite certains néphrons dits profonds et est le siège de plusieurs segments tubulaires (canal collecteur, anse de Henlé) (Fig. 2) ([Fourcade et al., 2014](#)).

### C. Le sinus rénal :

Le sinus du rein est un espace anatomique particulier par sa situation et les éléments très divers qui le composent. Il entre en rapport direct avec le parenchyme rénal et la voie excrétrice et se trouve en continuité avec le rétropéritoine ([Hélénon O.et al. 2000](#)). Correspond à une cavité comblée par du tissu adipeux et renfermant des éléments constitutifs des voies urinaires hautes (les calices et le bassinnet) ([Tortora & Derrickson ,2007](#)) . Cette cavité contient les ramifications du pédicule rénal et la voie excrétrice supérieure intrarénale ou intrasinusale. Ses parois sont constituées de parenchyme rénal. Elles sont irrégulières et faites de saillies coniques, les papilles rénales. Entre les papilles, le parenchyme forme des bourrelets appelés colonnes rénales recouvertes par la capsule. Il existe des papilles

régulièrement coniques, les papilles simples, et d'autres résultant de la réunion de plusieurs papilles simples (de deux à quatre) : les papilles composées. (HenryN.,SèbeP 2008)



**Figure 2** : coupe sagittale d'un rein (Lacour, 2013)

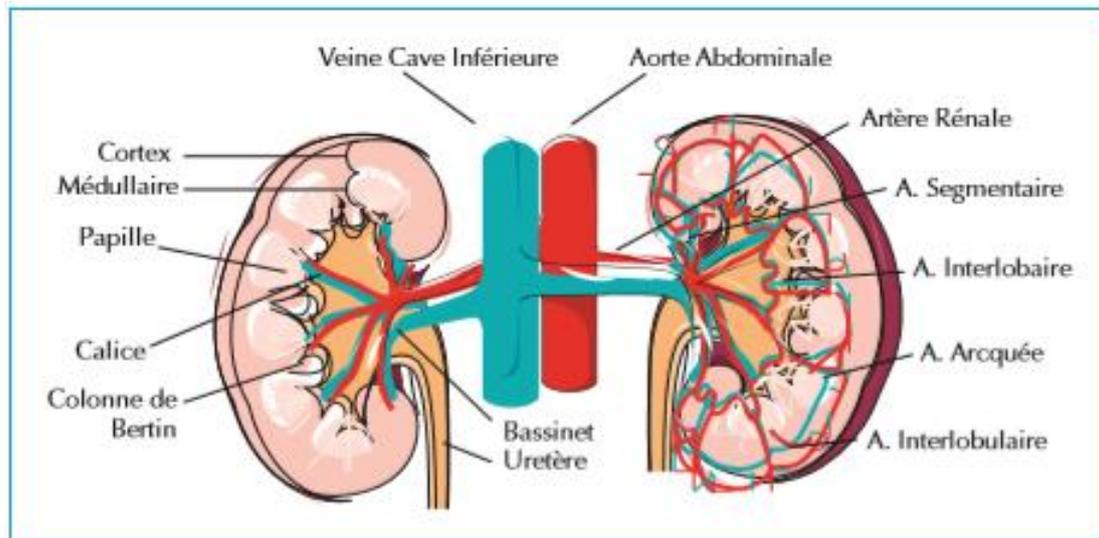
### I.3. Vascularisation rénale

Le rein reçoit environ 1100 ml de sang par minute (soit approximativement 19 % du débit sanguin systémique). Il est extrêmement vascularisé. La vascularisation rénale a deux rôles à la fois un nutritif et l'autre fonctionnel (Manuelle, 2008).

La vascularisation du rein est de type terminal. Elle est assurée par l'artère rénale et la veine rénale (Henry N., Sébe P.,2008). Elle comprend un réseau microvasculaire avec système porte artériel (ou un double segment artériolaire et capillaire) en série ; une artériole dite afférente, de l'artères radio-corticales et une artériole dite efférente de la confluence des capillaires glomérulaires (Fig 3) (Fourcade *et al.*, 2014).

A l'intérieur du sinus rénal, l'artère donne naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires, qui sont des branches pénètrent dans la médulla et passent entre les pyramides, puis se divisent pour suivre un trajet en forme d'arc (arciforme) entre le cortex et la médulla, ou le nom d'artères arquées. (Fig 3) (Nguyen *et al.*, 2008).

Près de la jonction interlobaire, quelques artérioles efférentes donnent naissance à des vaisseaux à disposition verticale, «les vasa recta » (vaisseaux droits), qui descendent dans la médulla, le long des canaux médullaires et système tubulaire. Certains vasa recta naissent de l'artère arciforme et se jettent directement dans la veine arciforme (Stevens & Lowe, 1997). Le système veineux est satellite du réseau artériel.(Gueutin V, et al 2012)

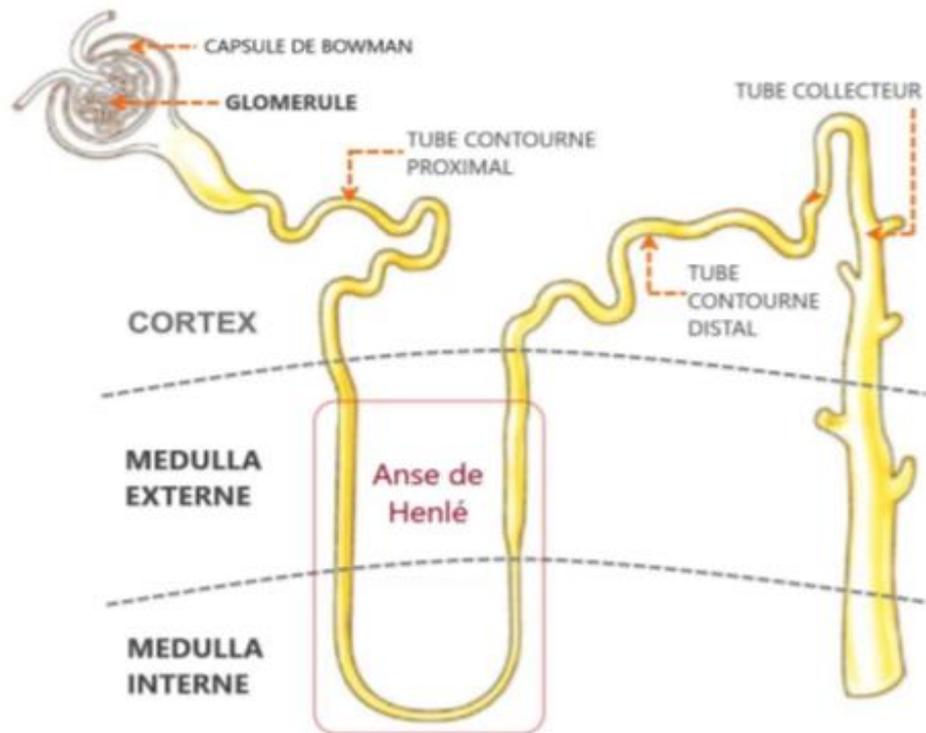


**Figure 3:**Schéma de la vascularisation rénale (Gueutin 2012)

#### I.4 .Structure microscopique :

##### I.4.1. Le néphron :

L'étude histologique du cortex et de la médulla révèle l'existence d'un tissu fonctionnel appelé parenchyme rénal. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques (environ 1 million par rein) portant le nom de néphrons, qui sont entourés par du tissu conjonctif, au sein desquels les urines sont élaborées (Sherwood, 2006). Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein (Godin-ribuot D. 2011). Chaque néphron est formé par des structures hautement différenciées qui assurent 3 processus fondamentaux : filtration, réabsorption et sécrétion (Kévin D. 2013). Il comprend un corpuscule de Malpighi, un tube contourné proximal, une anse de Henlé avec ses branches descendantes et ascendantes, un tube contourné distale et un tube collecteur (Chalamet M. J. 2015).



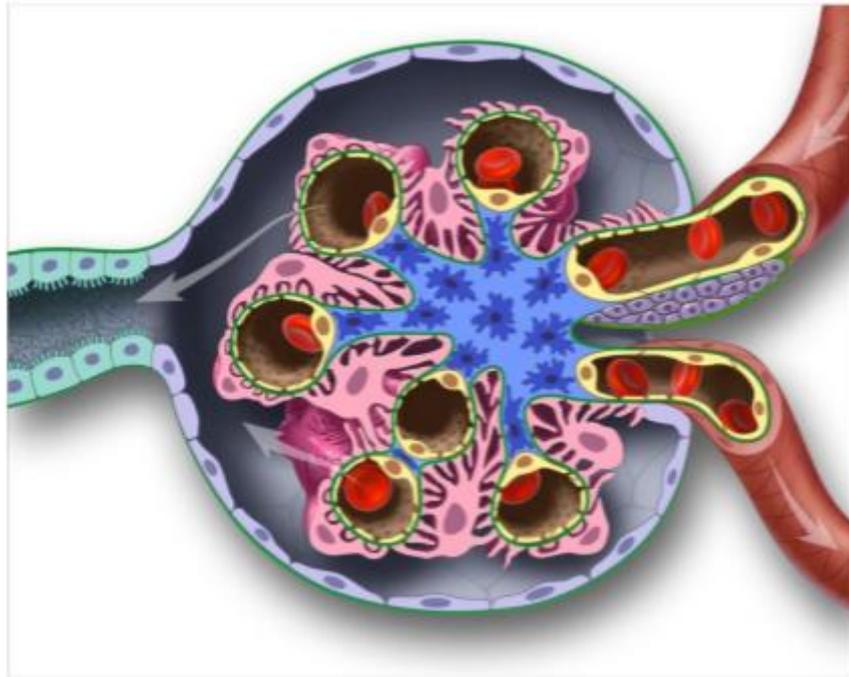
**Figure 4:** Représentation schématique d'un néphron (D. Eugenio-Pérez, *et al.* 2016)

#### I.4.2. Le corpuscule rénal :

Le corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi est situé dans la zone corticale du rein. Chacun des corpuscules se présente sous la forme d'une petite vésicule sphérique formée d'une capsule glomérulaire appelée capsule de Bowman et d'un glomérule. Entre les deux parois se trouve la chambre glomérulaire (ou espace de Bowman) contenant l'urine primitive (ultrafiltrats) (Godin-ribuot D. 2011).

##### A. Le glomérule rénal :

Le glomérule est la partie la plus proximale du néphron. Il est composé de capillaires glomérulaires, du mésangium et de la capsule de Bowman. La première étape de la formation des urines est la filtration du sang par le glomérule. Il est un peloton de capillaires d'où sort par filtration une partie de l'eau et des substances dissoutes contenues dans le sang qui y circulent (Fig 5) (Sherwood, 2006). L'artériole afférente se divise en un réseau capillaire glomérulaire dense fenestrés assemblés en pelote, enroulé autour d'une tige mésangiale. Ce réseau capillaire, qui conflue pour donner l'artériole efférente qui sort du glomérule. Cette pelote de capillaires est enchâssée au sein de la capsule de Bowman, qui délimite l'espace urinaire par une unique couche cellulaire d'épithélium pariétal. (Guénard *et al.*, 2001).



**Figure 5:** Représentation schématique d'un glomérule

Podocytes en rose ; membrane basale glomérulaire en vert ; cellules endothéliales en jaune ; mésangium en bleu ; cellules épithéliales pariétales en violet ; Les artérioles sont en rouge à droite de l'image. Le tubule proximal est en turquoise sur la gauche. ([Educational Resources, College of Veterinary Medicine, University of Georgia](#))

### **B. La capsule de Bowman :**

Elle est évasée et en forme de coupe ; elle enveloppe complètement le glomérule ([N. Marieb, 2008](#)). La capsule de Bowman est formée de deux feuillets séparés par une cavité appelée espace de Bowman ou chambre de filtration ([Manuelle, 2008](#)). Ces deux couches qui séparent le sang du filtrat glomérulaire sont ; l'endothélium des capillaires et l'épithélium spécialisé de la capsule qui est formé de podocytes recouvrant les capillaires glomérulaires ([Ganong, 2003](#)).

### **I.4.3. Le système tubulaire**

Le système tubulaire est une succession de tubes qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Ce système est divisé en plusieurs parties (Figure 06) constituées sur la base de différents histologique et fonctionnelles ([Henri-Gabriel Dupuy, 2009](#)).

Le tubule rénal s'étend de la capsule de Bowman jusqu'à sa jonction avec un canal collecteur. Chez l'homme sa longueur peut atteindre 55 mm ; il est bordé par une seule couche de cellules épithéliales. Sa première fonction est la réabsorption sélective d'eau, d'ions inorganiques et d'autres molécules à partir du filtrat glomérulaire. Le tubule rénal de forme très contournée, comprend quatre zones distinctes, chacune d'elles jouant un rôle différent dans la fonction tubulaire (Wheater *et al.*, 2001) : un tubule rénal contourné proximal, au contact du corpuscule rénal, puis des tubules rénaux droits descendant et ascendant qui constituent l'anse du néphron (ou anse de Henlé), et enfin un tubule contourné distal qui se jette dans un tubule collecteur (fig6). Les tubules collecteurs sont raccordés à plusieurs néphrons et donnent aux pyramides leur aspect strié. Ils s'abouchent dans l'aire criblée des papilles. (HenryN.,SèbeP 2008)

#### **A. Le tubule contourné proximal (TCP)**

Le tube contourné proximal est le siège de la réabsorption des molécules de bas poids moléculaire et d'une partie des électrolytes (Mathon L.,O.,L. 2016). Est un tube pelotonné mesurant approximativement 14 mm de long dont les circonvolutions, coupées selon des axes aléatoires, constituent la plus grande partie du parenchyme cortical rénal. Environ 65% du filtrat glomérulaire sont réabsorbés à partir du TCP, cette fonction étant reflétée par la nature de son revêtement épithélial (Fig6) (Heath *et al.*, 2006).

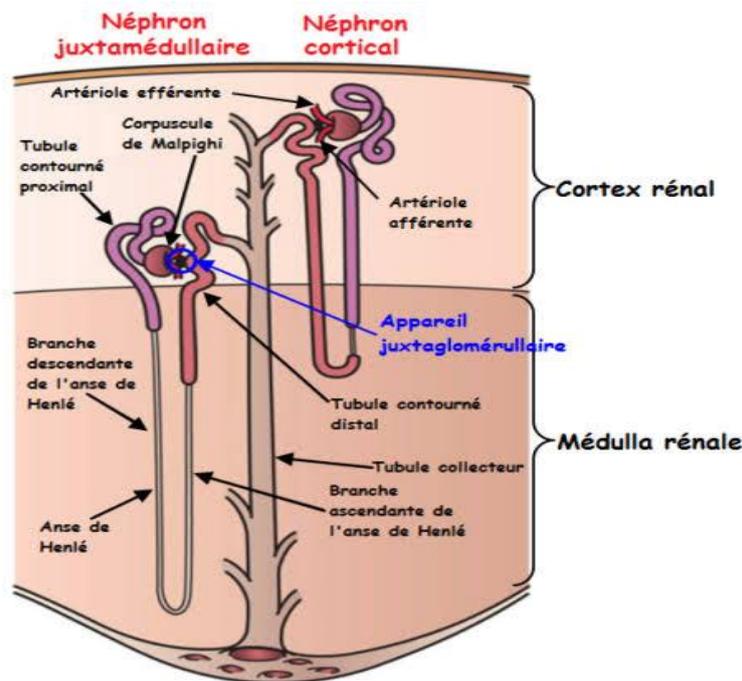
#### **B. L'anse de Henlé**

L'anse de Henlé est une véritable épingle à cheveux située dans les pyramides de Malpighi (Silverton, 2007 ; Marieb, 2008 ; Floege *et al.*, 2010). Elle est en forme de U, avec une branche ascendante et une branche descendante. Elle est entourée par un réseau capillaire qui complète l'activité du réseau capillaire péritybulaire (Fig6) (Gal & Jeanguiot, 2010).

Responsable du processus fondamental de concentration des urines. Le segment descendant est perméable à l'eau mais sa perméabilité à l'urée et au chlore étant moindre, une urine hyperstomique est présente au niveau de l'anse de Henlé. Le segment ascendant est imperméable à l'eau mais les ions sodium et chlorure sont réabsorbés vers le milieu interstitiel, créant ainsi une urine hyposmotique à la sortie de cette partie du néphron (Chalamet M. J. (2015).

### C. Le tubule contourné distal (TCD)

La partie initiale du tube distale, dans la partie externe de la médullaire fait suite à la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Se continuant dans le cortex, elle revient vers le pôle vasculaire du glomérule rénal du même néphron, ou elle entre en contact avec l'artériole afférente (Fig 6) (Fawcett & Jensch, 2002). La réabsorption des ions sodium du liquide tubulaire a lieu à cet endroit sous contrôle de l'aldostérone (Hugol M. 2014).



**Figure 6** : Le système tubulaire (ressources unisciel)

#### **Tube collecteur :**

Le tube collecteur résulte de l'abouchement d'environ 6 néphrons différents. Il traverse une partie du cortex puis plonge dans la médullaire (Chalamet M. J.2015). pour enfin décharger ses urines au niveau de la papille rénale. Chaque tube collecteur mesure environ 20 à 22 mm de long et 20 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre (L. Bellini, 2017). Il permet le retour de l'eau tubulaire vers le milieu intérieur, grâce au gradient cortico-papillaire (Grucker S. 2004). Il est principalement constitué de deux types de cellules : les cellules principales et les cellules intercalaires (Fig 6.). Les cellules principales renferment peu d'organites, elles jouent un rôle dans la sécrétion de potassium et la réabsorption de sodium, de chlore et d'eau. Les cellules intercalaires jouent un rôle dans l'équilibre acidobasique.

#### I.4.4. L'appareil juxta-glomérulaire

L'appareil juxta-glomérulaire est une structure complexe formée par des cellules modifiées du tube contourné distal et de l'artère afférente (Gal & Jeanguiot, 2010). Il est impliqué dans le maintien de la pression sanguine et du volume plasmatique par la production d'une hormone, la rénine (Stevens & Lowe, 1997). Il comprend : La macula densa est formée par un épaissement localisé d'une vingtaine de cellules de la paroi du tube contourné distal. La média de l'artériole afférente présente en regard de la macula densa quelques cellules spécialisées, les juxta-glomérulocytes. Au contact de ces cellules et de la macula densa, on trouve des cellules mésangiales situées entre l'artériole afférente et l'artériole efférente (Faller *et al.*, 2004).

#### I.4.5. Fonctions du néphron :

Il existe trois fonctions principales du néphron qui sont les processus de base de la formation de l'urine sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (Stéphanie L . 2014). Par ces processus, les reins règlent le volume, la composition et le pH du sang, et ils éliminent les déchets métaboliques azotés (N. Marieb & Hoehn, 2013).

