République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
École Nationale Supérieure Vétérinaire

ENSV
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE
ALGER

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Mémoire de projet de fin d'études

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master

En : Science vétérinaire

l'effet hépatoprotecteur de l'extrait méthanolique du *Lepidium sativum* contre l'hépatotoxicité 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**
- Examinateur :	**Mme. ZENAD OUAHIBA**	**M.C.B**	**ENSV**

Année universitaire : 2022/2023

Déclaration sur l'honneur

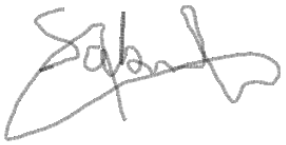
Je soussignée Mlle HALAIMIA Ghada Kamilia, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée .En conséquence, je m'engage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

Signature :

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 :



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.

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 dédié 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 doits . . 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 ……1

Chapitre I. Rappels bibliographiques ……3

1. Anatomie et histologie du foie……..…….3

1.1. Anatomie hépatique ……3

1.1.1. Les lobes hépatiques ……3

1 .1.2. La segmentation hépatique ……4

1 .2 .Histologie du foie ……5

1.2.1.Lobules hépatique ……5

1.2.2.Cellules hépatiques ……..5

1.2.2.1 Hépatocytes …….……..6

1.2.2.2Cellules non-parenchymateuses ……..……..6

1.2.2.2.1.Les cellules endothéliales ……..…….6

1 .2.2.2.2. Les cellules de Kupffer ……..6

1 .2.2.2.3.Les cellules péri-sinusoïdales stellaires ……..……7

1 .3. Physiologie du foie …….……7

1.3.1. Fonction métabolique ……...7

1.3.1.1.Métabolisme protéique ……...……7

1.3.1.2.Métabolisme glucidique ……..7

1 .3.1.3.Métabolisme lipidique ……8

1 .3.2.Fonction de synthèse de protéines ……8

1 .3. 3. La formation de la bile et son excrétion ……8

1 .3.4. Fonction immunitaire ……8

1 .3.5.Fonction de détoxification ……9

2. paracétamol et l'hépato toxicité induit par paracétamol ……9

2. 1. Définition ……..……9

2. 2 . Données pharmacocinétiques ……10

2.2.1. Demi-vie ……..10

2 .2 .2 .L'absorption ……10

2 .2.3. Distribution ……10

2 .2 .4 .Métabolisme ……..10

2 .2 . 4 .1.La glucuroconjugaison …..……..11

2. 2 .4 .2 .La sulfoconjugaison ……..……11

2 .2 .5 .L'élimination ……..12

2 . 2 .6 .d'hépato toxicité induits du paracétamol ……..12

Chapitre II. Matériels et méthodes……..14

1. Matériels …..……..……14

1.1 Matériel végétal «Lepidium Sativum» ……14

1.1.1 Description botanique ……..14

1.1.2 Noms vernaculaires de la pante ……...14

1.1.3 Position systématique …….……..14

1.1.4 Utilisations médicinales ……15

1.1.5 Composition chimique ……15

1.1.6 Effet hépato-protecteur de Lepidium sativum ……..……16

1.2 Matériel animal ……...17

1.2.1 Conditions d'élevage …….…..…..17

1.3 Matériel non biologique …….…….17

1.4 Réactifs et colorants ……...18

2 Méthodes ……18

2.2 .Etude de la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique du cresson alénois ……19

2.2 Modèle expérimental ……..……20

2.2.1 Répartition et traitement des souris ……20

2.2.2 Etude histologique ……23

Chapitre III. Résultats et Discussion …….…..…24

1. Résultats…….……..… 24

1.1 Résultats de l'étude de la toxicité aigue (DL50) ……....23

1.2.Amélioration de l'architecture histologique hépatique chez les souris traitées par l'extrait méthanolique ……....25

2. Discussion ……..…..….28

Conclusion ……...……..……30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les principaux noms vernaculaires de la plante «Lepidium Sativum» ……14

Tableau 02 : Matériel non biologique. ……17

.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie générale du foie……..3

Figure 2 : segment hépatique **…….4**

Figure 3 : le lobule hépatique ……..5

Figure 4 : les cellules hépatique ……..6

Figure 5 : Étapes de détoxification au niveau du foie ……..9

Figure 06: Aspect morphologique de L. Sativum A : feuilles ; B : fleurs ; C : Les graines ……...…16

Figure 07 : Extraction par macération au méthanol ……18

Figure 08: l'extrait méthanolique du cresson alénois ……..19

Figure 09 : Préparation de l'extrait à injecter……20

Figure 10 : Injection de l'extrait à 2000 mg/kg par gavage……..20

Figure 11 : Plan expérimental de la thérapie utilisant le cresson alénois …….21

Figure 12 : Administration par voie intra-gastrique (Photo originale ……..22

Figure 13 : Conception des coupes histologiques. (a), blocs en paraffine.(b), conception des coupes de 5µm à l'aide du microtome …….23

Figure 14: Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections du foie colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôle (A), et traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique (B)…….……24

Figure 15 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôleVCL : Veine centro- lobulaire ; T :Triade …..….25

Figure 16 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes paracétamol VCL : Veine centro- lobulaire ; T :Triade ; DN :dégénérescence nécrotique …….26

Figure 17 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes paracétamolVCL : Veine centro- lobulaire ; NB : noyau binucléé ……27

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APAP : paracétamol

NAPQI : N-acetyl-p-benzoquinone imine

CCI4 :Tétrachlorométhane

EM : éxtrait méthanolique

.