##### A. La filtration glomérulaire :

C'est le mouvement de liquide du sang vers la lumière du néphron. C'est un processus passif et non sélectif (Silverton ,2007). Pendant le processus de filtration, le filtre glomérulaire laisse passer toutes les substances dissoutes dans le plasma qui ont un poids moléculaire  $\approx$  15000 Dalton. Les substances ayant un poids moléculaire  $\approx$  80000 Dalton ne sont normalement pas filtrables (par exemple la globuline , les protéines et quelques éléments) (Stephan, *et al* , 2001). (Stanley & Gauntlett Beare, 1999).

Chaque minute, environ 125 ml de plasma traversent la membrane glomérulaire (composée de trois couches ; l'épithélium du capillaire glomérulaire, la membrane basale et l'épithélium de la capsule de Bowman) du glomérule vers le tubule, sous l'effet de la pression hydrostatique. Ce processus est connu sous le nom de débit de filtration glomérulaire (DFG) (Brooker, 2001). Une fois que le liquide filtré (appelé filtrat ou urine primitive) est passé dans la lumière du néphron, il est donc sorti du milieu intérieur. Ainsi, tout ce qui a été filtré au niveau du glomérule est destiné à être éliminer dans l'urine, à moins d'être réabsorbé (Silverton, 2007). L'urine primitive qui provient de la capsule de Bowman va être modifiée par réabsorption et sécrétion (Silverton, 2007).

**B. La réabsorption tubulaire :**

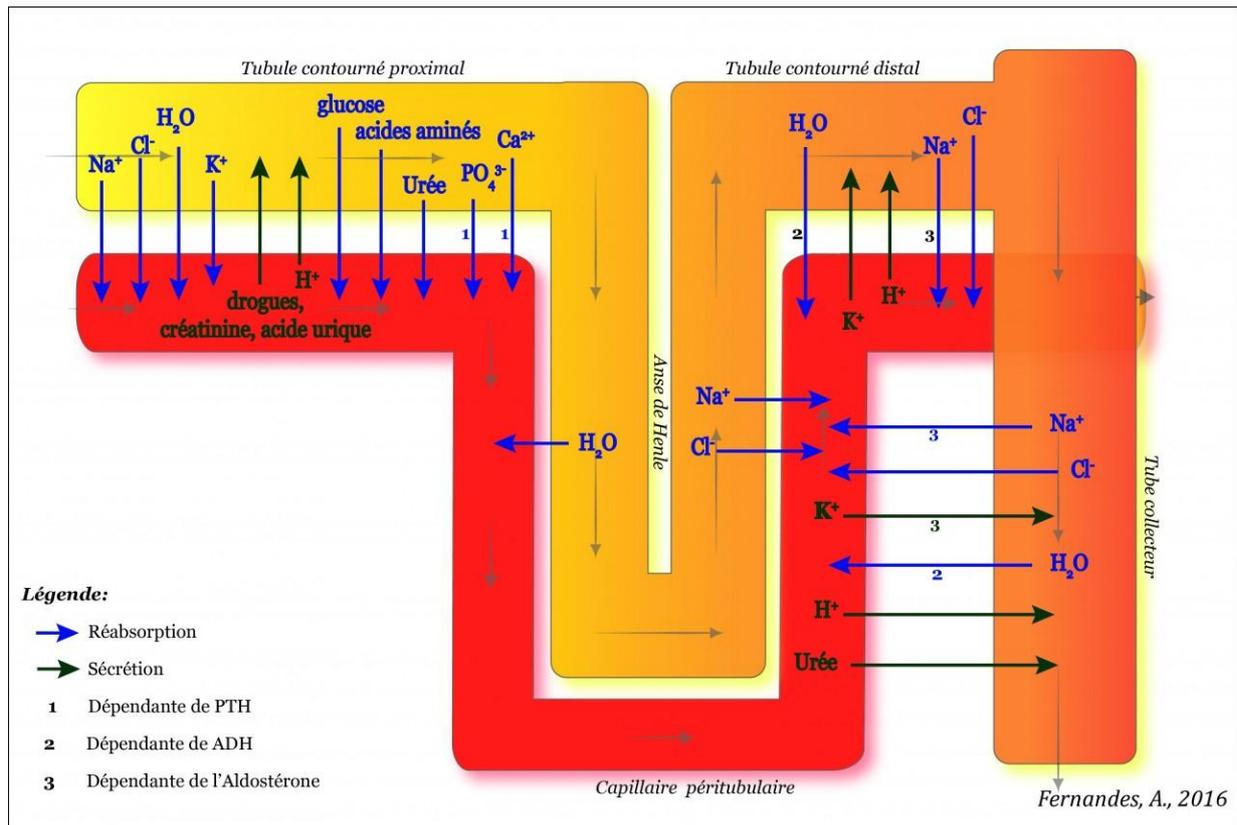
la réabsorption tubulaire correspond au passage de substances de la lumière tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires (Nguyen *et al.*, 2008). Elle aboutit à la formation de l'urine définitive ou secondaire le reste de l'urine primitive est réabsorbée par le tubule (Mellal, 2010). Comme le volume sanguin total passe dans les tubules rénaux toutes les 45 minutes environ, l'urine serait complètement éliminée en moins d'une heure si le gros du filtrat glomérulaire pas récupéré et renvoyé dans le sang par les tubules rénaux. Cette récupération, réabsorption tubulaire, est un mécanisme de transport transépithélial qui débute aussitôt que le filtrat pénètre dans les tubules contournés proximaux (Elaine N., MARIEB. 1999).

**C. La sécrétion tubulaire :**

Le troisième processus rénal de base est la sécrétion tubulaire. Il s'agit du transport sélectif de substances du sang telles que les ions H<sup>+</sup>, les ions K<sup>+</sup>, la créatinine, les ions ammonium et certains acides organiques qui passent des capillaires péri-tubulaires au filtrat en traversant les cellules tubulaires vers la lumière du tubule ou passent directement des cellules tubulaires au filtrat. (Elaine N., MARIEB. 1999). (Sherwood, 2006). Au cours de la sécrétion tubulaire, une substance quitte les capillaires péri-tubulaires ou les vasa recta pour entrer dans le filtrat tubulaire. Sur les 180 L de filtrat produits chaque jour par les reins, 99 % sont réabsorbés et retournent, dans la circulation sanguine (Fig 7) (Bare *et al.*, 2011).

Par conséquent, l'urine est composée à la fois de substances filtrées et de substances sécrétées. La sécrétion tubulaire a pour fonction :

- d'éliminer des substances qui ne se trouvent pas déjà dans le filtrat, et notamment certains médicaments comme la pénicilline et le phénobarbital ;
- d'éliminer les substances nuisibles qui ont été réabsorbées passivement, tels l'urée et l'acide urique
- De débarrasser l'organisme des ions K<sup>+</sup> en excès ;
- De régler le pH sanguin (Elaine N., MARIEB. 1999).



**Figure 7 :** Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal

#### I.4.6. Fonctions des reins

Le rein exerce un grand nombre de fonctions essentielles pour l'organisme :

- ❖ Un maintien de l'équilibre des fluides interstitiels.
- ❖ L'élimination des déchets métaboliques et un maintien de l'équilibre hydro électrolytique.
- ❖ Un maintien de l'équilibre acido-basique.

#### A. Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur :

Le rein constitue un organe clé dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur en assurant la filtration, la réabsorption et l'élimination sélective et adaptée de l'eau, des électrolytes et divers composés notamment protéiques issus du métabolisme cellulaire (Fourcade *et al.*, 2014).

**B. Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères :**

Le rein assure l'élimination de produits terminaux du métabolisme, en particulier les métabolites azotés provenant de la dégradation des protéines (urée) et des acides nucléiques (acide urique), et de l'excès de substances inorganiques d'origine alimentaire (eau, sodium, potassium, etc.) (Bossuyt & Boeynaems, 2001).

De nombreuses substances étrangères à l'organisme introduites accidentellement (toxiques) ou administrées dans un but thérapeutique (médicaments) sont pour une grande part excrétées par le rein et le foie (Guénard *et al.*, 2001).

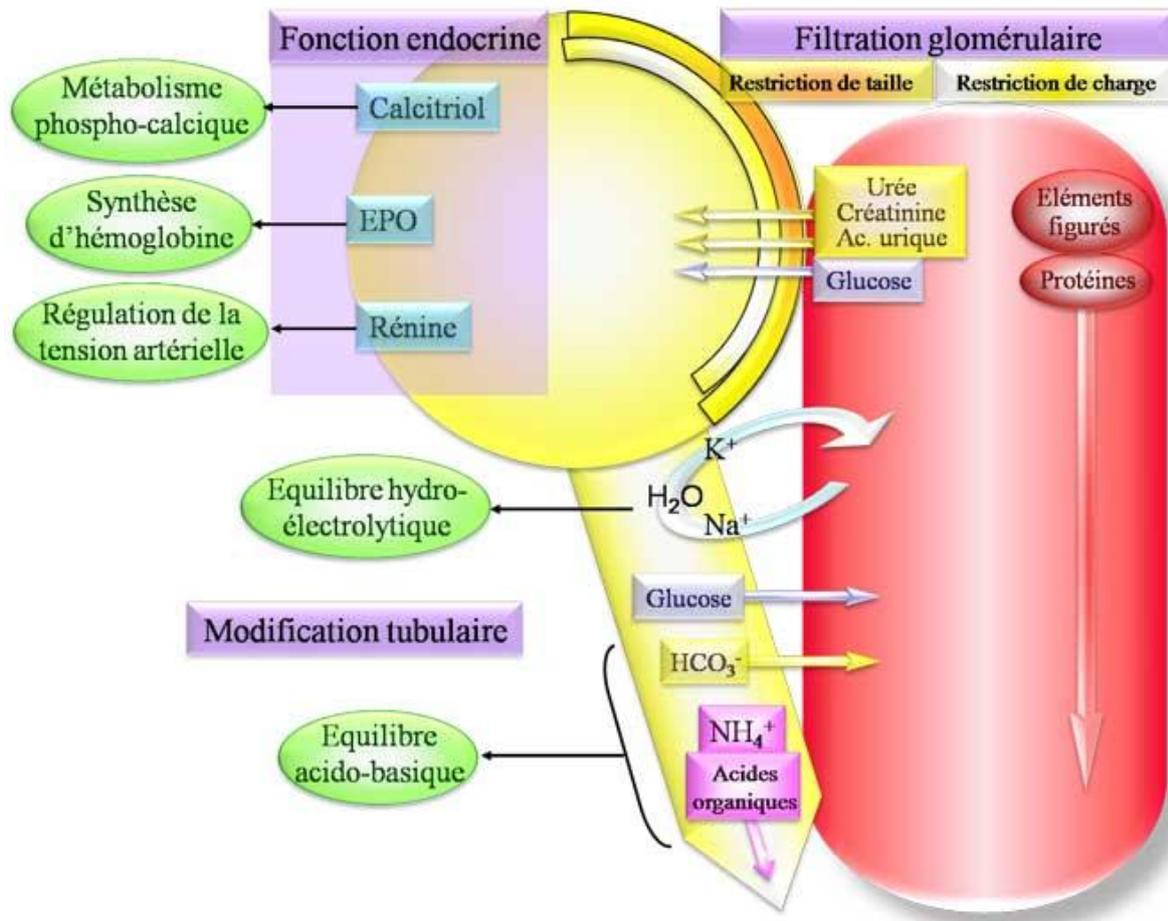
**C. Fonction de régulation de la pression artérielle systémique :**

Le rein participe à la régulation de la pression artérielle systémique. D'une part il contrôle le volume plasmatique ; l'un des déterminants de la pression artérielle ; en ajustant les sorties de sodium aux entrées (Guénard *et al.*, 2001). D'autre part, il produit une enzyme, la rénine, qui circule dans le sang, clive l'angiotensinogène, produit par le foie en angiotensine I (décapeptide). Ce peptide est hydrolysé en angiotensine II (octapeptide). Le système rénine-angiotensine est un des régulateurs essentiels reliant les volumes extracellulaires à l'homéostasie de la pression artérielle (Martin *et al.*, 2006).

**I.4.7. Fonction endocrine du rein :**

Le rein possède une véritable fonction endocrine puisqu'il synthétise des facteurs hormonaux agissant sur lui-même ou sur des organes cibles (Vaubourdolle, 2007).

- ❖ Une régulation de la volémie et de la pression artérielle avec la sécrétion de rénine et l'activation de système rénine-angiotensine-aldostérone.
- ❖ Le métabolisme de la vitamine D : La vitamine D est transformée dans le rein en calcitriol, sa forme active (Hennen, 1996)
- ❖ La sécrétion de prostaglandines.
- ❖ La régulation de l'érythropoïèse (Fig 8). ( Grucker S. 2004) (GIMIÈ F. (2010) ( HEBERT F. 2004) (EATON DC., POOLER JP. 2009).



**Figure 8 :** Les différentes fonctions du rein (Kierszenbaun, 2006)

## II. Néphrotoxicité :

### II.1. Définition de la néphrotoxicité :

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques ou leurs métabolites, qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (Bouzouita,2016).

### II.2. La néphrotoxicité médicamenteuse :

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Il s'agit d'un événement grave qui est associé à une morbidité et à une mortalité importante. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme (Karie *et al*, 2010).

Les médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) par atteinte directe des tubules rénaux (aminosides, par exemple), par diminution de l'irrigation rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, cyclosporine, par exemple) ou par néphrite interstitielle aiguë. Ils peuvent aussi provoquer une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique et nécrose papillaire. La majorité des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale s'ils sont ingérés en quantité toxique. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut aussi devenir chronique si l'on n'intervient pas à temps (Lord et ménard, 2002).

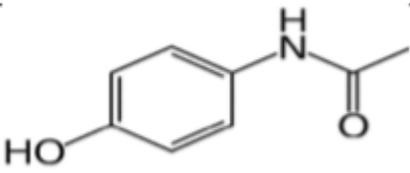
De nombreuses classes médicamenteuses sont néphrotiques, les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxyethylamidons, les diurétiques de l'anse, la dopamine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les anti-récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), le sévoflurane, la cyclosporine, les chimiothérapies et l'amphotéricine B (Cittanova-Pansard & Jacob 2007). Le tableau1 présente des exemples d'agents néphrotoxiques.

PRINCIPAUX MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS	
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)	
ANTALGIQUES	PARACÉTAMOL

ANTIBIOTIQUES	AMINOSIDES(gentamicine)
	VANCOMYCINE
	l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole
ANTICANCÉREUX	ANTIANGIOGÉNIQUES(bevacizumab, sunitinib, sorafénib)
	GEMCITABINE
	IFOSFAMIDE
	SELS DE PLATINE(cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)
ANTIFONGIQUES	AMPHOTÉRICINE B
ANTIVIRAUX	ABACAVIR ,ACICLOVIR, ATAZANAVIR CIDOFOVIR, DIDANOSINE, FOSCARNET, INDINAVIR, RITONAVIR, TÉNOFOVIR

**Tableau 1** : Principaux médicaments néphrotique (S. Karie-Guigues *et al* 2009 )

### II.3. Le paracétamol :

Nom chimique	N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP) (Driad Y. 2009)
Structure chimique	 <p>Boucher Y., Pionchop P. (2006)</p>
Formule brute	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> Prescott L F.( 2000)
Dénomination	Le paracétamol est aussi nommé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acétaminophène</li> <li>• Para-acétaminophénol</li> <li>• Hydroxy-4-acétanilide</li> </ul>

	<a href="#">Prescott L F.( 2000)</a>
La classe thérapeutique	Il est répertorié dans la classe des antalgiques, antipyrétiques et anticoagulants . <a href="#">Sidibé K. (2003).</a> <a href="#">Lechat P.(2006).</a>

#### II.4. toxicité rénale du paracétamol :

Le paracétamol est un médicament sûr à des doses thérapeutiques, avec une marge thérapeutique très large, cependant à partir de 7,5g chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant, il devient toxique, mais le risque de conséquences sévères est faible en dessous de 10g ([Bertolini A et al .2006](#) , [Hodgman MJ.](#), et [Garrard AR. 2012](#)) . les organes les plus touchés sont le foie et les reins. ([Kerckhove N. et al 2014](#)).

Le mécanisme de l'atteinte hépatique ou rénale en cas de surdosage est causé par un dépassement des capacités de métabolisation de la molécule. de plus grandes quantités de paracétamol sont métabolisées par oxydation en( N Acétyl-p-benzoquinone imine) NAPQI car d'autres voies de conjugaison sont saturées. . En conséquence, les réserves de glutathion hépatique s'épuisent et le foie est incapable de détoxifier NAPQI, qui peut alors se lier aux enzymes cellulaires clés. Il en résulte un stress oxydatif, des lésions mitochondriales ,la mort des cellules rénaux par nécrose . À doses thérapeutiques, le paracétamol est majoritairement conjugué dans le foie. Au-delà de ces doses, une voie oxydative est davantage sollicitée : elle aboutit à la formation d'un métabolite réactif, cytotoxique, neutralisé par le glutathion. Mais ce système de détoxification ne peut faire face à une ingestion massive de paracétamol, de sorte que des doses importantes provoquent une atteinte hépatique et/ou rénale.( [S. Karie-Guigues et al.2009](#) , [James et al 2019](#) ,[Yu Guang Chen et al 2015](#))

## Chapitre II

### Lepidium sativum

---

## Chapitre II : *Lepidium sativum* :

### 1. Présentation de la plante *Lepidium sativum* :

Connu sous le nom de cresson ou El rashad, appartient à la famille Brassicacées (Kloos, 1976). C'est une plante herbacée, dressée de couleur plus ou moins glauque, sa tige est glabre, finement striée, profusément ramifiée et pousse jusqu'à 50-80 cm d'hauteur). (Wadhwa, 2012)

Il a un goût caractéristique, chaud (piquant), et un arôme proche du poivre noir. Ses précieuses propriétés nutritionnelles ne sont conservées que pendant une courte période dans la phase des jeunes pousses (Michalczyk *et al*, 2011)

### 2. Synonymes :

\*cresson des jardins

\* lépidier cultivé

\* nantor

\*nasitort

\* passage cultivée

\*thlaspi cultivé (Dans Émile Littré, Dictionnaire de la langue française, 1872–1877)

### 3. Noms communs

*Lepidium sativum* est le nom botanique donné au cresson alénois. (Dupont, 2004). Plusieurs noms lui sont attribués, regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2) :

**Tableau 2:** Noms communs du cresson alénois (Friedel, 1904).

Langue	Nom
Arabe	حب الرشاد
Français	Cresson alénois
Anglais	Garden cress
Italien	Crescione Inglese
Latin	<i>Lepidium sativum</i>

#### 4. Taxonomie :

Selon le système d'information taxonomique intégré, le cresson alénois est classé comme suit ([Integrated Taxonomic Information System \(ITIS\)](#)) :

Règne :	Plantae
Sous règne :	Viridiplantae
Infra règne :	Streptophyta
Super division :	Embryophyta
Division :	Tracheophyta
Sous division :	Spermatophytina
Classe :	Magnoliopsida
Ordre :	Brassicales
Famille :	Brassicaceae
Genre :	Lepidium
Espèce :	Lepidium sativum

**Tableau 3 :** Taxonomie de *Lepidium sativum*

#### 5. Répartition géographique :

Le cresson alénois est une plante vivace qui peut pousser dans n'importe quel type de climat. Elle peut tolérer une légère acidité du sol ([Falana et al. 2014](#)).

L'origine du cresson alénois est assez floue : Afrique du Nord ou de l'Est, Moyen-Orient, Asie de l'Ouest, mais on pense qu'il pourrait s'agir de l'Ethiopie et des pays avoisinants. Sa domestication s'est probablement faite en Asie occidentale. Il était cultivé dans l'Antiquité en Grèce et en Italie et peut-être aussi en Egypte. On le cultive aujourd'hui dans le monde entier, y compris la plupart des pays africains, mais surtout à petite échelle dans les jardins familiaux. On le trouve aussi dans la nature, échappé des cultures, mais on ne sait pas s'il existe quelque part à l'état sauvage ([Jansen, 2007](#))



**Figure 9** : Carte géographique situant de *Lepidium sativum* (Présence de plante). (Gregory, 2007)

## 6. Description botanique

*Lepidium sativum* est une plante annuelle de croissance rapide. Le cresson alénois est une plante vivace de croissance rapide. Elle développe en quelques mois une plante haute de 20 à 50cm au moment de la floraison. **(Figure a)** Les inflorescences sont apicales : quelques groupes de petites fleurs, d'environ 3 mm blanche pétales. **(Figure b)** Les graines sont produites par 2 dans de petites siliques dressées, longues de 2 à 3 cm. les graines sont allongées, de couleur rouge brunâtre. **(Figure c)** (Graines –Semences )



(a)



(b)



(c)

**Figure 10:** Le cresson alénois, morphologie (a), aspect des fleurs (b), et aspect des graines (c)

## 7. Composition Chimiques :

Les graines et les feuilles du cresson alénois ont une saveur légèrement piquante et intense. Cette saveur est due à leurs richesses en composés soufrés. Le cresson est également très riche en vitamines C, E, A, B1, B2, des sels minéraux et des glucosides [.\(Aouadhi, 2010\)](#).

Il contient également des métabolites secondaires (polyphénols et alcaloïdes) [\(Al-Dbass et al. 2021\)](#), des tanins, des saponines, et des flavonoïdes, ainsi que des acides phénoliques [\(Berehe et Boru, 2014\)](#).

Nous vous présentons dans le **tableau 4**, sa composition chimique pour 100 g.

**Tableau 4** : Valeur nutritive du cresson alénois [\(Fichier canadien sur les éléments nutritifs, 2015\)](#).

Nom de l'élément nutritif	Unité	Valeur pour 100 g de portion comestible
Eau	g	89,4
Protéines	g	2,6
Lipides totaux	g	0,6
Glucides	g	5,5
Fibres alimentaires totales	g	1,1

## 8. Les métabolites secondaires (les principes active) :

### 8.1 Définition des métabolites secondaires :

Le terme «métabolite secondaire», qui a probablement été introduit par Albrecht Kossel en (1891), sont des molécules organiques complexes synthétisées par les plantes autotrophes, ils sont responsables des fonctions périphériques indirectement essentielles à la vie des plantes [\(Boudjouref, 2011\)](#).

### 8.2 Rôle biologique des métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires sont intervenus dans l'adaptation de la plante à son environnement ainsi que la régulation des symbioses et d'autres interactions plantes-animaux, ils participent ainsi, d'une manière très efficace, dans la tolérance des végétaux à des stress variés : action anti-herbivore, inhibition des attaques pathogènes des bactéries et des champignons, prédation d'insectes, défense contre la sécheresse et lumière UV. Aussi ils

interviennent pour attirer les agents chargés de la pollinisation ou de la dissémination des fruits; mais elles peuvent être anti nutritifs. Beaucoup de métabolites secondaires sont toxiques, ils sont alors stockés dans des vésicules spécifiques ou dans la vacuole (Boukri, 2014 ; Geula, 2017)

### 8.3 Classification des métabolites secondaires :

On peut classer les métabolites secondaires en trois grands groupes : les composés phénoliques ou poly phénols, les terpènes et les alcaloïdes. Ces composés se trouvent dans toutes les parties des plantes mais distribués selon leurs rôles défensifs :

#### 8.3.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques azotés et à caractère alcalin. Plusieurs alcaloïdes sont classés comme étant toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), mais certains d'entre eux ne le sont pas. Ils sont utilisés dans la médecine pour leurs propriétés analgésiques tel que la morphine et la codéine, dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie, atropine) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens (quinine, chloroquine) ou agents anticancéreux (taxol, vinblastine, vincristine) (Diouf *et al.* 2009).

On retrouve dans le groupe des alcaloïdes : les acides aminés non protéiques, les glycosides cyanogéniques et les glucosinolates (Walton et Brown, 1999). Des études ont révélé la présence d'alcaloïdes dans l'EM (Shah *et al.* 2021).

#### 8.3.2. Les terpènes :

L'un des principaux composants de la plante sont les terpénoïdes ayant un rôle dans les fonctions métaboliques (Paris *et al.* 1965). Ils sont le résultat d'une condensation d'unités isopréniques à 5 atomes de carbone (Brune ton, 1999). Ce groupe est constitué uniquement d'éléments d'hydrogène, d'oxygène et de carbone. Ils comportent aussi des résines, des stéroïdes, des huiles essentielles ainsi que des polymères tels que le caoutchouc (Ruzicka, 1953). Il a été reporté que le cresson alénois contenait différent composé photochimique dont les terpenoïdes (Haider, 2016).

#### 8.3.3. Les polyphénols :

On peut trouver les polyphénols sur tous les végétaux, que ce soit dans la partie racinaire ou bien dans la partie caulinare. Ce sont des alcools aromatiques. Les déchets du métabolisme (phénols simples) sont rassemblés en polyphénols telle que la lignine. Il existe 4 familles de composés phénoliques : les anthocyanes, les acides phénoliques, les tanins et les flavones. Ces métabolites secondaires ont des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Ils peuvent aussi moduler l'immunité et agir comme antioxydants (Bruneton *et al.* 1987;Boizot et Charpentier, 2006).

L'analyse photochimique du cresson alénois a révélé la présence de polyphénols incluant les flavonoïdes, les anthocyanes ainsi que les tanins (Brune ton Czapecka *et al.* 2005).

## **9. Place de *Lepidium sativum* dans la phytothérapie :**

### **9.1. Utilisation traditionnelle :**

Le cresson alénois est traditionnellement utilisé pour de nombreuses maladies telles que le rhume. L'infusion des graines sert dans le traitement de la toux élevée, l'hypertrophie chronique, la diarrhée, l'indigestion, les douleurs rhumatismales ainsi que l'anémie (Agarwal et Sharma, 2013 ; Angel, 2014).

### **9.2. Activités pharmacologique :**

#### **9.2.1.Effet anti-inflammatoire de *Lepidium sativum* :**

La plante de cresson contient de l'imidazole, des acides aminés essentiels et non essentiels. Les graines de cresson ont des propriétés médicinales comme des propriétés anti-inflammatoires ( N. U. Rehman, *et al* 2012). La présence de flavonoïdes, d'alcaloïdes, de glycosides cyanogènes (traces), de tanins, de glucosinolates, de stérols et de triterpènes dans les graines de cresson contribue à cet effet ( S. Wadhwa, *et al* 2012).. Une étude avait été réalisée sur des rongeurs pour étudier les effets anti-inflammatoires et les résultats ont montré qu'un extrait éthanoïque de graines de cresson inhibait l'œdème de la patte induit par la carraghénane et réduisait l'effet d'hyper pyrexie (N. D .Raval, *et al* 2013).

#### **9.2.2.Effet hépato protecteur de *Lepidium sativum* :**

Les graines de cresson sont riches en fer et ont des effets hépato protecteurs ( Shail, M. 2016). Un prétraitement de l'extrait éthanoïque de *Lepidium sativum* (LSEE) administré aux rats endommagés par le foie a montré que le LSEE régulait à la baisse la caspase 3 et régulait à la hausse l'expression de la protéine Bcl2 (M. Raish, A. 2016). Une autre étude organisée pour déterminer l'effet hépato protecteur des graines de cresson a été menée en utilisant son extrait de chloroforme qui a été administré aux rats endommagés par le foie et les résultats ont montré qu'il inhibait la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et augmentait le potentiel de membrane mitochondriale (( E. S. Al-Sheddi, *et al* 2016)

#### **9.2.3. Effet antioxydants de *Lepidium sativum* :**

Cette propriété dépend des composés phénoliques présents dans les graines de cresson tels que les tocophérols qui agissent comme un piègeur des radicaux libres et préviennent de nombreuses maladies( R. B.-Flohe, 2002). L'extrait éthanoïque de graines de cresson a des propriétés antioxydants et agit également comme un piègeur de radicaux libres (J. Malar, K. 2014). Les propriétés antioxydants des produits alimentaires augmentent la durée de conservation du produit alimentaire et diminuent les pertes nutritionnelles ainsi que les déchets de matières premières ( M. F. A. El-Maati, 2016).

#### **9.2.4.Effet antidiabétique de *Lepidium sativum* :**

Les graines de cresson contiennent des alcaloïdes bénéfiques contre le diabète ( M. R. Prajapati *et al*, 2018). Un extrait aqueux de *Lepidium sativum* a été prouvé comme

antidiabétique et il a un effet hypoglycémiant indépendant de la sécrétion d'insuline. Les graines de cresson sont utilisées pour le traitement du diabète sucré ( M. Eddouks, *et al* 2002)

#### **9.2.5. Effet curatif des fractures osseuses de *Lepidium Sativum* :**

L'une des utilisations traditionnelles de *Lepidium sativum* est d'augmenter la vitesse de guérison des fractures osseuses. La plante et ses graines ont été utilisées à cette fin principalement en Arabie saoudite et dans d'autres régions arabes. Une étude a été réalisée sur des lapins (Newzil et lapins blancs) qui ont subi une fracture induite de la tige médiane du fémur gauche. Des graines de *Lepidium sativum* ont été incorporées dans le régime alimentaire, et une radiographie a été réalisée pour mesurer la progression de la guérison de la fracture sur 6 à 12 semaines. Les résultats obtenus ont montrés une augmentation significative de la guérison des fractures par rapport au groupe témoin (Kadam *et al.* 2012).

#### **9.2.6. Effet anticancéreuse de *Lepidium Sativum* :**

*Lepidium sativum* a démontré des effets anticancéreux, antiprolifératifs et cytotoxiques par différents mécanismes tels que l'induction de l'apoptose et de la nécrose dans diverses cellules cancéreuses. Une étude *in vitro* réalisée sur la lignée cellulaire du cancer du sein (MCF-7) a montrée la capacité d'induction de l'apoptose de l'extrait aqueux de graines de *L. sativum*. Cependant, des concentrations élevées de l'extrait entraînent une nécrose » (Yalda *et al.*, 2021).

Dans une autre étude menée par Selek et al l'extrait méthanoïque de *L. sativum* a sensiblement induit l'apoptose dans les cellules lymphocytaires périphériques humaines, le cancer du côlon (DLD1) et les lignées cellulaires de cancer de l'endomètre (ECC-1) (Yalda *et al.* , 2021)

# Partie Expérimentale

---

# Chapitre I

## Matériels et Méthodes

---

## Chapitre I : Matériels et méthodes

### 1. Matériels :

#### 1.1. Matériel non biologique :

Afin de réaliser notre étude, nous avons utilisé le matériel suivant :

##### A. Matériel et équipements :

- Cages en métalliques
- Biberons
- Verreries classiques du laboratoire (béchers, pipette, micropipette )
- Broyeur
- Balance de précision
- Agitateur magnétique
- Rotavapor
- Centrifugeuse
- Vortex
- Trousse à dissection (ciseaux, pince, lame bistouris,...)
- Station d'inclusion à la paraffine
- Microtome rotatif manuel
- Bain marie histologique
- Plaque chauffante
- Etuve
- Congélateur
- Microscope photonique pour la lecture

##### B. Consommables :

- Eau de robinet
- Sonde de gavage
- Boîtes de pétries
- Coton
- Gants de nitrile
- Cassettes d'inclusion
- Paraffine
- Lames et lamelles
- Solution de lavage

- Tube à centrifuger
- Résine eukitt
- Moules d'inclusion métallique

## 1.2. Réactifs et colorants

### 1.2.1. Réactifs

Les principaux produits chimiques utilisés dans la présente étude sont :

méthanol à 80% ,formol à 10%,Xylène et l'alcool à 70%, 90%, 95%, et 100%.

### 1.2.2. Colorants

Les coupes histologiques ont été colorées en utilisant :

l'Hématoxyline de Harris

l'éosine

## 1.3. Matériel biologique

### 1.3.1. Animaux

Afin de réaliser notre étude, nous avons sélectionné 30 souris de type Swiss *albinos*, 6 males utilisés dans l'étude de la toxicité aiguë du cresson alénois et 18 femelles utilisées pour le modèle expérimental. Le poids des souris varie entre 20g et 25g. Les souris ont été achetées et fournies par le (CRND). Leur élevage a été réalisé à l'animalerie de l'école nationale supérieure vétérinaire (ENSV). Les souris ont été logées dans des cages métalliques où chaque cage regroupe 6 souris (**Figure 11 et 12**). Elles ont un libre accès à l'eau et à la nourriture. Elles sont élevées à une température ambiante de 22°C avec 75 % d'humidité.



**Figure 11** : Photo prise des cages de souris.( l'étude de la toxicité aiguë)



**Figure 12** : photo prise des cages de souris.(du modèle expérimental)

### 1.3.2. Matériel végétal

Les graines du cresson alénois utilisées lors de cette étude ont été achetées par le (CRND). Ils nous ont été aimablement fournis par Mme Hadjrabia Samia (Responsable de laboratoire au niveau du centre de recherche nucléaire de Draria (CRND)). Ces graines ont été broyées dans un broyeur électrique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine (**Figure 13**).



**Figure 13** : Graines et poudre du cresson alénois.

## 3. Méthodes

### 3.1. Extraction par macération au méthanol :

L'extraction a été faite au niveau du centre de recherche nucléaire de draria (CRND) sous la direction de Madame Hadjrabia Samia.

Les graines de cresson alénois (25g) ont été finement broyées. La poudre est mise avec 300 ml de méthanol à 80% afin d'être macérée dans un agitateur magnétique pendant 48 heures.

Après la macération, l'extrait méthanolique est récupéré par un filtre en nylon. Ensuite, l'extrait est mis dans un évaporateur rotatif (**Büchi Rotavapor**) afin d'éliminer le méthanol. Cette étape se fait sous vide à 37°C (**Figure 14**).



(a)

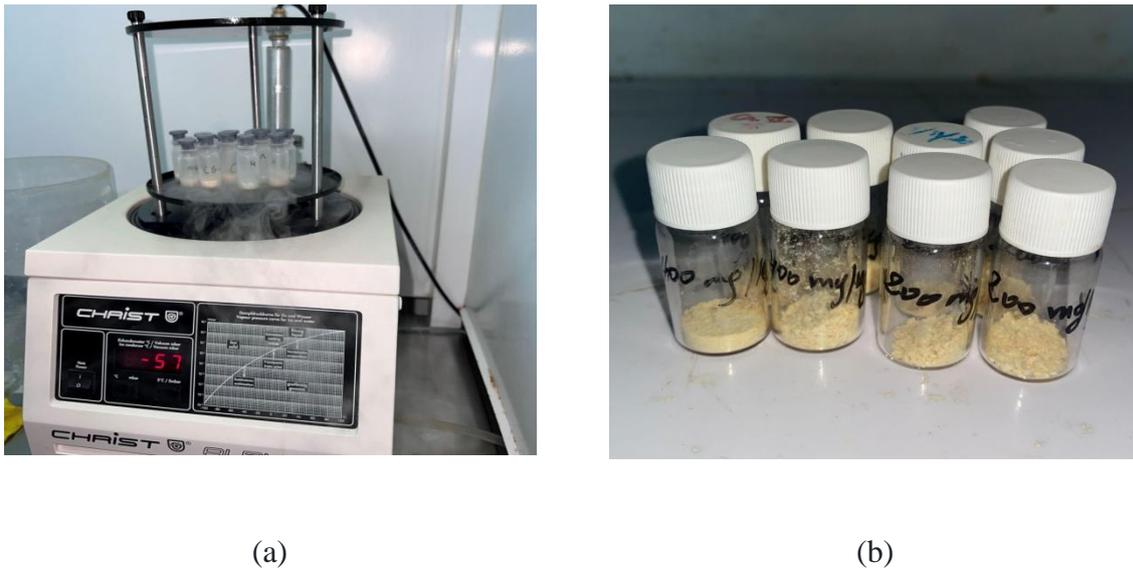


(b)

**Figure 14** : Étape de l'évaporation du méthanol. (a), l'évaporateur rotatif ; (b), le concentré du cresson obtenu après évaporation du méthanol.

Ainsi, le concentré de cresson obtenu va être transféré dans des tubes à essai en quantités égales dans le but d'effectuer une centrifugation à 7000 tours/min pendant 7 min. Après la centrifugation, Le surnageant obtenu est récupéré et distribué dans des petits flacons de 20ml afin d'être lyophilisé dans le but de le conserver (**Figure 15**).

La procédure d'extraction a été réalisée en deux fois en utilisant les mêmes mesures.



**Figure 15** : Étape de lyophilisation. (a), lyophilisateur utilisé. (b), poudre obtenue après lyophilisation.

### 3.2. Détermination du rendement

Le rendement de la plante en extrait sec a été quantifié selon la formule :

$$R \% = \text{PEB}/\text{PMV} \times 100$$

**R** : Rendement.

**PEB** : Poids de l'Extrait Brut obtenu (g).

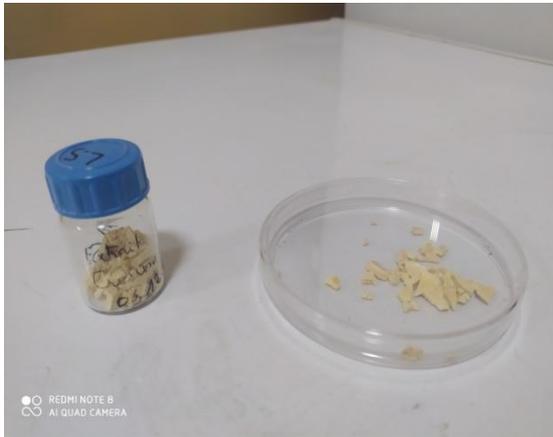
**PMV** : Poids de Matière Végétale utilisée au départ(g).