Introduction

Introduction :

Le foie est un organe vital et multifonctionnel , qui joue des rôles essentielles tel que, la métabolisme (des glucide , des lipide ,des protéine) , stockage des nutriment (glucose , les vitamines) , la production d'énergie ,la sécrétion , la détoxication et l'élimination des substance toxiques comme (les médicaments) d'énergie (Subramoniam et Pushpangadan, 1999 ; Adewusi et Afolayan, 2010) , les maladies hépatique sont constitués un problème majeur de santé à travers le monde , avec une prévalence élevée. Leur apparitions est souvent liée à l'exposition des produit chimique , , ou une affection viral ,à la prise de médicament tels que le paracétamol, utilisé comme analgésique ou antipyrétique (singh et al,2014)

La toxicité du paracétamol se manifeste par un déséquilibre dans la production de radicaux libres et un dysfonctionnement de la mitochondrie endommageant ainsi la cellule hépatique (Berson, 2005 ; Baudin, 2006). Notre étude a été entreprise dans le cadre d'une étude histopathologique chez les souris Swiss *albinos* femelles intoxiquées par le Paracétamol.

Les plantes aromatiques ont l'aptitude à synthétiser de nombreux métabolites secondaires en réponse aux stress biotiques et abiotiques qu'ils peuvent subir. Ces métabolites secondaires posséder diverses propriétés biologiques (Haddouchi et al, 2009)

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 de la famille des Brassicaceaeune plante annuelle à croissance rapide, qui est originaire de l'Égypte et de l'ouest de l'Asie, mais elle est maintenant cultivée dans l'ensemble du monde est utilisé comme aliment et agent thérapeutique dans la médecine traditionnelle pour traiter les troubles liés à la santé. Cette plante et ses extraits ont été décrits pour représenter des effets pharmacologiques précieux, notamment antioxydants, anticancéreux, diurétiques (Indumathy et z, 2015 ; Sowjanya et al., 2013), anti-inflammatoires, analgésiques(Al-Yahya et al., 1994; Attia et al., 2019), antidiabétique, antimicrobien, antidiarrhéique (Alqahtani et al., 2019), 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 hépato-protecteurs.

Notre étude vise à mettre en évidence le potentiel effet hépatoprotecteur du cresson alénois sur un modèle expérimental d'hépatotoxicité.

Nous avons centré notre travail sur les points que vous avez présentés :

- L’étude de la toxicité aigue de Lepidium Sativum
- Le développement du modèle expérimental d’hépatotoxicité induite par le paracétamol chez les souris Swiss *albinos* femelles.
- L’étude histologique des sections hépatiques en vue du suivi de la toxicité du paracétamol ainsi qu'à l'évaluation de l’effet bénéfique du cresson alénois sur le foie

Chapitre I

Rappels Bibliographique

1 . Anatomie et histologie du foie

1.1. Anatomie hépatique :

Le foie est un organe glandulaire majeur du système digestif situé logé dans la partie supérieure droit de l'abdomen, du et il est enveloppé d'une capsule de tissu conjenctif et est également entouré par le péritoine. Cet organe a la forme d'un segment d'ovoïde avec une grosse extrémité droite et présente trois faces : antérieure, inférieure et postérieure, ainsi que trois bords : antérieur, postéro-supérieur et postéro- inférieur. Sa couleur est rougeâtre et sa consistance est de nature ferme. Le poids du foie est d'environ 1500 grammes et ses dimensions sont en moyenne de 16 cm de haut, 28 cm de large et 8 cm d'épaisseur (Hammoudi, 2010).

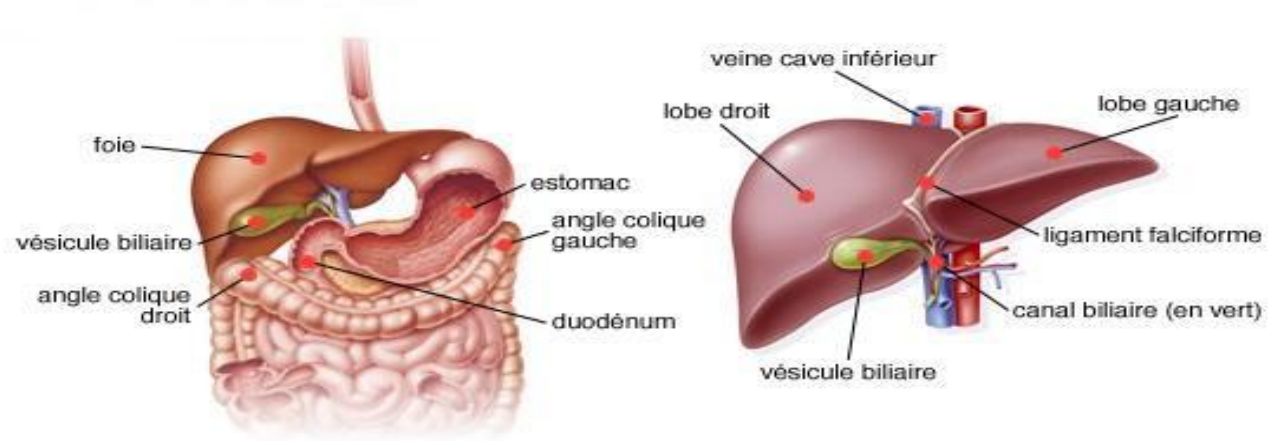


Figure 1 : Anatomie générale du foie[1]

1.1.1 . Les lobes hépatiques

Le foie est constuté de deux gros lobes, un grand lobe hépatique droit et un plus petit lobe Hépatique gauche, ce dernier dépasse largement la ligne médiane et s'étend dans l'hypochondre gauche. Si l'on observe la surface du foie, on peut distingue deux face, la face diaphragmatique convexe de la face viscérale concave. Si l'on regarde le foie sur sa face viscérale, on distingue encore deux autres lobes plus petits : le lobe carré et le lobe caude. Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile de foie Au niveau du hile du foie, veine porte et l'artère hépatique, représentent les vaisseaux sanguins afférents, pénètrent

dans le foie pendant que les deux branche droite et gauche du canal hépatique, en provenance des Deux lobe le quittent (Schaffler&Menche, 2004).

1.1. 2. La segmentation hépatique

La segmentation hépatique est une méthode de classification fonctionnelle basée sur la distribution intra-hépatique des éléments du pédicule hépatique, dont la veine porte constitue l'élément directeur Elle peut être portale ou sus-hépatique .

Segmentation portale : c'est une division du foie en plusieurs territoires Parenchymateux correspondant aux ramifications de la veine porte.

Segmentation sus-hépatique : basée sur la disposition des veines sus-hépatiques (Mellal, 2010),

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de la VII sur la face inferieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Casting, Adam, &Azonlay, 2006).

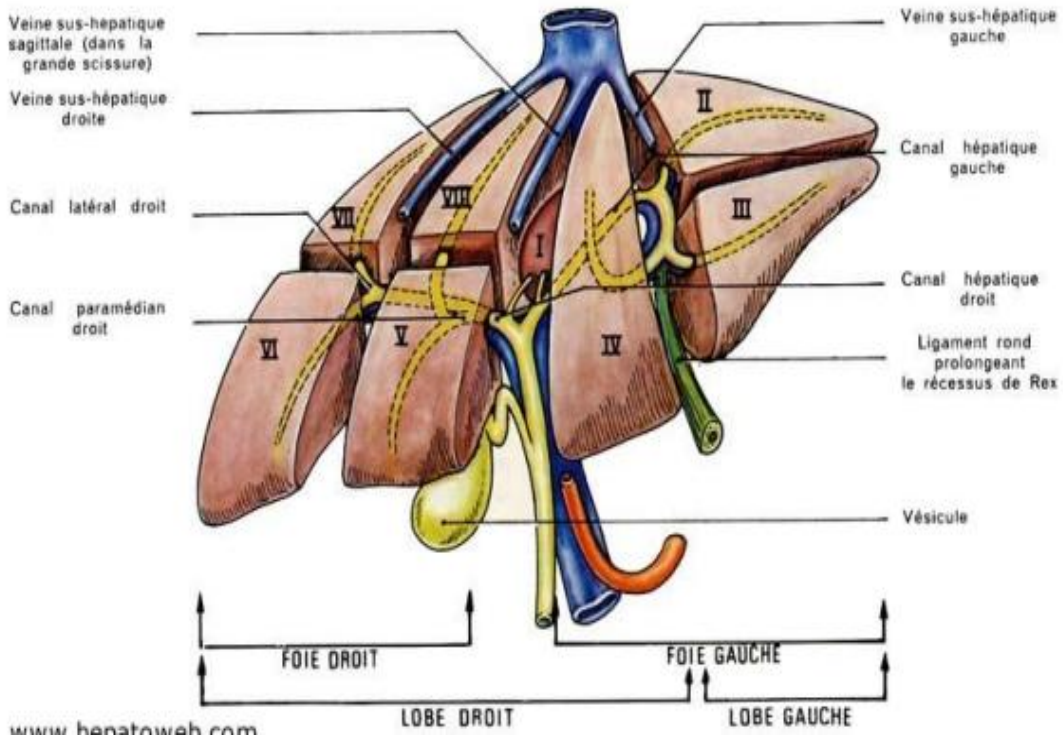


Figure 2 : segment hépatique (deugnier , 2005)