### 2.3. Etude de la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique du cresson alénois

La toxicité aiguë de l'extrait méthanolique du cresson alénois est évaluée via le test limite des lignes directrices de l'OCDE sur les essais de toxicité orale aiguë 401 (OCDE, 2008). Brièvement, les souris ont été réparties en deux lots de 3 souris males, un lot représentant le groupe témoin négatif, et un lot représentant les souris traitées avec l'EM.

Pour cela, une dose de 2000 mg/Kg de poids corporel d'EM est administrée par gavage en une seule dose à l'aide d'une sonde gastrique aux souris (Figure 18 ; 19). Puis l'observation intensive des souris a été effectuée durant les quatre premières heures après l'administration

pour voir tout changement majeur du comportement comme les torsions et les convulsions. On les a mesurées le premier jour ,le septième jour et le quatorzième jour pour voir le changement du poids (**Figure 16 ; 17**) . Après 14 jours, les souris ont été sacrifiées afin de réaliser une étude histologique.



**Figure 16** : l'EM utilisé



**Figure 17** : la mesure des souris



**Figure 18** : Préparation de l'extrait à injecter.



**Figure 19** : Injection de l'extrait à 2000 mg/kg par gavage.(4.4ml)

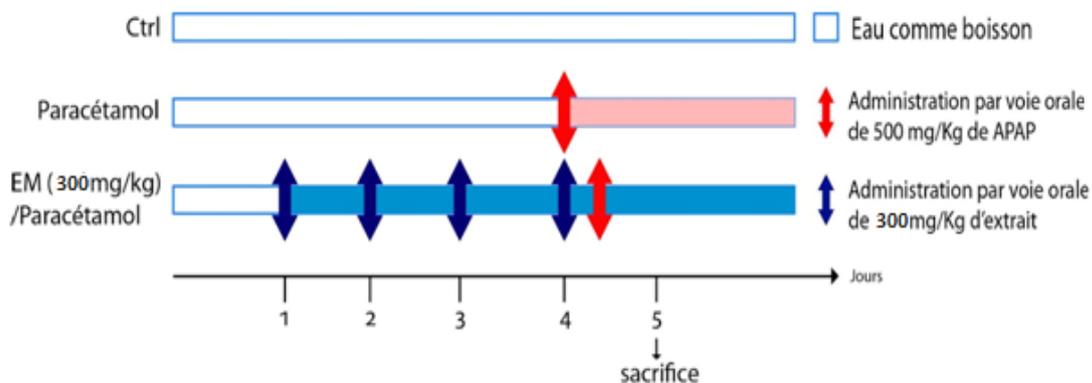
## 2.4. Modèle expérimental

### 2.4.1. Répartition et traitement des souris

Pour reproduire le modèle de néphrotoxicité, nous avons utilisé le paracétamol (APAP) selon le protocole décrit par (Forouzandeh *et al.*, 2013), pour tester *in vivo* l'effet néphroprotecteur de l'extrait méthanolique du cresson.

Les souris sont réparties en 3 lots (n= 6 souris par groupe):

- **1er lot (Ctrl)** : en tant que control négatif, les souris de ce lot n'ont subi aucun traitement.
- **2ème lot (Paracétamol)** : en tant que control positif, les souris de ce lot reçoivent du APAP 500 mg/Kg le quatrième jour.
- **3ème lot (EM (300 mg/Kg)/Paracétamol)** : Les souris de ce lot reçoivent quotidiennement pendant 4 jours 300 mg/Kg d'EM. Après 1h de la prise orale de la dernière dose d'extrait, ces souris reçoivent oralement par gavage 500mg/Kg de APAP préparé dans de l'eau distillée.



**Figure 20** : Plan expérimental de la thérapie utilisant le cresson alénois.

Lors du 5eme jour, les souris ont été euthanasiées.

#### Méthode d'autopsie :

Au terme de notre expérience 3 souris de chaque lot (témoins et traités) sont sacrifiés et les organes cibles sont : les reins

**Technique :**

**A. Position et fixation de l'animal :**

Le souris est posée en decubitus dorsal sur un plateau, les extrémités des membres sont attachées avec une ficelle au support de la table.

**B. Dépouillement de l'animal :**

L'incision sera faite à partir du menton jusqu'à l'anus, les organes génitaux sont contournés de part et d'autres, deux autres lignes d'incisions perpendiculaires à la première sont réalisées, la première antérieure à la peau est mise à hauteur du bras du membre antérieur et une deuxième réalisée de la même façon pour les membres postérieurs, après incision, on commence le depouillement à l'aide d'un couteau en dilacerant le tissu conjonctif sous cutané.



**Figure 21:** dépouillement de l'animal (photo personnelle)

**C. Ouverture de la cavité abdominale :**

On réalise une ponction de la paroi abdominale en région sous xiphoïdienne à partir de la ligne blanche jusqu'au pubis suivie d'une incision transversale de l'hypochondre

**D. Eviscération :**

Elle consiste à extérioriser les organes de la cavité abdominale dont les organes cibles qui sont : reins .



**Figure 22 :** Ouverture de la cavité abdominale et éviscération (photo personnelle)

Les fragments de rein sont destinés pour l'étude anatomopathologique. L'évolution de la néphrotoxicité et l'efficacité du traitement par l'extrait ont été mises en évidence à travers l'étude histologique.

#### **2.4.2. Etude histologique :**

Les organes prélevés (reins) sont conservés dans le formol (10%) puis transportés au laboratoire d'anatomopathologie de l'ENSV pour l'étude histologique. L'étude est effectuée selon le protocole expérimental du laboratoire.

La technique histologique passe par plusieurs opérations qui s'enchaînent et qui sont obligatoires.

La technique histologique utilisée est l'inclusion à la paraffine qui passe par 6 étapes :

1. La fixation
2. La circulation
3. L'inclusion
4. La microtomie
5. La coloration
6. Le montage

#### **1.La fixation :**

Les organes sont imprégnés dans un fixateur qui est le formol 10% .

Cette étape a pour but d'immobiliser les structures cellulaires et tissulaires dans leur état au moment de l'autopsie.

Le prélèvement est recoupé en tranches et placés dans des cassettes spécialement conçues pour la circulation des spécimens qui sont identifiées à l'aide d'un crayon à la mine.

Ensuite les cassettes sont déposées dans un récipient muni d'un couvercle hermétique et contenant une solution de fixateur pendant quelques heures, puis dans l'alcool .

Les fragments de rein récupérés ont subi une fixation alcoolique.

## **2. La circulation :**

Cette étape consiste à déshydrater et éclaircir les prélèvements.

### a) La déshydratation :

Alcool 70° : 60 minutes

Alcool 90° : 60 minutes

Alcool 95° : 60 minutes

Alcool 100° : 2 heures ( 2 bain )

### b) L'éclaircissement :

Le xylène a pour but d'éclaircir le tissu pour que son indice de réfraction soit plus élevé et que sa transparence soit augmentée, cette étape comporte 2 bains de Xylène (Toluène) :

Xylène 1 : 1 heures

Xylène 2 : 1 heures



**Figure 23 :** La déshydratation et l'éclaircissement

### 3.L'imprégnation :

Comporte deux bains de paraffine chaude (56C), le premier se fait pendant une nuit pour solidifier le tissu le deuxième bain : une heure avant l'inclusion.

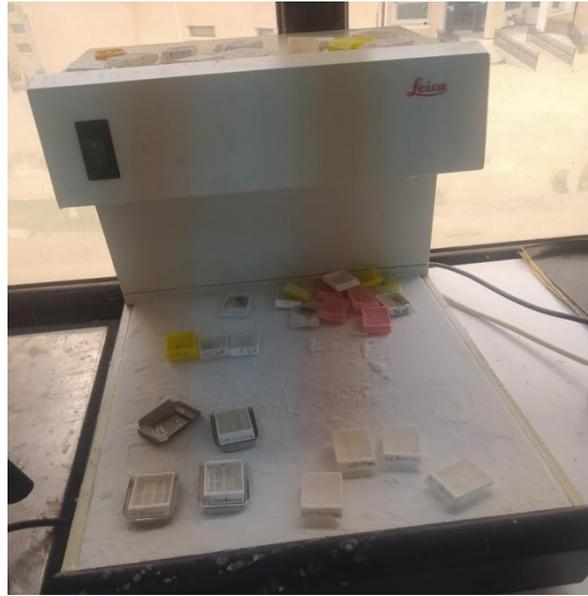
### 4.L'inclusion :

Le couplage des blocs à la paraffine est réalisé dans des moules métalliques.



**Figure 24 :** inclusion (photo personnelle)

L'inclusion consiste à réorienter convenablement les fragments d'organes dans le sens de la coupe dans un moule préalablement chauffé dans lequel on verse de la paraffine, ensuite les moules sont mis dans le congélateur.



**Figure 25** : congélateur

### 5.La microtomie :

Les blocs d'organes préparés sont coupés à l'aide d'un microtome.

Les sections sont effectuées la plupart du temps à 3 ou 5 microns d'épaisseur, placées par la suite dans un bain d'eau chaude (43 à 45 C) et étalées sur des lames.

Ensuite, il faut identifier les lames à l'aide d'un marqueur muni d'un diamant

Mettre les lames à l'étuve pendant 24 heures avant la coloration.



**Figure 26** : le microtome utilisé



**Figure 27** : blocs en paraffine

**6.La coloration :**

Les colorations sont effectuées à l'Hématéine-Eosine(HE) qui est la technique la plus utilisée en histologie et en anatomie pathologique de routine.

L'Hématoxyline colore les noyaux en bleu violet et l'Eosine colore le cytoplasme en rose.

**a).Déparaffinage :**

Xylène 1 : 5 minutes

Xylène 2 : 7 minutes

**b). Réhydratation :**

Alcool 100°→ 60s à agitations.

-Alcool 90°→ 60s à agitations.

-Alcool 70°→60s à agitations.

-Eau distillé : 03 mn (plusieurs bains)

**c).Coloration :**

L'hématine→90s

-Laver pendant 3 mn à l'eau courante (plusieurs bains).

-Colorer 3 min à l'éosine

Rinçage (rapide) à eau distillé

**d).Déshydrater :**

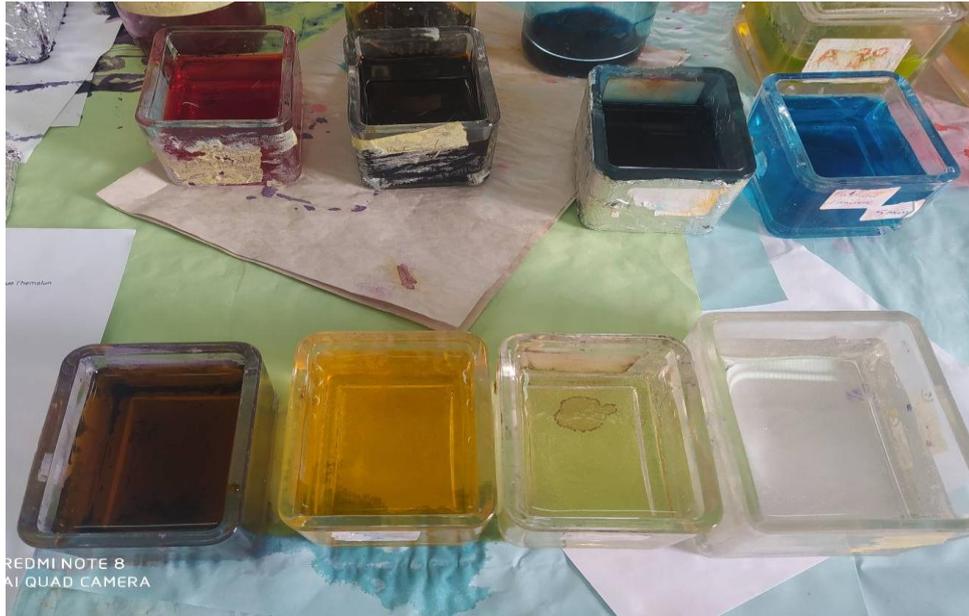
-Alcool 70°-30s à agitations.

-Alcool 90°---60s à agitations.

-Alcool 100°- 01mn à agitations. fois\*2

**e).Eclaircir :**

-2 bains x 5 min xylène (ou toluène)



**Figure 28** : coloration Hématéine-Eosine (photo personnelle)

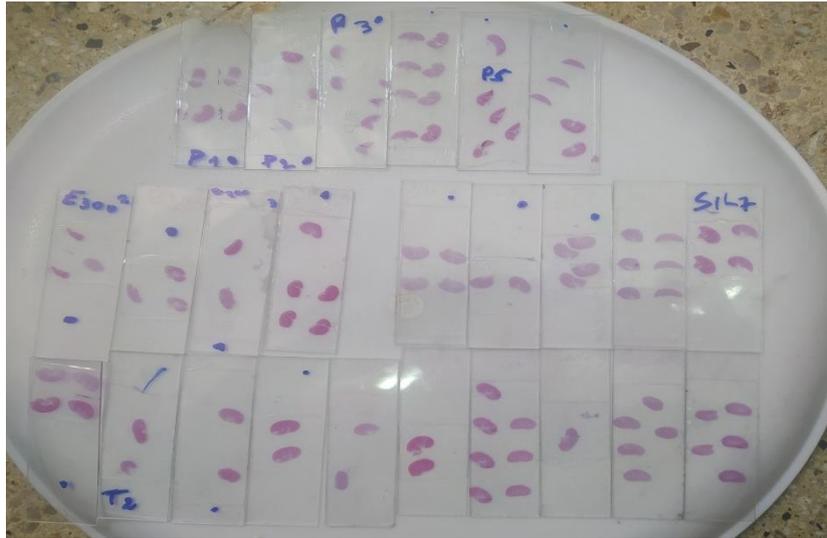
### 7. Le montage :

Nettoyer la lamelle avec un peu de xylène et bien essuyer, et mettre un peu d'Eukitt qui sert de milieu de montage.

Mettre le xylène sur la lame, déposer ensuite au-dessus la lamelle sans faire de bulles.



**Figure 29** : montage (photo personnelle)

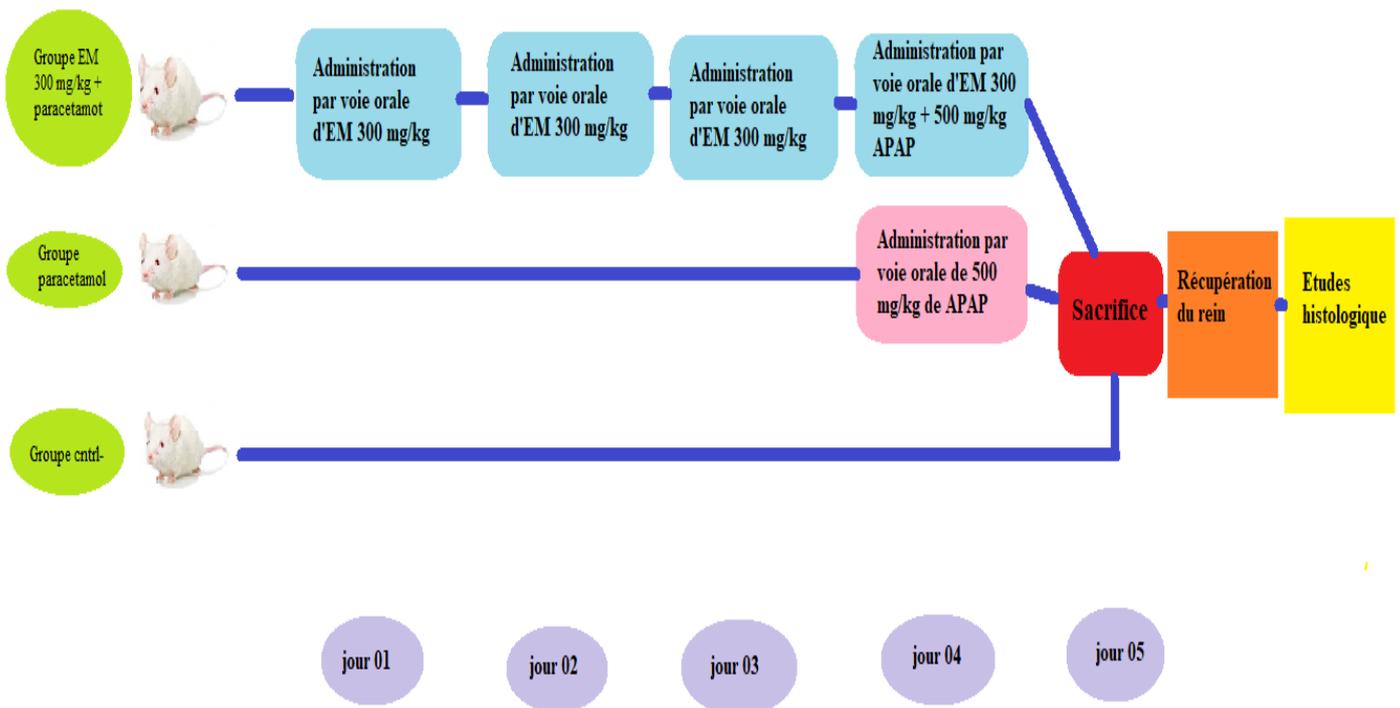


**Figure 30** : lames prêtes à la lecture (photo personnelle)

Après que toutes les lames soient préparées, elles seront interprétées à l'aide d'un microscope.

L'étude histologique est basée sur le degré de changement de l'architecture tissulaire et l'éventuelle présence d'infiltrat cellulaire. Des photomicrographies sont prises pour chaque fragment à l'aide d'une caméra digitale (Casio). Les observations sont faites sur microscope photonique (Motic) à des grossissements G100, G400 et G1000 . La morphométrie est performée par un logiciel de quantification et de traitement d'image (FIJI image processing software) après calibration avec une lame graduée.

### **Démarche expérimentale**



# Chapitre II

## Résultats et discussions

---

## 1. Résultats:

### 1.1 Rendement de l'extraction:

L'extrait sec obtenu après l'extraction au méthanol a été pesé afin de déterminer son rendement. Nous avons noté un rendement de 10,19% (tableau5 ).