1 .2 .Histologie du foie

1 .2.1.Lobules hépatique

Le parenchyme hépatique est constitué d'unités microscopiques appelées lobules hépatiques. On trouve au milieu de ces lobules une veine centrolobulaire et en périphérie les espaces portes qui contiennent une triade constituée d'une veinule, d'une artériole, et d'un ou de plusieurs canaux biliaires (Malarkey et al., 2005)

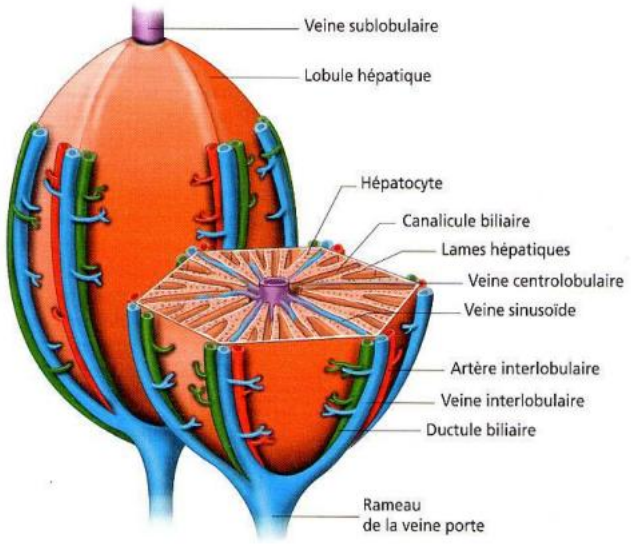


Figure 1 : lobe hépatique

Figure 3 : le lobule hépatique (Glibert , 2003)

1 .2.2.Cellules hépatiques

Le foie composé de deux types cellulaires, les cellules parenchymateuses aussi appelées hépatocytes qui représente la majorité des cellules et d'autres types cellulaires dits non parenchymateux ainsi, les cellules endothéliales, les cellules péri-sinusoïdales, les cellules de Kupffer et les cellules épithéliales biliaires polarisées qui confère hétérogène cellulaire (Benhamou et Erlinger, 2008)

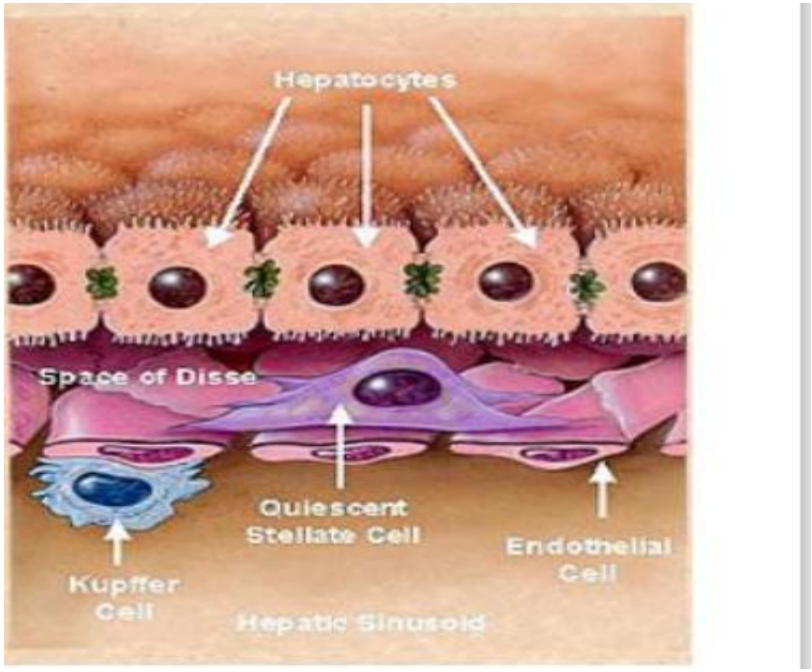


Figure 4 : les cellules hépatique

1.2.2.1 Hépatocytes

Hépatocytes, sont les plus nombreuses du foie , De taille et de forme hétérogène (David, et al 2000) , se présentent comme les cellules fonctionnelles et principales du foie. Elles sont directement en lien avec les sinusoïdes et cela de manière continue, ce qui permet d'effectuer les échanges avec le sang à travers l'espace de Disse, et de former un canalicule biliaire avec un hépatocyte adjacent (Stevens et Lowe, 2006).

1 .2.2.2Cellules non-parenchymateuses

1 .2.2.2.1.Les cellules endothéliales

Ces cellules sinusoïdales, jouent un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines (Meeks et al., 1991) , et permettent le transit sélectif des macromolécules du sang vers les hépatocytes. (Benhamou et Erlinger, 2008).

1.2.2.2.2. Les cellules de Kupffer

Sont Localisées dans la lumière des sinusoïdes, les cellules des kupffer sont des macrophages qui, principalement, phagocytent les particules étrangères et éliminent les endotoxines, et d'autres substances nocives (Savary, 2014).

1.2.2.2.3.Les cellules péri-sinusoïdales stellaires

jouent un rôle important dans la fibrogènes hépatique et les mécanismes de réparation tissulaires. Les cellules épithéliales biliaires polarisées ont le pôle liminal de délimiter un espace clos, appelé canalicule biliaire (Benhamou et Erlinger, 2008).

1.3. Physiologie du foie

Le foie rempile des rôle essentiels dans des nombreuses fonctions vitales, (Savary, 2014), telles que la synthèse des protéines et le stockage des vitamines ainsi que l'épuration du sang et l'élimination des déchets. Cet organe présente d'autres fonctions, dont la fonction immunitaire, hématopoïétique ou même de détoxification, sans oublier la fonction métabolique des glucides, des lipides et des protides. Le foie peut aussi sécréter la bile qui joue un rôle dans la digestion des graisses (Ward et Daly, 1999).

1.3.1. Fonction métabolique

Le foie joue un rôle d'une vaste usine chimique, synthétisant de grosses molécules complexes à partir de substances de faible poids moléculaire que lui amène le sang, en particulier des substance absorbées par l'intestin et véhiculées par le système porte (Heath et al., 2006).

1. 3.1.1.Métabolisme protéique

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme protéique, il assure la désamination des acides aminés, il produit l'urée à partir de l'ammoniaque circulante (Heath et al., 2006).

1.3.1.2.Métabolisme glucidique

Le foie reçoit une quantité importante de glucides via la veine porte. Ces glucides vont traverser la membrane sinusoïdale grâce à des transporteurs protéiques afin de pénétrer à l'intérieur des hépatocytes où ils vont subir soit une glycogénogénèse soit une glycolyse (Bechmann et al., 2012). Donc Les hépatocytes assurant le maintien d'une glycémie normale (Thomson & Shaffer, 2000)

1.3.1.3.Métabolisme lipidique

Les lipides peuvent être également stockés dans le bien décomposés en fonction des besoins, ce qui produit des acides gras libres (Schäffler menche, 2000). , ainsi qu'à la production de triglycérides et du cholestérol mais aussi à sa dégradation en acides biliaires. De plus, le foie intervient dans la formation des lipoprotéines (Bechmann et al., 2012).

1 .3.2.Fonction de synthèse de protéines

Les cellules du foie sont capables de synthétiser la majorité des protéines qu'on peut retrouver dans le sang telles que l'albumine, l'hémoglobine, la globuline ainsi que les facteurs de coagulation, et ce à partir des acides aminés et des protéines issues de la digestion. Un dysfonctionnement hépatique entraînera un déficit de ces protéines dans la circulation sanguine (Mony et Duclos-Vallée, 2014).

1.3. 3. La formation de la bile et son excrétion

La bile est la sécrétion exocrine du foie. (Andre et al., 2008). Et produite dans les hépatocytes est sécrétée dans d'étroits espaces intercellulaires, les canalicules biliaires, situés entre les faces opposées des hépatocytes adjacents. (Kierszenbaum, 2006). . La bile a pour rôle l'éradication de déchets endogènes, les plus connus étant les médicaments. Elle a aussi un rôle d'absorption des lipides intestinaux et donc agit sur la balance du cholestérol. La bile peut aussi servir de transporteur des produits liposolubles jusqu'à l'intestin dans le but de les éliminer (Wolkoff et Cohen, 2003

1.3.4. Fonction immunitaire

Avec la moelle osseuse et la rate, le foie possède des cellules spéciales appartenant aux tissus réticulo-endothéliaux, capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne (Baulard, 1981). Grâce à l'activité macrophagique des cellules de kupffer, le foie possède un rôle de filtre qui s'exerce sur les particules, mais aussi les bactéries acheminées par le sang portal. Les hépatocytes semblent eux-mêmes capables d'ingérer et de transformer certaines substances étrangères dans une proportion moindre que les cellules de kupffer mais avec une efficacité accrue par rapport au nombre des cellules (Dadoune et al., 1990).

1. 3.5.Fonction de détoxification

Le foie est l'organe majeur de la détoxification des produits liposolubles qui passent par la bile et l'intestin pour être ensuite éliminés via les selles. Quant aux produits hydrosolubles, c'est le sang qui s'occupe de leur transport jusqu'aux reins pour qu'ils soient ensuite éliminés via les urines(Mony et Duclos-Vallée, 2014).