**Tableau 5** : Rendement de l'extraction.

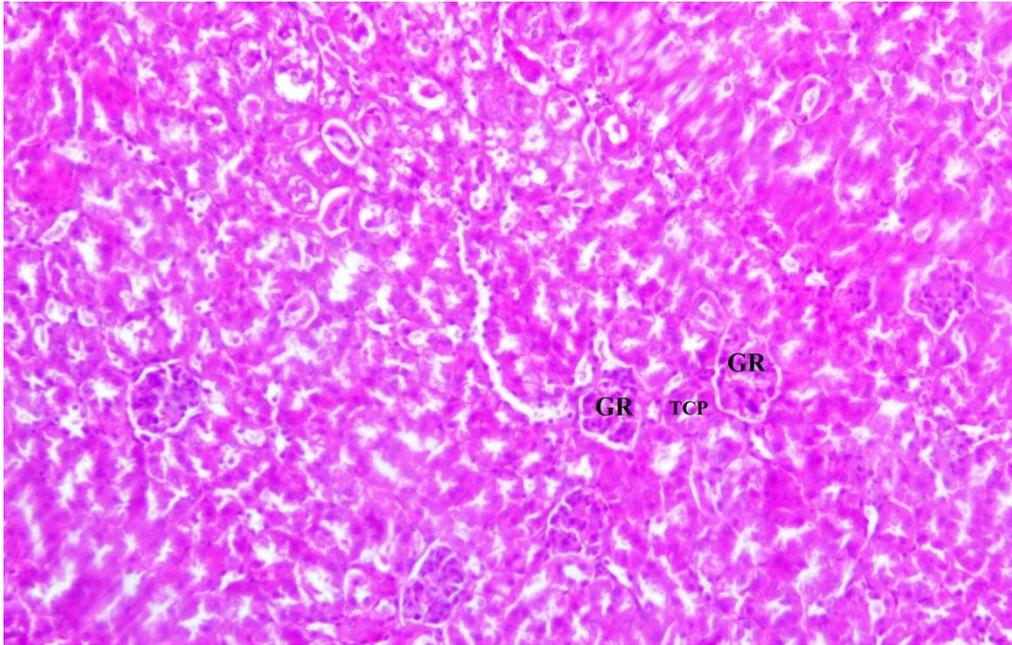
	Poids sec des graines utilisée (g)	Poids sec obtenue (g)	Rendement (%)
<b>Extraction 1</b>	<b>25</b>	<b>2,5</b>	<b>10</b>
<b>Extraction 2</b>	<b>25</b>	<b>2,5993</b>	<b>10,39</b>
<b>Moyenne</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>10,19</b>

### 1.2 La non toxicité de l'extrait méthanolique du cresson alénois :

Les résultats obtenus lors de cette expérience n'ont montré aucun signe de toxicité ni de mortalité chez les souris pendant une période de 14 jours à des doses administrées allant jusqu'à 2000 mg/kg de poids corporel par voie orale de l'EM. Aussi on a remarqué développement du poids. Cependant l'étude histologique a révélé la présence de quelques lésions au niveau du rein, représentées par présence de quelque glomérules atrésie avec des cellules en début de nécrose ( cellules détacher et noyaux condense ), peu de tubules nécrosés avec présence des cellules pycnosées (début de nécrose = noyaux condensés ) , des foyers congestionnés , plages hémorragique et dépos de l'hémosidérines.

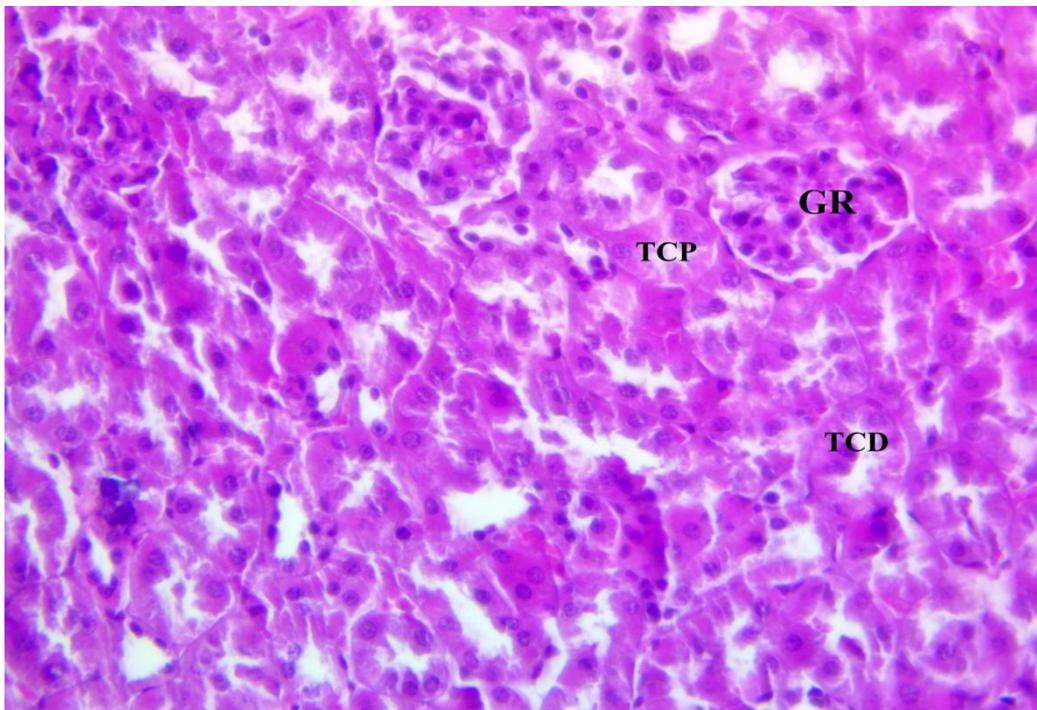
**Tableau 6** : Le changement du poids des souris traité avec l'EM en gramme

	Jour 1	Jour 7	Jour 14
<b>Souris 1</b>	<b>19 g</b>	<b>22 g</b>	<b>27 g</b>
<b>Souris 2</b>	<b>18 g</b>	<b>22 g</b>	<b>22 g</b>
<b>Souris3</b>	<b>19 g</b>	<b>20 g</b>	<b>24 g</b>



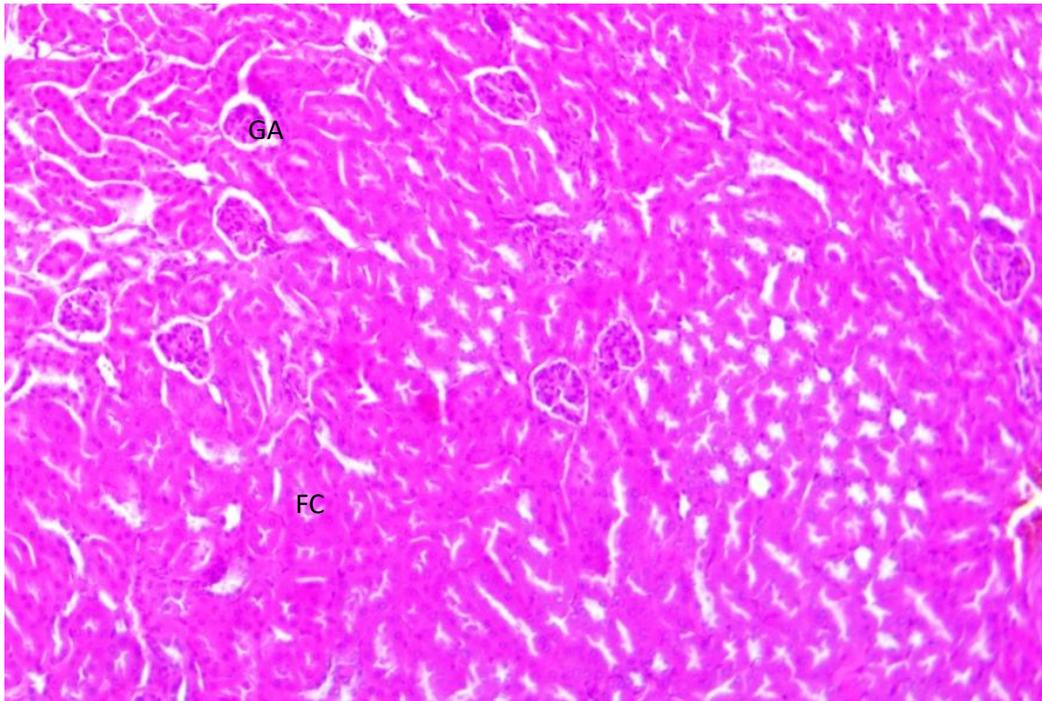
**Figure 31 :** Micrographies représentatives ( x10) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin)

**GR :** glomérule rénale ; **TCP :** tube contourné proximal



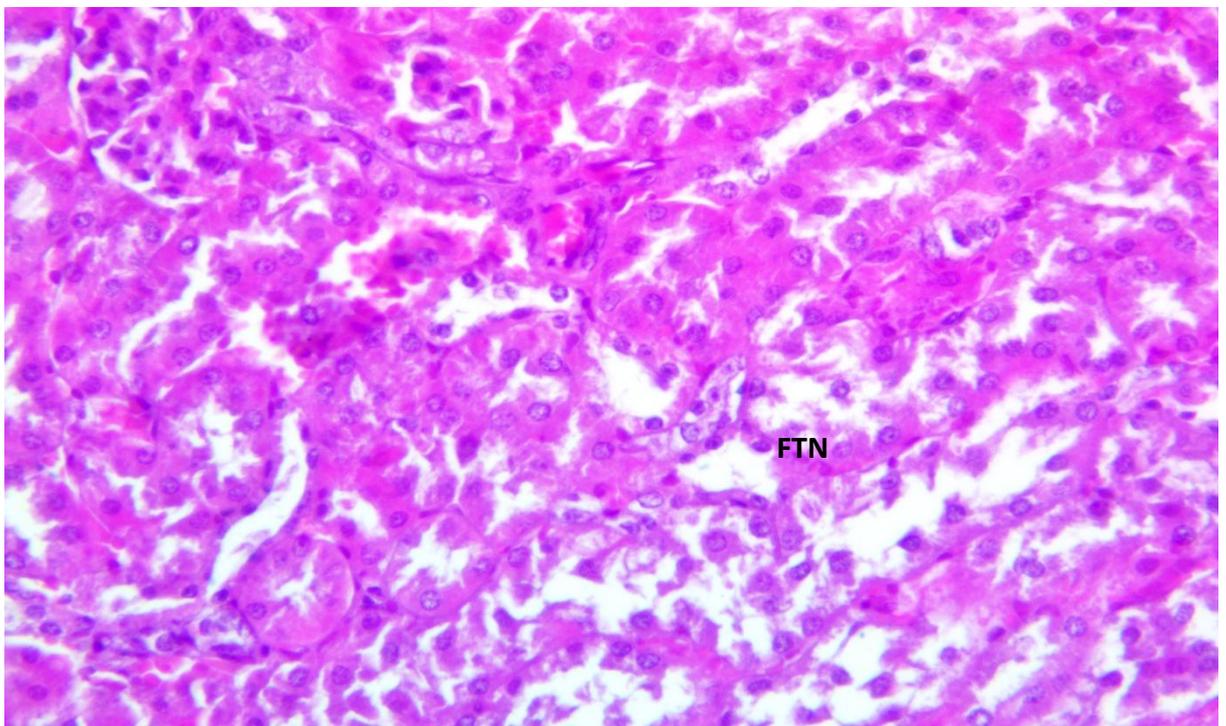
**Figure 32 :** Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin)

**GR :** glomérule rénale ; **TCP :** tube contourné proximal ; **TCD :** tube contourné distal



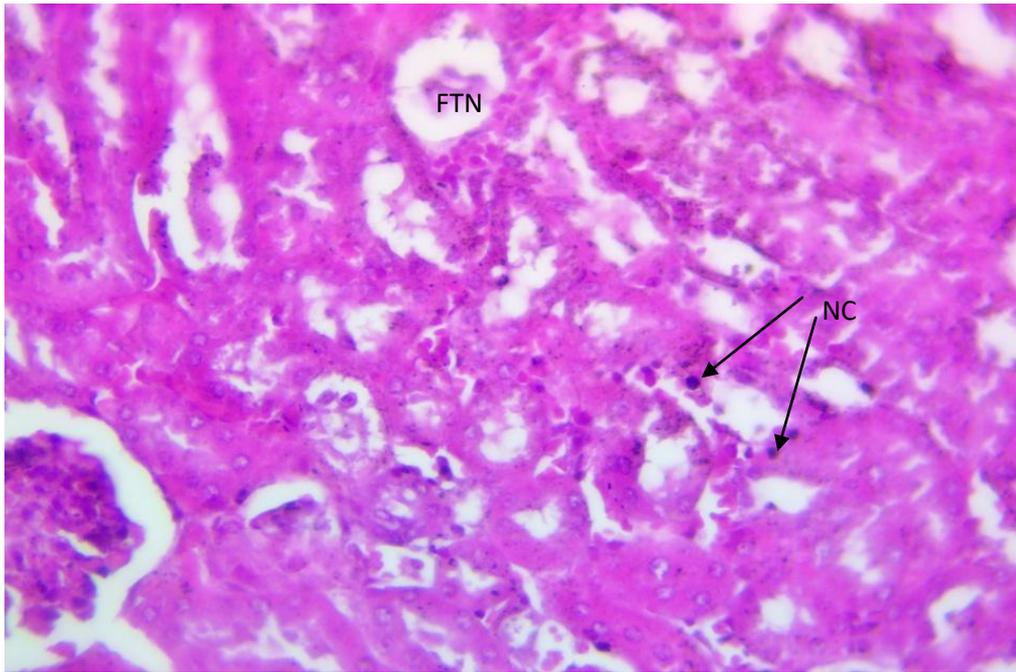
**Figure 33 :** Micrographies représentatives ( x10) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique

**GA :** glomérule atrésie ; **FC :** foyer congestionné

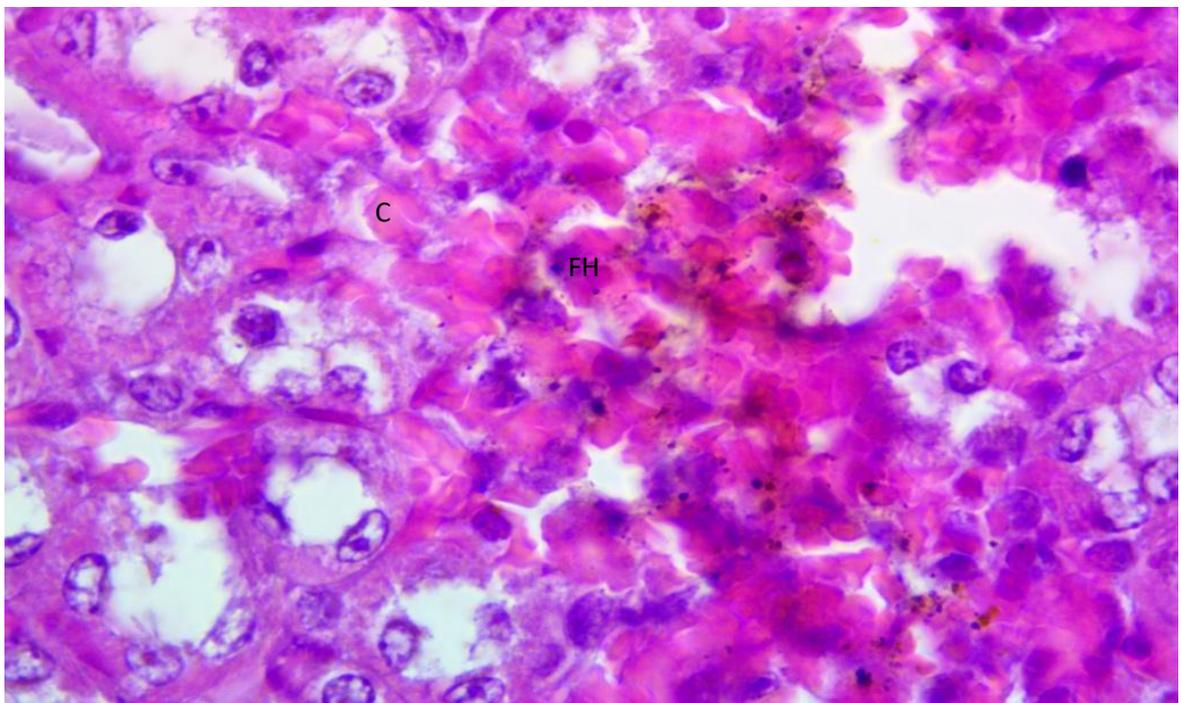


**Figure 34 :** Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique

**FTN :** foyer des tubules nécrosé



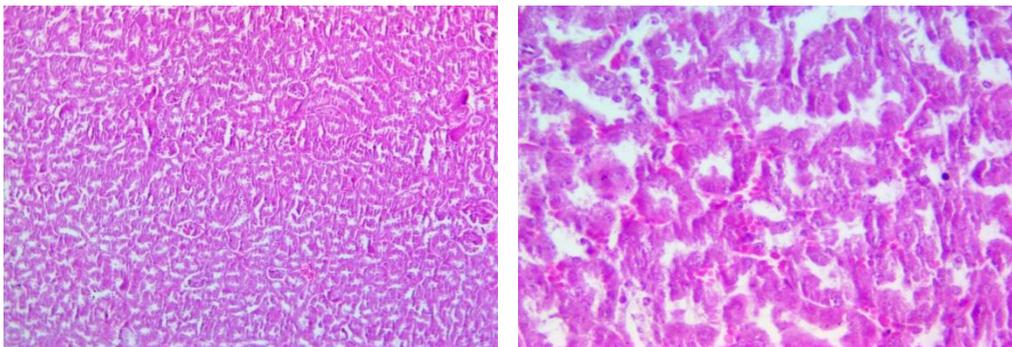
**Figure 35 :** Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique  
**FTN :** foyer des tubules nécrosé ; **NC :** noyaux condensé ( début de nécrose)



**Figure 36 :** Micrographies représentatives ( x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine de groupe traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique  
**FH :** foyer hémorragique ; **C :** congestion

### 1.3 Amélioration de l'architecture histologique rénale chez les souris traitées par l'extrait méthanolique :

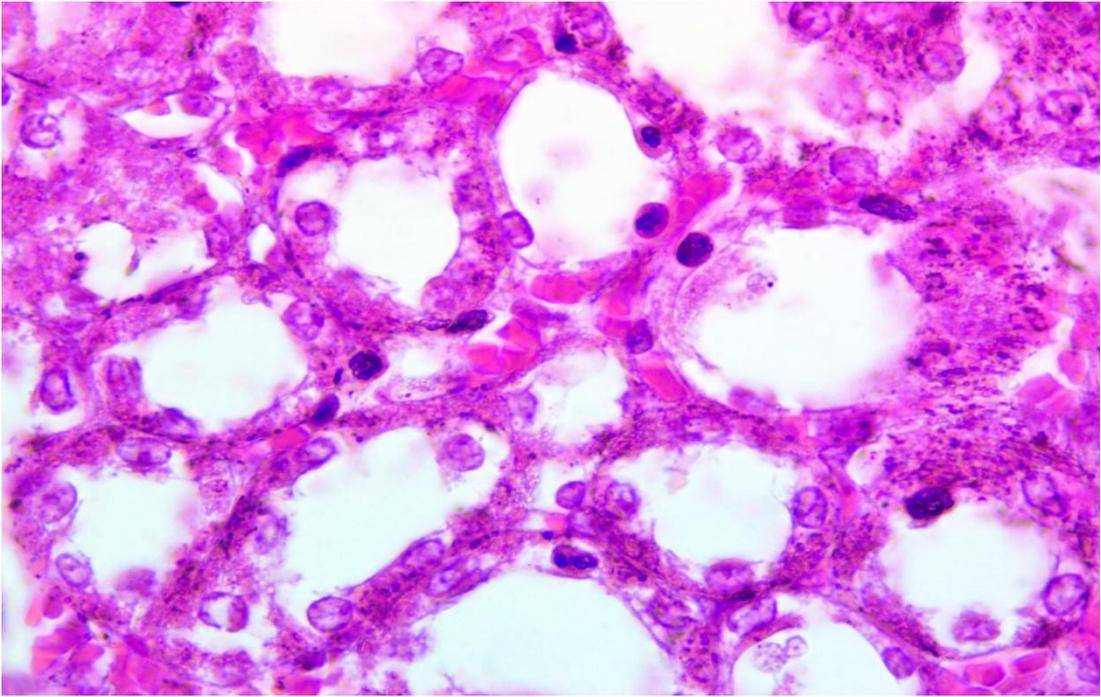
L'étude histologique entreprise sur les coupes réalisées sur les reins a révélé une néphrite ; un tissu rénale plein de foyers de dégénérescence nécrotique , nombreux glomérules atrésie chargé de cellules pycnosés avec architecture désorganisé chez le groupe paracétamol (**Figure 39 ; 40 ; 41**). Tandis que les tissus du rein des souris du groupe ayant reçu un prétraitement avec 300 mg/kg d'EM ont montré la présence de quelques glomérules rétrécie aussi la prolifération de la dégénérescence nécrotique , la présence de cellules de corps de concilman avec des cellules en début de nécrose (**Figure 42 ; 43 ; 44**). Le groupe 'contrôle' montre un tissu rénale sain, sans aucune altération (**Figure 37 ; 38**). Il en ressort que l'administration de l'EM induit une amélioration de la structure histologique rénale, avec une diminution de l'état de nécrose.



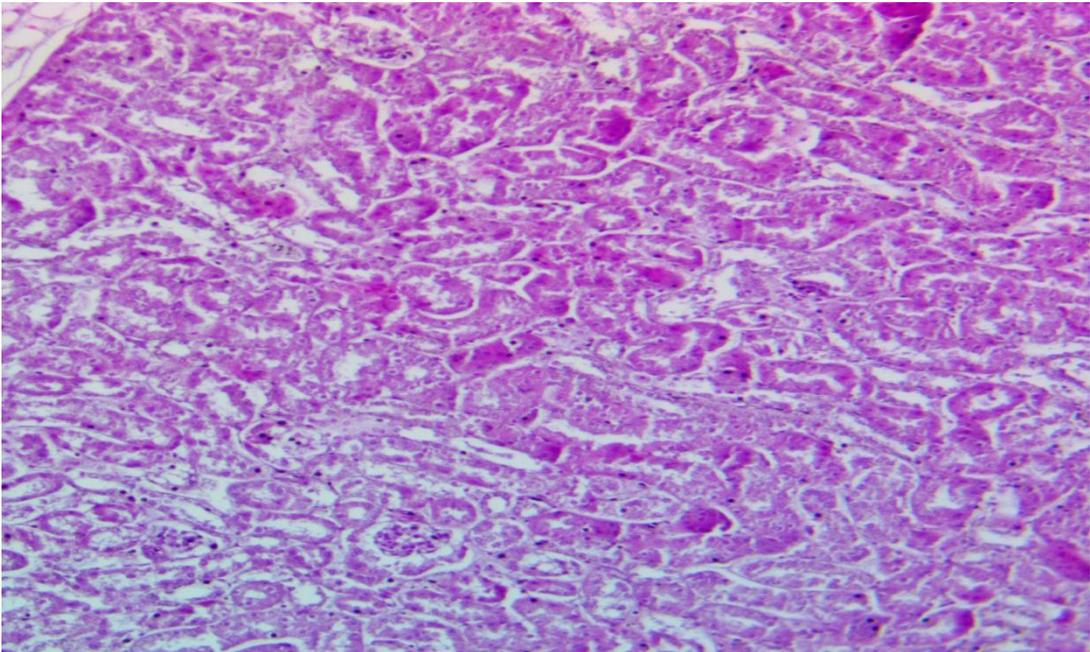
(a)

(b)

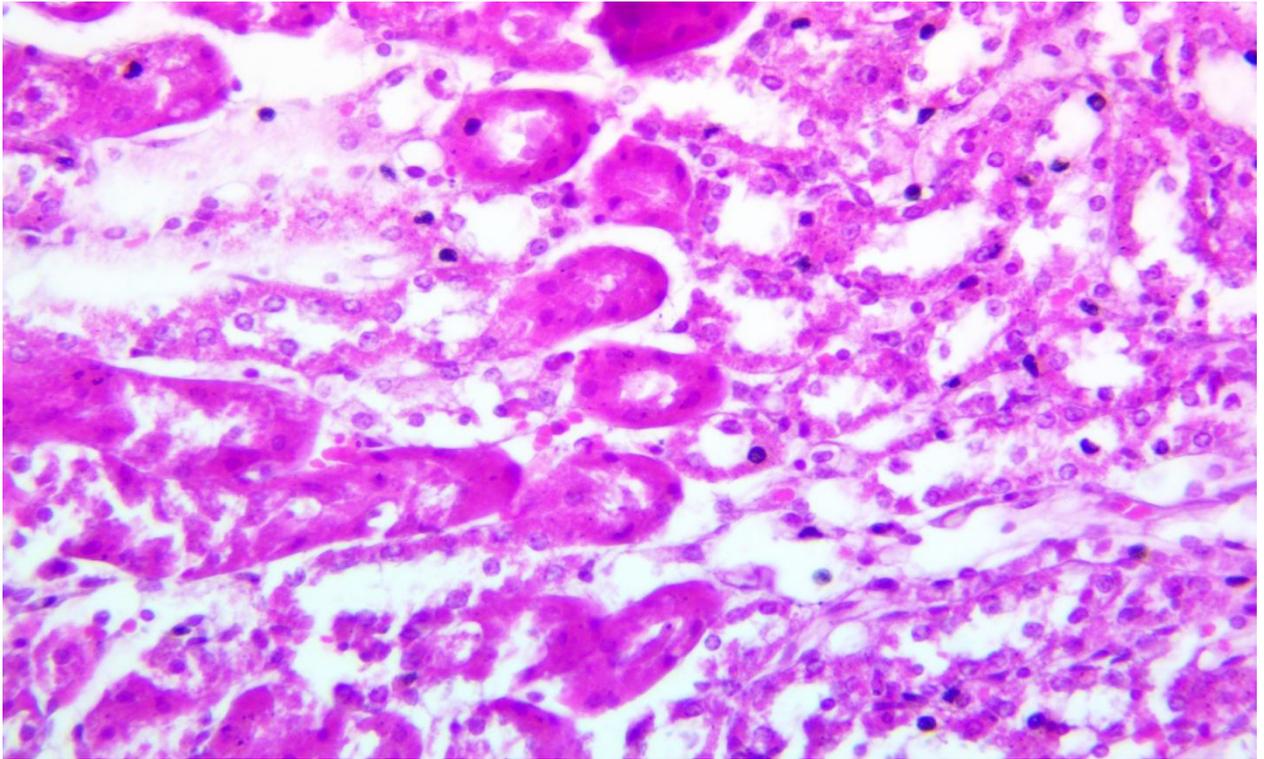
**Figure 37** : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections du rein colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôle (témoin).



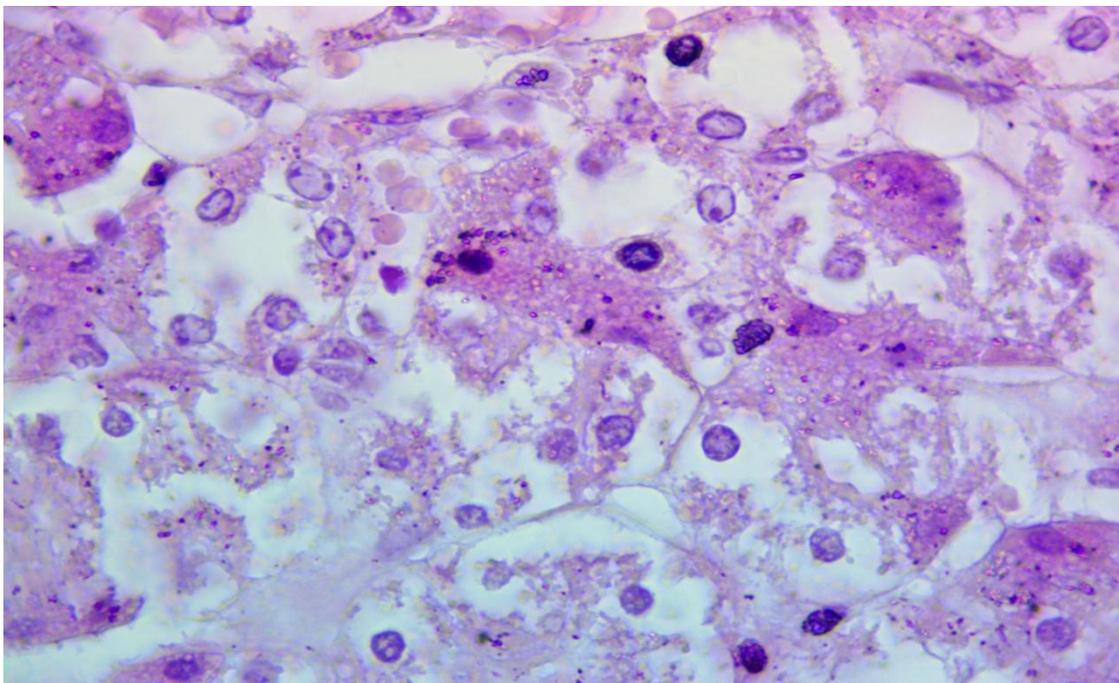
**Figure 38** : Micrographie représentative (x100) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe contrôle (témoin).



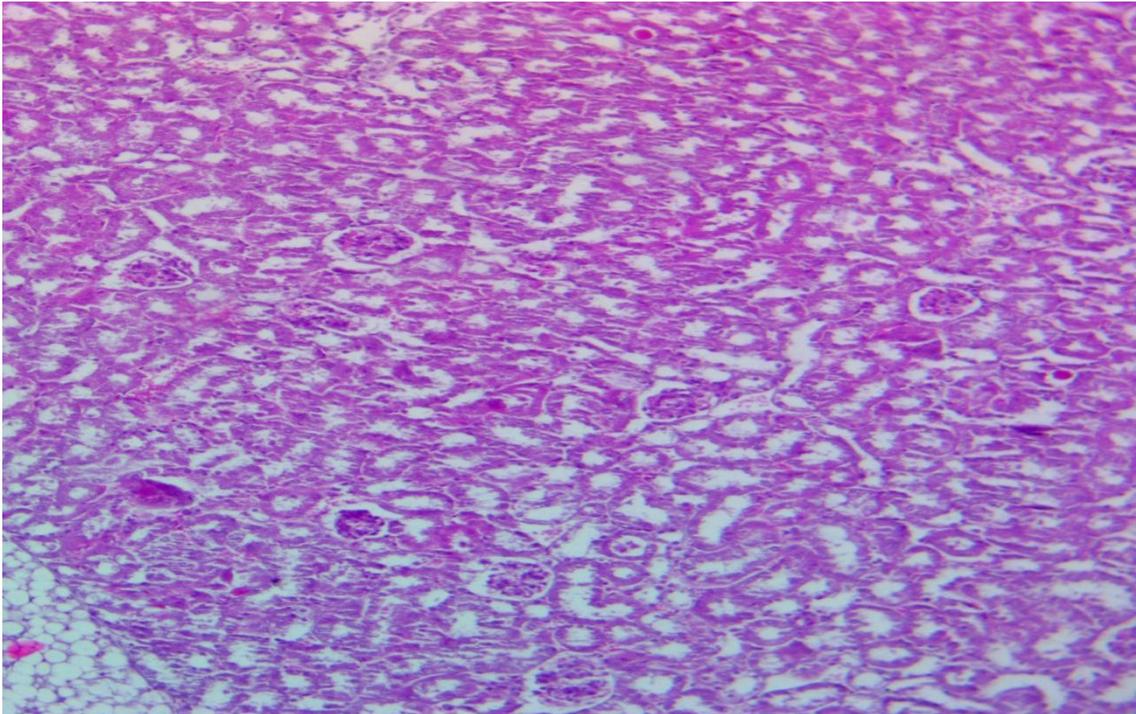
**Figure 39** : Micrographie représentative (x10) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol



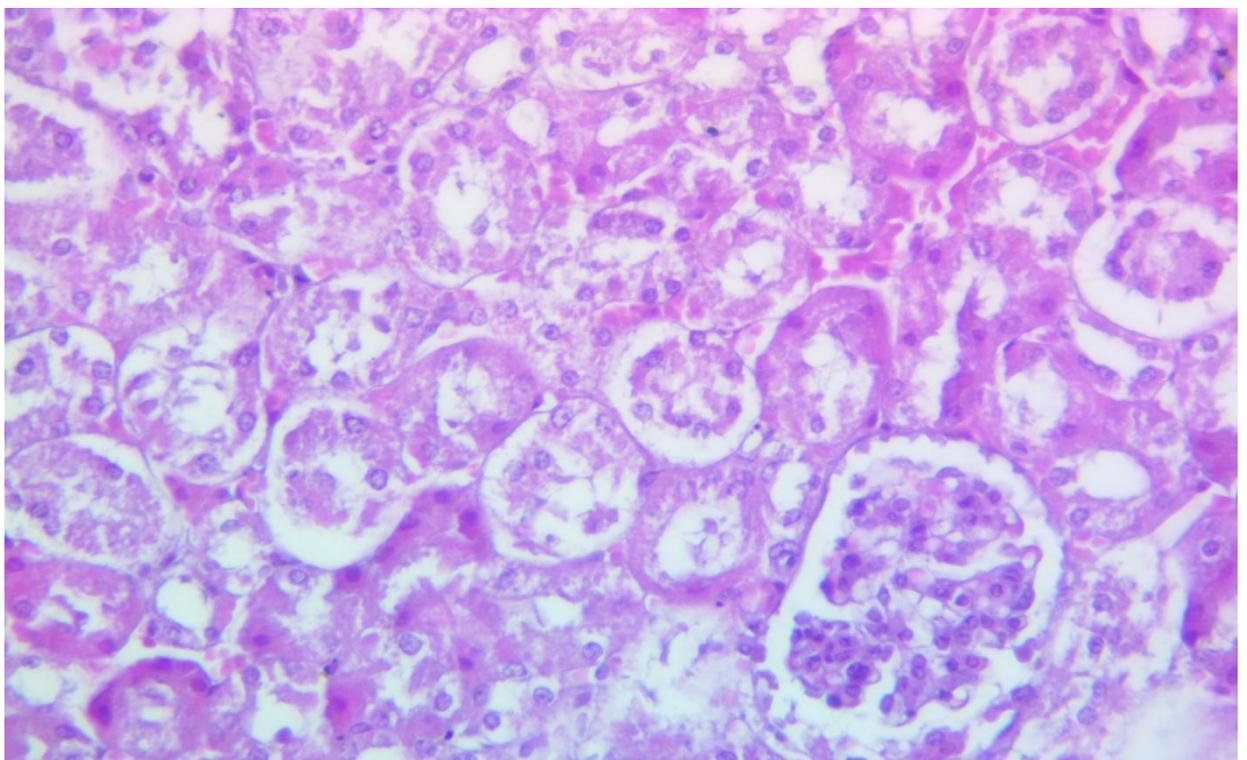
**Figure 40** : Micrographie représentative (x40) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol



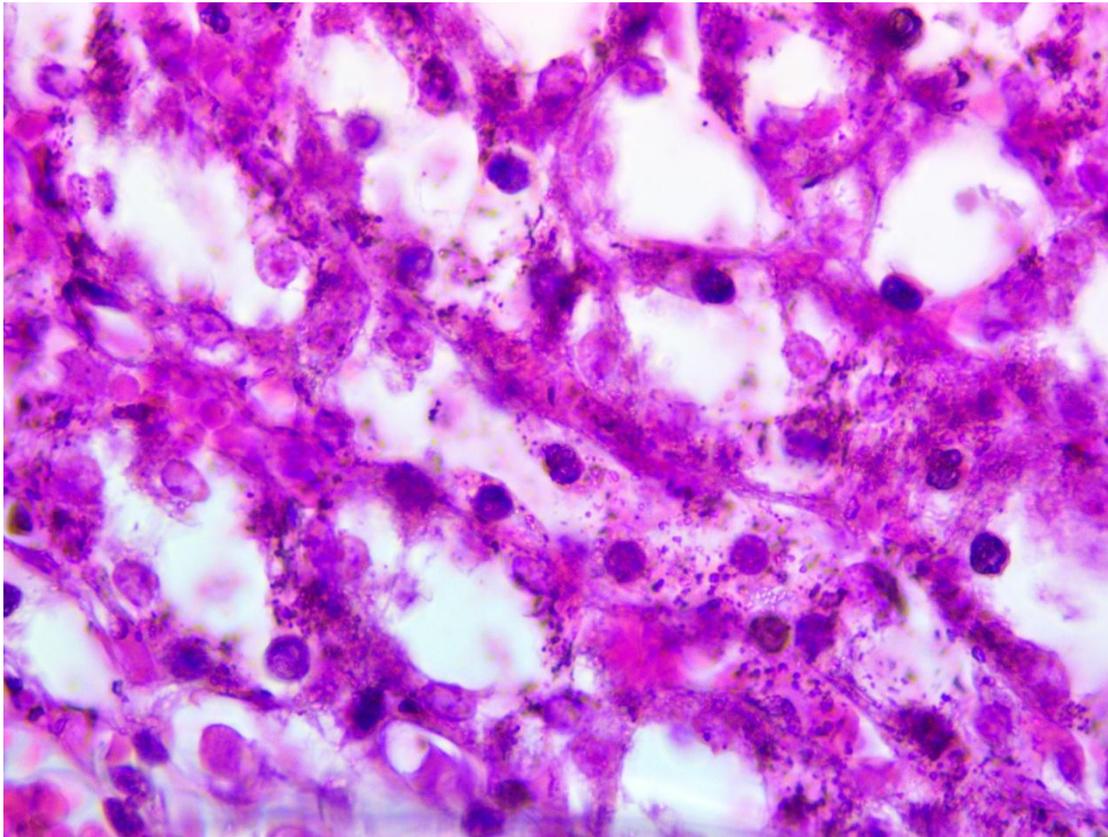
**Figure 41** : Micrographie représentative (x100) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe paracétamol