La détoxification passe par trois phases majeures , (transformation en métabolisme primaire , transformation en métabolisme secondaire , excrétion dans l'urine et les selles)

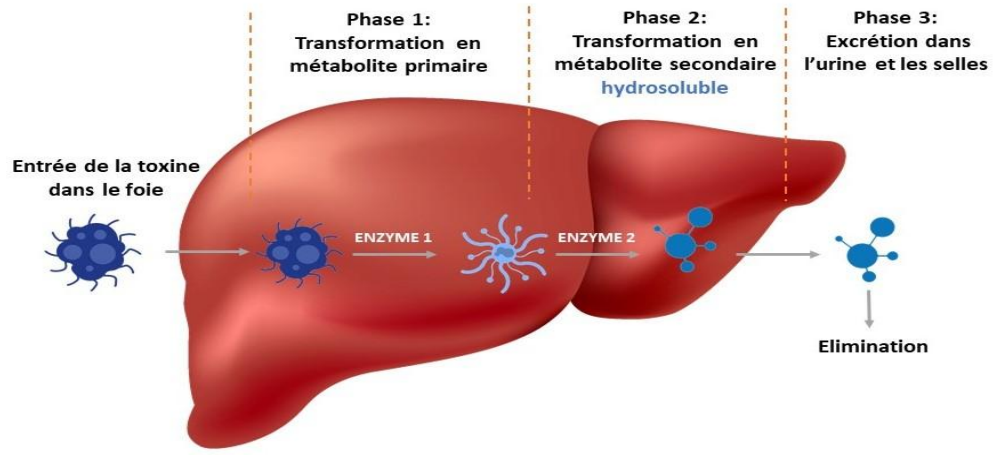


Figure 5 : Étapes de détoxification au niveau du foie[4]

2. paracétamol et l'hépato toxicité induit par paracétamol

2. 1. Définition :

Le paracétamol (N-acétyl-p-aminophénol ou APAP) aussi est également connu sous nom de l'acétaminophène , est un médicament analgésique et antipyrétique qui agit en inhibant la production de prostaglandines dans le cerveau . il est utilisé pour soulager les douleurs légère et modérée et aussi en cas de fièvre. (paracétamol ,Nationale centre for biotechnologies)

2. 2 . Données pharmacocinétiques

2.2.1. Demi-vie

La demi-vie du paracétamol dans le sang est de l'ordre de 2 heures. Elle peut aller jusqu'à 12 heures en cas de surdosage, ce qui augmente le risque de cytolyse hépatique. Les mesures de concentration plasmatique ont montré qu'un intervalle de 4 heures entre chaque prise de paracétamol, quelle que soit sa forme galénique, permet d'obtenir une paracétamolémie à la phase de plateau en moins de 24 heures (El abbouni, 2012)

2 .2 .2 .L'absorption

L'absorption du l'acétaminophène par voie orale au niveau de l'intestin grêle proximal est complète et rapide, et l'effet de premier passage hépatique est faible (25 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes : En 10-15 min après perfusion intraveineuse (la puissance analgésique de la voie• intraveineuse n'est pas modifiée en comparaison de la voie orale). En 15 min avec des comprimés effervescents.• En 30 à 60 min après administration orale.• En 2 à 3 h après administration intrarectale (cette dernière expose à une résorption• lente et à une biodisponibilité imprévisible) (Beaulieu, 2013).

2 .2.3. Distribution

Le paracétamol diffuse rapidement et très largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme sauf dans les graisses, selon un modèle ouvert à deux compartiments. son volume de distribution est de 0.9 à 1.01 l/ kg les concentrations plasmatiques varient selon les sujets et les conditions d'administration. Le paracétamol est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (5 à 20%) mais cette liaison augmente en cas de sur diagonale concentration maximale est atteinte entre 30 et 90 min après l'absorption (Mukundabantu, 2006; El bahri, 2015).

2 .2 .4 .Métabolisme :

Métabolisation La biotransformation du paracétamol est réalisée en deux principales étapes : la réaction de fonctionnalisation oxydative des cytochromes P450 va le transformer en hydroxyparacétamol, et la réaction de conjugaison va permettre le transfert d'un groupe fonctionnel polaire sulfate ou glucuronide pour le rendre suffisamment hydrosoluble et susceptible d'être éliminé (Houin, 1990 ; Labaune, 1984 ; ; Laura, 2003).

Les deux principales voies de metabolisations sont :

2 .2 . 4 .1.La glucuroconjugaison : elle est représente 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol.¬ Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans.

2. 2 .4 .2 .La sulfoconjugaison : elle représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol et¬ semble être saturée à des doses relativement faibles (0.5 à 3g). C'est le principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants (Burnat et al., 1994)

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes (Faber et al., 2013). Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique (Lumann & Mohr, 2003), le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines (Bouchera, 2011). restant sont métabolisés par les cytochromes P450 en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) (Bouchera, 2011).Ce dernier étant un composé toxique pour les hépatocytes. Il est électrophile et se fixe par liaison chimique covalente irréversible «SH » aux macromolécules hépatocytaires (Burnat et al., 1994). La région centrolobulaire du foie est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450 (Burnat et al., 1994). Il est rapidement detoxifié (Graham & Scott, 2005) par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique (keck, 1992 ; Poletti, 1996). Le glutathion permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans lesurines (Berger, 1997)

En cas du surdosage : Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfoconjuguaison et glucuronoconjuguaison sont saturés. Ainsi, la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voix du cytochrome P450, ce qui aboutit inévitablement à la formation de NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone-imine). Ce composé toxique, produits dans des quantités trop importantes, va bientôt utiliser tous les stocks de glutathion de l'organisme. Le procédé de détoxification une fois dépassée, le NAQPI va s'accumuler dans l'organisme, et sa toxicité hépatique se fera sous la forme d'une cytolyse hépatique, par atteinte mitochondriale principalement. Donc le paracétamol est hépatotoxique en fonction de la dose

2 .2 .5 .L'élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire, 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (50 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 40 %) et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol. La demivie d'élimination est d'environ 2 heures (Pons, 1997).

2 . 2 .6 .l'hépato toxicité induits du paracétamol

Le mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol a été analysé chez l'homme et chez l'animal. La toxicocinétique d'un médicament diffère de sa pharmacocinétique (Megarbane et al., 2007). Le paracétamol est métabolisé par diverses enzymes en métabolites inactifs (glucuro et sulfato conjugués) et en métabolites réactifs : N-acétyl-para-benzoquinone imine (NAPQI) par une voie métabolique moins importante catalysée par des enzymes du cytochrome P450 (Heard & call, 2008). Ce métabolite intermédiaire fortement électrophile est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit. Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire (Megarbane et al., 2007). D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique (Bismuth, 1998). En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes. Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques . Le stress oxydatif met en jeu une réaction de Fenton, à l'occasion d'une intoxication au paracétamol, le NAPQI épuise les réserves en glutathion. Ainsi, un mécanisme majeur de détoxication cellulaire est compromis, le glutathion étant en effet le cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion peroxydase. Suite à cette déplétion en glutathion, les taux intracellulaires de peroxydes s'élèvent, provoquant un stress oxydatif via une réaction de Fenton. En ce sens Wendel rapporte en 1979 que l'administration de paracétamol et d'ions ferreux à des souris s'accompagne d'une augmentation de l'éthane exhalé, un indice de mesure de la peroxydation lipidique (Wendel et al., 1979). De même, Albino en 1983 publie que l'incubation d'hépatocytes de souris dans une solution de paracétamol s'accompagne d'une majoration du stress oxydatif, comme en témoignent les réactions de peroxydation lipidique (Albino et al.,

1983). De plus, Ito en 1994 confirme le rôle majeur des ions ferreux sur un modèle d'hépatocytes de rats et de souris (Ito et al., 1994). Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté à ce jour. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires in situ présentes, les cellules de Küpfer (macrophages hépatiques) et macrophages, jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose. Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine 1(IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale α (TNFα) (Megarbane et al 2007)

Chapitre II

Matériels et méthodes

2. Matériels :

1.2 Matériel végétal «Lepidium Sativum» :

Les graines du cresson alénois utilisées lors de cette étude ont été achetées par le (CRND).. Ces graines ont été broyées dans un broyeur électrique pour obtenir une poudre fine.

1.1.1 Description botanique :

Cresson alénois est une plante annuelle de croissance rapide. Elle développe en quelques mois, une plante haute de 20 à 50cm au moment de la floraison. Les inflorescences sont apicales : quelques groupes de petites fleurs blanches à 4 pétales. Les graines sont allongées, brun rouge, produites par 2 dans de petites siliques dressées, longues de 2 à 3 cm (Grubben et al., 2005)

1.1.2 Noms vernaculaires de la pante :

Le tableau suivant illustre les principaux noms vernaculaires de la plante **«Lepidium Sativum»**

Nom scientifique	Nom vernaculaire arabe	Nom vernaculaire Anglais	Nom vernaculaire Français
Lepidium Sativum	**ḥabb al-rašād**	**cresson alénois**	**Garden cress**

Tableau 01 : Les principaux noms vernaculaires de la plante «Lepidium Sativum» (Friedel, 1904).

1.1.3 Position systématique :

- **Règne :** Plantae
- **Sous-règne :** Tracheobionta
- **Super division :** Spermatophytes
- **Division :** Angiospermes

- **Classe :** Dicotyledones
- **Sous-classe :** Dilleniidae
- **Ordre :** Capparales
- **Famille :** Brassicaceae
- **Genre :** Lepidium
- **Espèce :** Lepidium Sativum Linn (Quezel et Santa, 1962-1963).

1.1.4 Utilisations médicinales :

Cette plante est employée dans le traitement des maladies respiratoires, faiblesse pulmonaire, bronchites chroniques, laryngites, facilitant l'élimination catarrhale. Scrofulose, rachitisme, scorbut, dermatoses, engorgements ganglionnaires ; maladies des voies urinaires ; atonie gastrique, dyspepsies, stimulant la digestion (Aouadhi, 2010).