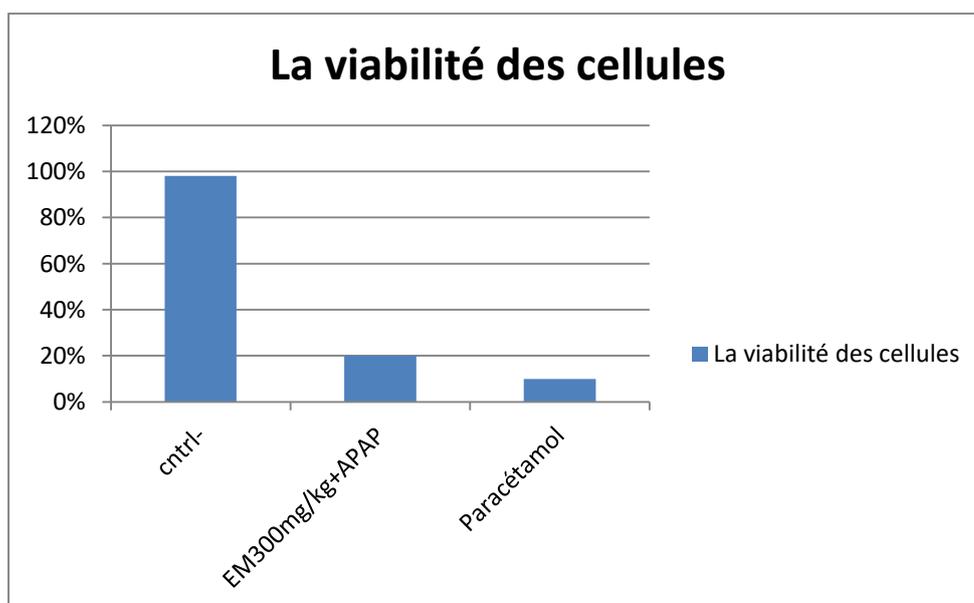
**Figure 42** : Micrographie représentative (x10) section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracétamol



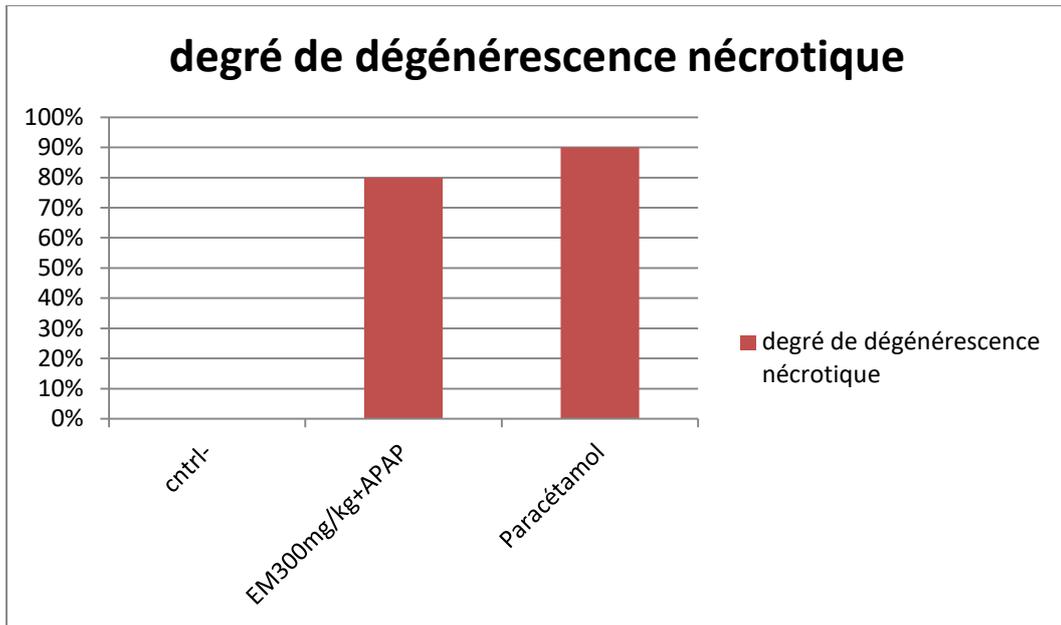
**Figure 43** : Micrographie représentative (x40) une section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracétamol



**Figure 44** : Micrographie représentative (x100) une section rénale colorée avec hématoxyline/éosine de groupe EM 300 mg /kg + Paracétamol



**Figure 45** : graphe montre la viabilité des cellules du tissu rénal des souris du modèle expérimentale.



**Figure 46** : graphe montre le degré de dégénérescence nécrotique des cellules du tissu rénale des souris de l'expérience.

## 2 Discussion Générale :

Dans la présente étude nous avons été amenés à évaluer l'effet néphroprotecteur de l'extrait méthanolique du cresson, sur un modèle expérimental du néphrotoxicité. Nous avons ciblé préférentiellement, l'étude histologique du rein, sachant que ce dernier a un rôle d'élimination des toxines .

Les néphropathies médicamenteuses sont généralement des atteintes rénales aiguës qui ne persistent que le temps du traitement. Cependant, certaines évoluent vers l'atteinte rénale chronique et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale (Gueguen *et al.*, 2012). L'incidence de la toxicité rénale secondaire à l'administration d'un médicament est en augmentation. Il s'agit d'un événement grave qui est associé à une morbidité et une mortalité importante. (Karie *et al.*, 2010)

Les plantes médicinales, en raison de leurs abondants ingrédients naturels néphroprotecteurs, ont été largement étudiées pour traiter les troubles rénaux. Dans la présente étude, l'efficacité néphroprotectrice de l'EM de cresson alénois a été étudiée via un modèle néphrotoxique induit par le paracétamol.

Notre étude passe par les étapes suivantes, la préparation de l'extrait méthanolique, l'étude de la toxicité aiguë de l'EM ainsi que l'évaluation de son potentiel effet néphroprotecteur.

Le résultat que nous avons obtenu lors de l'étape de l'extraction de l'extrait méthanolique du cresson alénois a donné un rendement de 10.19%.

Lors de notre étude de la toxicité orale aiguë, nous avons effectué le test limite de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Ce test se fait sur un nombre limité d'animaux. Dans notre cas, il a été appliqué sur 6 souris. Les résultats obtenus lors de cette expérience ont montré la survie de toutes les souris et l'absence de signes de toxicité, et ce, avec une dose allant jusqu'à 2000 mg/Kg. Selon l'OCDE, si au moins trois animaux survivent, la DL50 est supérieure à 2000 mg/kg (OCDE, 2008). On conclut donc que la toxicité aiguë de l'extrait est relativement faible, et qu'on peut le classer dans la catégorie 5 selon le classement du système général harmonisé de classification des produits chimiques entraînant une toxicité aiguë (SGH, 2013).

Dans notre étude, nous avons utilisé un modèle expérimental du néphrotoxicité induit par le paracétamol. Un surdosage de ce dernier cause un dépassement des capacités de métabolisation de la molécule. À doses thérapeutiques, le paracétamol est majoritairement conjugué dans le foie. Au-delà de ces doses, une voie oxydative est davantage sollicitée : elle aboutit à la formation d'un métabolite réactif, cytotoxique, neutralisé par le glutathion. Mais ce système de détoxification ne peut faire face à une ingestion massive de paracétamol, de sorte que des doses importantes provoquent une atteinte rénale. (Karie *et al.*, 2010)

Notre étude histologique du rein des souris intoxiquées au paracétamol a révélé une dégénérescence nécrotique rénale sévère. Toutefois, on constate une amélioration dans l'architecture histologique des différents tissus rénaux des groupes traités avec l'EM. Nos résultats concordent avec ceux de (Yogesh *et al.*, 2010). Ces résultats ont révélé que l'extrait éthanolique de graines de *Lipidium sativum* exerce un effet néphrocuratif, néphroprotecteur et antioxydant *in vivo*, à des doses 200mg/kg et 400mg/kg contre la néphrotoxicité induite par le cisplatine.

L'activité antioxydante de l'EM confère à ce dernier son effet néphroprotecteur. Cet effet serait dû à la présence de métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les polyphénols ainsi que les terpènes dans ses graines (Lee *et al.*, 2013).

Après l'analyse anatomopathologique on peut conclure que l'extrait méthanolique des graines du cresson alénois présente un effet néphro-protecteur via la réduction de la toxicité et d'état de nécrose rénale.

## Conclusion générale

---

## **Conclusion**

L'étude des paramètres associés à la néphrotoxicité est une étude très vaste et multifactorielle. Plusieurs facteurs interviennent dans la progression de cette pathologie qui représente la première cause de l'insuffisance rénale dans le monde.

Les plantes médicinales sont la source de la majorité des antioxydants naturels et elles restent encore sous exploitées dans le domaine médicale et l'industrie pharmaceutique. Sachant que les antioxydants jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies, le développement de nouveaux médicaments à base d'antioxydants d'origine naturelle doit être à l'ordre de jour.

La présente étude a montré que l'EM est un facteur clé dans l'inhibition des effets dangereux du paracétamol. Cette étude a ainsi révélé que le traitement par L'EM pourrait atténuer de manière significative le degré de lésions rénales. Les résultats actuels ont démontré que l'EM a une activité néphroprotectrice marquée.

Il ressort de cette étude que le cresson alénois est une plante prometteuse dans le domaine phytothérapeutique vu sa richesse en molécules bioactives et vu sa capacité protectrice vis-à-vis de la néphro-toxicité médicamenteuse. Toutefois, d'autres études restent nécessaires afin d'identifier ces différentes fractions et d'isoler les molécules bioactives responsables de ces effets dans le but de les appliquer comme base de futurs médicaments contre la toxicité aiguë du rein.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Agarwal N, Sharma S. (2013).** Exploration and utilization of garden cress seeds (*Lepidium sativum*) through product development endeavour. In: Gaur, R. K.; Sharma, K. P.; Chundawat RS (ed) Microbial, Plant and Animal Research., pp. 69-74.

**Ahmed A.A ; El-Moghazy S.A ; El-Shanawany M.A ; Abdel-Ghani H.F ; Karchesy J ; Sturtz G ; Dalley K ; Pare P.W. J, 2004 :** Nat. Prod, 67, 1705–1710.

**Al-Dbass A., Amina M., Al Musayeb N. M., El-Anssary A. A., Bhat, R. S., Fahmy, R., El- Ansary, A. (2021).** *Lepidium sativum* as candidate against excitotoxicity in retinal ganglion cells. Translational Neuroscience, 12(1), 247-259.

**Aouadhi S. (2010).** Mémoire Atlas des risques de la phytothérapie

**Bare Brenda, Smeltzer Suzanne, Sholtis Brunner Lillian, Suddarth Doris Smith (2011).** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice. 5<sup>ème</sup> édition. Édition De boek. Bruxelles. P 1647.

**Berehe and Boru. (2014).** Phytochemical screening and antimicrobial activities of crude extract of *Lepidium sativum* seeds grown in Ethiopia. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research Department of Chemistry, Adama Science and Technology University, P.O. Box: 1888, Adama, Ethiopia.

**Bertolini A., Ferrari A., Ottani A., Guerzoni S., Tacchi R., et Leone S. (2006).** Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Rev 12, 250-275.

**Boizot N., Charpentier J-P. (2006).** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Le Cahier des Techniques de l'Inra 79-82

**Bommas-Ebert Ulrike, Teubner Philip, Voss Reiner (2008).** Cours d'anatomie. Edition De boeck. Bruxelles. P 288.

**Bossuyt. X, Boeynaems J.-M (2001).** Repères en diagnostic de laboratoire. Édition Garent. Belgique. P 145.

**Boubchir. M. A (2002).** Abrégé en néphrologie. 1<sup>ère</sup> édition. Edition El Amel. P 21.

**Boucher Y., Pionchop P. (2006).** Douleurs or-faciales : diagnostic et traitement, Paris : Editions CdP 159 p.

**Boukri, M., M. N. Farsi, et al. (2014).** "Seismic risk and damage prediction: case of the buildings in Constantine city (Algeria)." *Bulletin of earthquake engineering* 12(6): 2683-2704

**Bouzouita, K.(2016).** Phytovigilance: enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda (Doctoral dissertation) p48.

**Brooker Christine (2001).** Le corps humain: Étude, structure et fonction. 2<sup>ème</sup> édition. Édition De boek. Bruxelles. P 340.

**Bruneton J. (1987).** Eléments de phytochimie et de pharmacognosie. In: ObameEngonga L C. (2009) Etude phytochimique, activités antimicrobiennes et antioxydantes de quelques plantes aromatique et médicinales africaines; p 34.

**Bruneton J. (1999).** Pharmacologie, phytochimie, plantes médicinales. In: Ramli I. (2013) Etude in vitro de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales: Cas de la famille des Lamiacees; p 20.

**Chalamet M. J. (2015).** Toxiques rénaux et biomarqueurs : essai de cartographie des différents modes d'action des substances néphrotoxiques en médecine vétérinaire.

chandrashura (*Lepidium sativum* Linn.) an experimental study. *AYU*, 34: 302-304.

**Chartier Éric (2002).** Urologie. Edition ESTEM. 4<sup>ème</sup> édition. P 10

**Cittanova-Pansard M.L, Jacob L (2007).** Insuffisances rénales aiguës toxiques (dont la chimiothérapie). L'insuffisance rénale aiguë. Springer. Paris, Springer: 177-196.

**Clémentine H. (2015).** Étude du comportement interne de l'abdomen lors d'un impact, Observations par échographie ultrarapide.Édition De boek, Bruxelles. P : 345.

Complement. *Altern. Med.*, 16: 501. doi: 10.1186/s12906-016-1483-4.

**Czapecka E., Mareczek A., Leja M. (2005).** Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some Lamiaceae species. *Food Chem*; 93:223-6.

**D. Eugenio-Pérez, L. Y. Medina-Fernández, J. A. Saldivar-Anaya, E. Molina-Jijón, et J. Pedraza-Chaverri, (2016).** Role of Dietary Antioxidant Agents in Chronic Kidney Disease. *IntechOpen*, p.546-634

**Diouf P. N., Stevanovic T., Cloutier A. (2009).** Study on chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of hot water extract from piceamariana bark and its proanthocyanidin-rich fractions. In: Muanda F N 2010: Identification de polyphenols, evaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Université Paul Verlaine-Metz: p 49.

**Driad Y. (2009).** Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature. P 47, 49, 58. Université de Lorraine.

**Dupont J. (2004).** On the solid, liquid and solution structural organization of imidazolium ionic liquids. Journal of the Brazilian Chemical Society 15(3): 341-350.

**E. S. Al-Sheddi, N. N. Farshori, M. M. Al-Oqail, J. Musarrat, A. A. Al-Khedhairi and M. Siddhiqui (2016),** Protective effect of *Lepidium sativum* seed extract against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and oxidative stress in human liver cells (HepG2). Pharm. Biol., 54: 314- 321.

**EATON DC., POOLER JP. (2009).** Vander's Renal Physiology, 7th ed, The McGraw-Hill Companies, 1-24.

**Elaine N., MARIEB. (1999).** Anatomie et physiologie humaines, Traduction de la 4 -ème édition américaine, Édition D Boeck, Page :986-991

**Falana H., Nofal W., Nakhleh H. (2014).** A review article *Lepidium sativum* (Garden cress). Pharm-D Program, College of Nursing, Pharmacy and Health Professions, Birzeit University.1-8.

**Faller Adolf, Sprumont Pierre, Schünke Michael (2004).** Le corps humain. 5ème édition. Édition De boeck. Bruxelles. P 345.

**Fawcett Don.W, Jensch Ronald.P (2002).** Histologie l'essentiel. Édition Maloine. France. P 382, 383

**Floege J, Johnsson RJ, Feehally J. Mosby (2010).** Comprehensive clinical nephrology. Edition Elsevier. 4e édition. P 121.

**Florian C (2011).** L'insuffisance rénale chronique a la dialyse rôle du pharmacien dofficine dans l'accompagnement du patient dialysé. Université joseph fourier faculté de pharmacie de Grenoble.

**Forouzandeh Hossein, Mohammad Ebrahim Azemi, Iran Rashidi, Mehdi Goudarzi, et Heibatullah Kalantari (2013)** . Study of the Protective Effect of Teucrium polium L. Extract on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice

**Fourcade Olivier, Geeraerts Thomas, Minville Vincent, Samii Kamran (2014).** Traité d'anesthésie et de réanimation.4<sup>ème</sup> édition. Edition Lavoisier. Paris. P 47, 49.

**Friedel G. (1904).** Étude sur les groupements cristallins, Société de l'Imprimerie Theolier

**Gal Morgane Le, Jeanguiot Nicole (2010).** Comprendre une situation clinique par l'anatomie-physiologie. Edition ESTEM. Paris. P 116.

**Ganong William (2003).** Physiologie médicale.2<sup>ème</sup> édition. Edition De boek. P 427.

Gardner et al, 1993(Sanago, 2006)(ressources unisciel) Educational Resources, College of Veterinary Medicine, University of Georgia

**Geula, S., S. Moshitch-Moshkovitz, et al. (2015).** 'm6A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation." Science 347(6225): 1002- 1006. 89.

**GIMIÈ F. (2010).** Evaluation des ARNm circulants sanguins comme nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité chez le rat.

**Godin-ribuot D. (2011).** Le néphron et la circulation rénale, UE3-2 Physiologie rénale, Université Joseph Fourier de Grenoble -Tous droits réservés

**Gray, H., (2000).** Anatomy of the Human Body, Philadelphia: Lea and Febiger, New York: Bartleby.com, [http://www. Bartleby.com/107/](http://www.Bartleby.com/107/), 20th edition, 2000.

**Gregory, J., R. J. Stouffer, et al. (2007).** "Climate change 2007: the physical science basis

**Grucker S. (2004).** Toxicité rénale des ains, de l'éthylène glycol et des végétaux chez les Carnivores domestiques.

**Gueguen Yann, Caroline Rouas, François A. Leblond (2012).** Les biomarqueurs d'atteintes rénale. Néphrologie & thérapeutique, 8 : 146–155

**Guénard Hervé, Bernard Bioulac, Michel R.Boisseau, Francois Carré, Jacques Demotes-Mainard, Philippe Devillier, Jacques Hanoune , Alain Harf, Jezn-René Lacour, Yvon Lamour, Richard Le Nour, Bernard Lévy, Roger Marthan, Francois Mion, Michel Paillard, Bernard Swynghedauw, Pierre Varéne, Jean-Didier Vincent (2001).** Physiologie humaine. 3<sup>ème</sup> édition. Édition Pradel. P : 267.

**Haider MH. (2016).** Analysis of trace heavy metals and volatile chemical compounds of lepidium sativum using atomic absorption spectroscopy. chromatography-mass spectrometric and fourier transforminfrared spectroscopy. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.,7(4):25-29

**Heath John W, Richard Paul Wheeler, Stevens Alan, Young Barbara (2006).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler. Édition De boeck. Bruxelles. P 315.

**HEBERT F. (2004).** Guide Pratique d'Uro-Néphrologie vétérinaire. Med. Com, Paris, 252.

**Hélénon O., Khairoune A., Correas J .,M. , MerranS., Balleyguier C., Cornud F., et Moreau JF .(2000).** Le sinus du rein : imagerie pathologique et pièges, Journal de radiologie, Vol 81, N° 9, P 1055.

**Hennen Georges (1996).** Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne. Édition De boeck. Bruxelles. P 550.

**Henri-Gabriel Dupuy. (2009) .** Anatomie, histologie et cytologie animales.

**Henry N.,Sèbe P.** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMS (Elsevier Masson SAS ,Paris), Néphrologie, 18-001-C-10,(2008).

**Hodgman MJ., et Garrard AR. (2012).** A Review of Acetaminophen Poisoning. Crit Care Clin 28, 499-516.

**Hugol M. (2014).** Prédicativité des paramètres urinaires dans les études précliniques.

**J. Malar, K. Chairman, A. R. J. Singh, J. S. Vanmathiand, K. Vasanthi (2014).** Antioxidative activity of different parts of the plant Lepidium sativum Linn. Biotechnol. Rep., 3:95-98.

**James W., Dear D., Nicholas Bateman (2019).** Paracétamol poisoning, MEDICINE. 48(3) : 208-210.

**Jana Vaskovic (2020).** Kidney. Dimitrios Mytilinalos MD.

**Karie, S., Launay-Vacher, V., Gilbert Deray, Isnard-Bagnis, C., (2010).** Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie & Thérapeutique, 6 , 58-74.

**Karim K., Benzaghadi H. (2015).** Les infections urinaires chez les nourrissons.

**Kerckhove N., Mallet C., François A., Boudes M., Chemin J., Voets T., Bourinet E., Alloui A., et Eschalié A. (2014).** Cav 3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol, J Pain, 15(4):764-72.

**Kévin D. (2013).** Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale.

**Kierszenbaum, A.L., (2006).** Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Edition De Boeck Université rue des Minimes. 39, B-1000 Bruxelles

**Kloos. (1976).** preliminary studies of Medicinal plants and plant products in Ethiopian markers. Journal of Ethiopian Pharmaceutical Association 2 :18-28. Kloos, (1976). preliminary studies of Medicinal plants and plant products in Ethiopian markers. Journal of Ethiopian Pharmaceutical Association 2:18-28

**L. Bellini, (2017).** Renal collecting tubule | anatomy [en ligne]. Encyclopedia Britannica. Disponible sur : <https://www.britannica.com/science/renal-collecting-tubule> (consulté le juill. 14, 2021).

**Lacombe (2015).** L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine 7eme édition, Edition Lamarre page 159.

**Lacombe M. (2005).** Précis d'anatomie et de physiologie humaine.

**Lacombe Michelle (2006).** Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. 6ème édition. Édition Lamare. Paris. P 137.

**Lacour B (2013).** Physiologie des reins et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue francophone des laboratoires. P 25-36.

**Lazerow SK, Abdi MS and Lewis JH (2005).** Drug-induced liver disease 2004. Current Opinion Gastroenterology 21: 283–292.

**Lechat P.(2006).**Pharmacologie, Niveau DCEM 1 ; p 195. Université Pierre et Marie Curie.

**Lee CC, Shen SR, Lai YJ, Wu SC. (2013).** Rutin and quercetin, bioactive compounds from tartary buckwheat, prevent liver inflammatory injury. *Food Funct.* 4(5):794-802.

**lépidier »**, dans Émile Littré, Dictionnaire de la langue française, 1872-1877-consulter cet ouvrage (<https://www.littre.org/definition/l%C3%A9pidier>)

**Lord, A., Ménard, C., (2002).** *Le Médecin du Québec*, 37 (6).

**M. Boudjouref, et al. (2011).** "Essential oil composition from *Artemisia campestris* grown in Algeria." *Advances in Environmental Biology*: 429-433

**M. Eddouks, M. Maghrani, A. Lemhadri M.-L. Ouahidi and H. Jouad (2002).**

Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the South-East region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.*, 82: 97-103.

**M. R. Prajapati and P. H. Dave (2018).** Therapeutic and nutritional importance of garden cress seed. *J. Pharmacogn. Phytochem.*, 7: 140-143.

**Manuelle Christelle (2008).** *Les 5 fonctions vitales du corps humain.* Édition Lamare. France. P 186, 187, 189, 191.

**Marieb Eliane N. (2008).** *Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie .8 -ème édition.* Edition Pearson éducation. Page : 547.

**Martin Claude, Riou Bruno, Vallet Benoît (2006).** *Physiologie humaine appliquée.* Edition Arnett. France. P 148.

**Matar J. (2014).** Caractérisation biochimique et fonctionnelle du mutant T179N de l'aquaporine-2 humaine.

**Mathon L.,O.,L. (2016).** Contribution à la communication vétérinairepropriétaire : réalisation de fiches de recommandations nutritionnelles à destination de propriétaires de chiens et de chats atteints de maladies chroniques.

médicinales du nord et du sud Algériens; p 19

**Mellal Ahmed (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine: Viscères du tronc. Edition EPU. P 211, 219.

**Michalczyk D., Drozdowicz A., Pintscher S., Plonka P.M. (2011).** Mycetozoal bloom in a hydroponic culture of garden cress (*Lepidium sativum* L.). *International Journal of Food Microbiology*, 145(1): 336-341.

**Mnoobi a. Raish, A. Ahmad, K. M. Alkharfy, S. R. Ahamad, K. Mohsin, F. I. Je nd A. M.**

**Mohizea (2016).** Hepatoprotective activity of *Lepidium sativum* seeds against Dgalactosamine/lipopolysaccharide induced hepatotoxicity in animal model. *BMC*

**N. D .Raval, B. Ravishankar and B. K. Ashok (2013).** Anti-inflammatory effect of

**N. Marieb Elaine (2008).** *Biologie humaine*. 8<sup>ème</sup> édition. Édition Pearson Canada. P 547.

**N. Marieb Elaine, Hoehn Katja (2013).** *Anatomie et physiologie humaine*. 9<sup>ème</sup> édition. Edition Pearson éducation. Inc. P 1163.

**N. U. Rehman, A. U. Khan, K. M. Alkharfy and A. H. Gilani (2012).** Pharmacological Basis for the Medicinal Use of *Lepidiumsativum* in Airways Disorders. *Evid. Based Complementary Alternat Med.*,

**Nguyen Sy Hung, Bourouina Redha, Claude Anne, Pfister Allin (2008).** *Manuel d'anatomie et de physiologie*. 4<sup>ème</sup> édition. Édition Lamare. France. P 51

**Olaleye MT, Adegboye OO and Akindahunsi AA (2006).** *Alchornea cordifolia* extract protects wistar albino rats against acetaminophen-induced liver damage. *African Journal of Biotechnology* 5(24): 2439–2445.

**Olmer M. (2003).** *Vivre avec une maladie des reins*. FNAIR, La Fondation du Rein, La Ville de Marseille.

**Olmer Michel (2007).** *Vivre avec une maladie des reins*. 3<sup>eme</sup> édition. L.I.E.N. Paris. P 11.

**Organisation de développement économique et culturel (OCDE).** (2008) : Lignes directrices de l'ocde pour les essais de produits chimiques Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses. [https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-425-toxicite-aigue-par-voie-orale-methode-de-l-ajustement-des-doses\\_9789264071056-fr#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-425-toxicite-aigue-par-voie-orale-methode-de-l-ajustement-des-doses_9789264071056-fr#page1)

**Paris R R., Moyses H. (1965).** Précis de matière médicale, Tome 1. In: Ramli | 2013: Etude in vitro de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales: Cas de la famille des Lamiacees; p.20

**Patil Kadam P V., Yadav K N., Rakesh A S., Shivatare., Nupura S., Narappanawar., Pande A S., M J. (2012).**

**Prescott L F. (2000).** Paracetamol : past, present, futur. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de Limoges ; p (1518). Université de Limoges.

**R. B.-Flohe, F. J. Kelly, J. T. Salonem, J. Neuzil, J.-M. Zingg and A. Azzi (2002).** The European perspective on vitamin E: Current knowledge and future research. Am. J. Clin. Nutr., 76: 703-716.

**R. E. Bulger, R. E. Cronin, et D. C. Dobyson, (1979).** Survey of the morphology of the dog kidney, Anat. Rec., vol. 194, no 1, p. 41-65

**Ramé Alain, Sylvie Thérond (2009).** Livre anatomie et physiologie. Édition Elsevier Masson SAS. Italie. P 244, 245, 247, 248.

**Ruzicka L. (1953).** Experientia. In: Touafek O 2010: Etude phytochimique de plantes

**S. Karie-Guigues, C. Isnard-Bagnis, G. Deray (2009).** TOXICITÉ RÉNALE DES MÉDICAMENTS

**S. Wadhwa, M. S. Panwar, A. A. Grawal, N. Saini, L. N. Patidar (2012).** A review on pharmacognostical study of *Lepidium sativum*. Adv. Res. Pharmaceuticals Biologicals, 2: 316-323.

**Saeid Vazifeh, Parya Kananpour, Mahna Khalilpour, Sajjad Vazifeh Eaisalou, and Michael R. Hamblin (2022).** Anti-inflammatory and Immunomodulatory Properties of *Lepidium sativum*

**Shah, Mamta & Dudhat, Vinisha & Gadhvi, Krupa. (2021).** *Lepidium sativum*: A potential functional food. Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine. 7. 140-149

**Sherwood (2006).** Physiologie humaine. 2ème édition. Edition de Boeck. Bruxelles. P 406.

**Sherwood (2012).** Physiologie humaine 2ème édition édition de Boeck, Page :406.

**Sidibé K. (2003).** Utilisation des antalgiques ou analgésiques dans le Service de Chirurgie Orthopédique de l'Hôpital Gabriel Touré ; Thèse de doctorat ; p 26. Université de Bomako.

**Silverton Dee Unglaub, William C.Ober, Claire W.Garrison, Andrew C.Silverton, Bruce P.Jojnson (2007).** Physiologie humaine, une approche intégrée. 4ème édition. Edition Pearson. France. P 587.

**Stanley Mickey, Gauntlett Beare Patricia (1999).** Soins infirmiers gériatrie : vieillissement normal et pathologique. 2ème édition. Edition F. A. Davis. Philadelphia. P 214.

**Stephan, silbernagl, Agamemnon, Despopoulos (2001).** Atlas de poche de physiologie, 3e édition, Page 126.

**Stéphanie L .(2014).** Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients.

**Stevens Alan, Lowe James (1997).** Histologie humaine. 2ème édition. Édition De boek. Paris. P 297.

**Système général harmonisé (SGH).** (2013) : classification et étiquetage des produits chimiques. 5ème édition révisé [https://unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev05/French/ST-SG-AC10-30-Rev5f.pdf](https://unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/French/ST-SG-AC10-30-Rev5f.pdf)

**Tortora , Derrikson (2007).** Principe d'anatomie et de physiologie. 4ème édition. Edition De boeck. Bruxelles. P 1077.

**V. Gueutin, G. Deray, et C. Isnard-Bagnis, (2012).** Physiologie rénale, Paris : Bull Cancer vol. 99, no 3, p. 237-249

**Vaubourdolle Michel (2007).** Biochimie hématologie.3ème édition. Edition Le Moniteur. P 262.

**Vaubourdolle Michel (2007).** Toxicologie science mathématiques, physiques et chimiques. 3ème édition. Edition Wolters Kluwer SA. P 89-90.

**Vishy M (2019).** Anatomy of the kidney and ureter.

**Wadhwa S., Panwar M. S., Agrawal A., Saini N., Patidar L.N. (2012).** A Review On Pharmacognostical Study Of *Lepidium Sativum*. *Advance Research in Pharmaceuticals And Biologicals*, 2 (4): 316-323.

**Walton N J., Brown D E. (1999).** Chemical from plants: Perspectives on plant secondary products. In: Attou A 2011: Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques des extraits de la plante *RutaChalepensis* (Fidjel) de la région d'Ain Témouchent; p 10.

**Wheater P.Richard, Young Barbara, Heath John.W (2001).** *Histologie fonctionnelle*. 1ère édition. Édition De boeck. Bruxelles. P 289.

**Yalda H., Tulin O., Yalda R.S. (2021).** Evidence for health-promoting properties of *Lepidium sativum* L.: An updated comprehensive review. Review article. 18p.

**Yogesh chand Y., Srivastav DN., Seth AK., Vipin S., Balaraman R., Tejas KG. (2010).** In vivo antioxidant potential of *Lepidium sativum* L. seeds in albino rats using cisplatin induced nephrotoxicity. *Inter J Phytomed* 2 : 292-298.

**Yu-Guang Chen, Cheng-Li Lin, Ming-Shen Dai, Ping-Ying Chang, JiaHong Chen, Tzu-Chuan Huang, Yi-Ying Wu, and Chia-Hung Kao (2015).** Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients With Acetaminophen Intoxication. *Medicine (Baltimore)*. 94(46)

**Zia M., Raman D. (2015).** Anatomy of the kidney and ureter, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, Volume 16, Numéro 6, Pages 247-252.

## **Résumé:**

Les maladies du rein représentent un problème de santé majeur dans le monde entier. De nos jours, leur prévalence est liée aux divers produits chimiques toxiques, médicaments, ainsi qu'aux virus suite à l'ingestion ou infection. Le paracétamol est l'une des origines d'une atteinte rénale. Il est un médicament utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. Pour des fins thérapeutiques, une surdose d'APAP peut entraîner une néphrotoxicité et même la mort chez les animaux de laboratoire et les humains. C'est pour ce la, que nous avons ciblé son usage dans notre modèle de néphro-toxicité. Nous nous sommes intéressés, dans notre présente étude, à l'évaluation du potentiel effet néphroprotecteur de l'extrait méthanolique du cresson alénois (EM) sur un modèle expérimental de néphrotoxicité induit par le paracétamol. Au regard de nos résultats, nous avons relevé avec intérêt, un effet néphroprotecteur de l'EM. En effet, nos résultats indiquent une amélioration de l'architecture anatomopathologique des sections rénales suite au traitement par l'EM. Au terme de notre travail, nous sommes parvenus à confirmer l'hypothèse émise au départ. Cependant, d'autres études restent nécessaires afin d'identifier ces différentes fractions et d'isoler les molécules bioactives responsables de ces effets dans le but de les appliquer comme base de futurs médicaments contre la toxicité aiguë du rein.

**Mots clés :** néphroprotecteur ; Cresson alénois ; néphrotoxicité ; Paracétamol.

## **Abstract :**

Kidney diseases represent a major health problem worldwide. Nowadays, their prevalence is linked to various toxic chemicals, drugs, as well as viruses following ingestion or infection. Paracetamol is one of the origins of kidney damage. It is a drug used for its analgesic and antipyretic properties. For therapeutic purposes, an overdose of APAP can cause nephrotoxicity and even death in laboratory animals and humans. This is why we have targeted its use in our nephro-toxicity model. We were interested, in our present study, in the evaluation of the potential nephroprotective effect of the methanolic extract of garden cress (EM) on an experimental model of nephrotoxicity induced by paracetamol. In view of our results, we noted with interest a nephroprotective effect of EM. Indeed, our results indicate an improvement in the anatomopathological architecture of renal sections following treatment with EM. At the end of our work, we managed to confirm the hypothesis put forward at the start. However, further studies are still needed to identify these different fractions and to isolate the bioactive molecules responsible for these effects in order to apply them as the basis of future drugs against acute kidney toxicity.

**Keywords :** nephroprotective; Gardencress; nephrotoxicity; Paracetamol

## **ملخص:**

تمثل أمراض الكلى مشكلة صحية كبيرة في جميع أنحاء العالم ، وانتشارها في الوقت الحاضر مرتبط بمختلف المواد الكيميائية السامة والأدوية ، وكذلك الفيروسات بعد الإبتلاع أو الإصابة. يعد الباراسيتامول أحد أسباب تلف الكلى. وهو دواء يستخدم لخصائصه المسكنة وخافضة للحرارة. للأغراض العلاجية ، يمكن لجرعة زائدة منه أن تسبب تسمم كلوي وحتى الموت في حيوانات المختبر والبشر. هذا هو السبب في أننا استهدفنا استخدامه في نموذج السمية الكلوية لدينا. كنا مهتمين في دراستنا الحالية بتقييم التأثير الوقائي للكلية المحتمل للمستخلص الميثاني من رشاد الحديقة على نموذج تجريبي للسمية الحديثة التي يسببها الباراسيتامول. في ضوء النتائج التي توصلنا إليها ، لاحظنا باهتمام تأثير الوقاية الكلوية للمستخلص الميثاني من رشاد الحديقة. في الواقع ، تشير نتائجنا إلى تحسن في البنية التشريحية المرضية لأقسام الكلى بعد العلاج بالمستخلص الميثاني من رشاد الحديقة. في نهاية عملنا ، تمكنا من تأكيد الفرضية المطروحة في البداية. ومع ذلك ، لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد هذه المواد المختلفة وعزل الجزيئات النشطة بيولوجيًا المسؤولة عن هذه التأثيرات من أجل تطبيقها كأساس للأدوية المستقبلية ضد سمية الكلى الحادة.

**كلمات البحث :** حب الرشاد , الباراسيتامول , السمية الكلوية