Lepidium sativum est utilisé comme aliment et source de médicaments, et elle est efficace contre diverses maladies telles que l'hypertension, l'arthrite, l'hépatotoxicité, l'inflammation, le diabète, le cancer, la bronchite, etc (Falana, 2014). L. sativum est considérée comme l'une des meilleures plantes médicinales de divers pays africains où les graines sont mâchées pour guérir les maladies de la gorge, l'asthme, les maux de tête et sont utiles pour la diurèse et les troubles menstruels (Kloos, 1976).

1.1.5 Composition chimique :

Les graines de cresson alénois contiennent une quantité remarquable de calcium, de fer, d'acide folique, de vitamine A et de vitamine C. Le glucosinolate est le principal composé secondaire des graines de cresson alénois. La composition nutritionnelle en pourcentage de L. sativum contient 24,2 % de protéines, c'est-à-dire 30,7 % de glucides, 11,9 % de fibres, 7,1 % de cendres et 2,9 % d'humidité. Des teneurs plus élevées en protéines et en lipides indiquent que les graines fournissent une énergie élevée (S. Gokavi et al (2004). La teneur totale en acides aminés essentiels tels que l'histidine, la thréonine, l'arginine, la valine, la méthionine, la phénylalanine et l'isoleucine est de 47,08 %. La méthionine est bénéfique dans le processus de digestion et joue un rôle important dans la combustion des graisses. La lysine est importante dans le bilan azoté. Les graines de cresson alénois contiennent également une quantité importante de minéraux. Les graines de cresson alénois contiennent respectivement 3,87 g

d'histidine, 2,66 g de thréonine, 4,51 g d'arginine, 3,04 g de valine, 0,97 g de méthionine, 5,67 g de phénylalanine, 5,11 g d'isoleucine et 6,26 g de lysine. Il contient également 9,76 g d'acide aspartique, 19,33 g d'acide glutamique, 4,96 g de sérine, 5,51 g de glycine, 4,83 g d'alanine, 2,69 g de tyrosine, 5,84 g de proline, 266,35 mg de calcium, 5,73 mg de cuivre, 8,31 mg de fer, 339,23 mg de magnésium, 2,0 0 mg de manganèse, 608,63 mg de phosphore, 1236,51 mg de potassium, 19,65 mg de sodium et 6,99 mg de zinc respectivement (C. S. Singh et V. H. Pashwan 2017).

Figure 06: Aspect morphologique de L. Sativum (Yahya et al., 1994).

A : feuilles ; B : fleurs ; C : Les graines

1.1.6 Effet hépato-protecteur de Lepidium sativum :

Les extraits de graines de Lepidium sativum ont démontré des effets hépato-protecteurs contre les lésions hépatiques induites par CCl4. Une étude sur des rats Albino wistar a démontré une diminution significative de l'hépatotoxicité et des dommages induits par CCl4 lors du mélange de 200 à 400 mg / kg d'extrait de graines avec une alimentation quotidienne. La raison de cet effet hépato-protecteur est due à la présence de flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, la cuomarine et les triterpènes qui induisent un effet antioxydant et une diminution de la formation de radicaux libres à partir de CCl4, qui est le principal déclencheur de l'hépatotoxicité (Agrawal, 2012 ; Agarwal, 2011).

2.3 Matériel animal :

Dans le but d'évaluer l'effet hépato-protecteur de l'extrait brut des graines du cresson alénois chez des souris Swiss *albinos* traitées avec le paracétamol, 24 souris de type Swiss *albinos*, 6 males utilisées dans l'étude de la toxicité aiguë du cresson alénois et 18 femelle utilisés pour le modèle expérimental .Ces animaux du poids qui varie entre 20 à 25g, proviennent de (CRND) , et le travail expérimental a été réalisé au niveau de laboratoire d'expérimentation animal de l'ENSV.

1.2.1 Conditions d'élevage :

Les souris ont été placées aléatoirement, dans des cages métalliques .Ces animaux ont accès libre à la nourriture et l'eau et dans des conditions favorables, à savoir l'éclairage artificiel 12h/12h, température ambiante (22°) et une humidité 60 à 70%.

2.4 Matériel non biologique :

Afin de réaliser notre étude, nous avons utilisé le matériel suivant **(Tableau)** :

Tableau 02 : Matériel non biologique.

Matériel et équipements	**Consommables**
● Cages en métalliques ● Biberons ● Verreries classiques du laboratoire (béchers, pipette, micropipette) ● Station d'inclusion à la paraffine ● Microtome rotatif manuel ● Bain marie histologique ● Plaque chauffante ● Etuve ● Microscope	● Eau de robinet ● Sonde de gavage ● Boites de pétries ● Coton ● Gants de nitrile ● Cassettes ● Paraffine ● Lames et lamelles ● Solution de lavage ● Résine eukitt

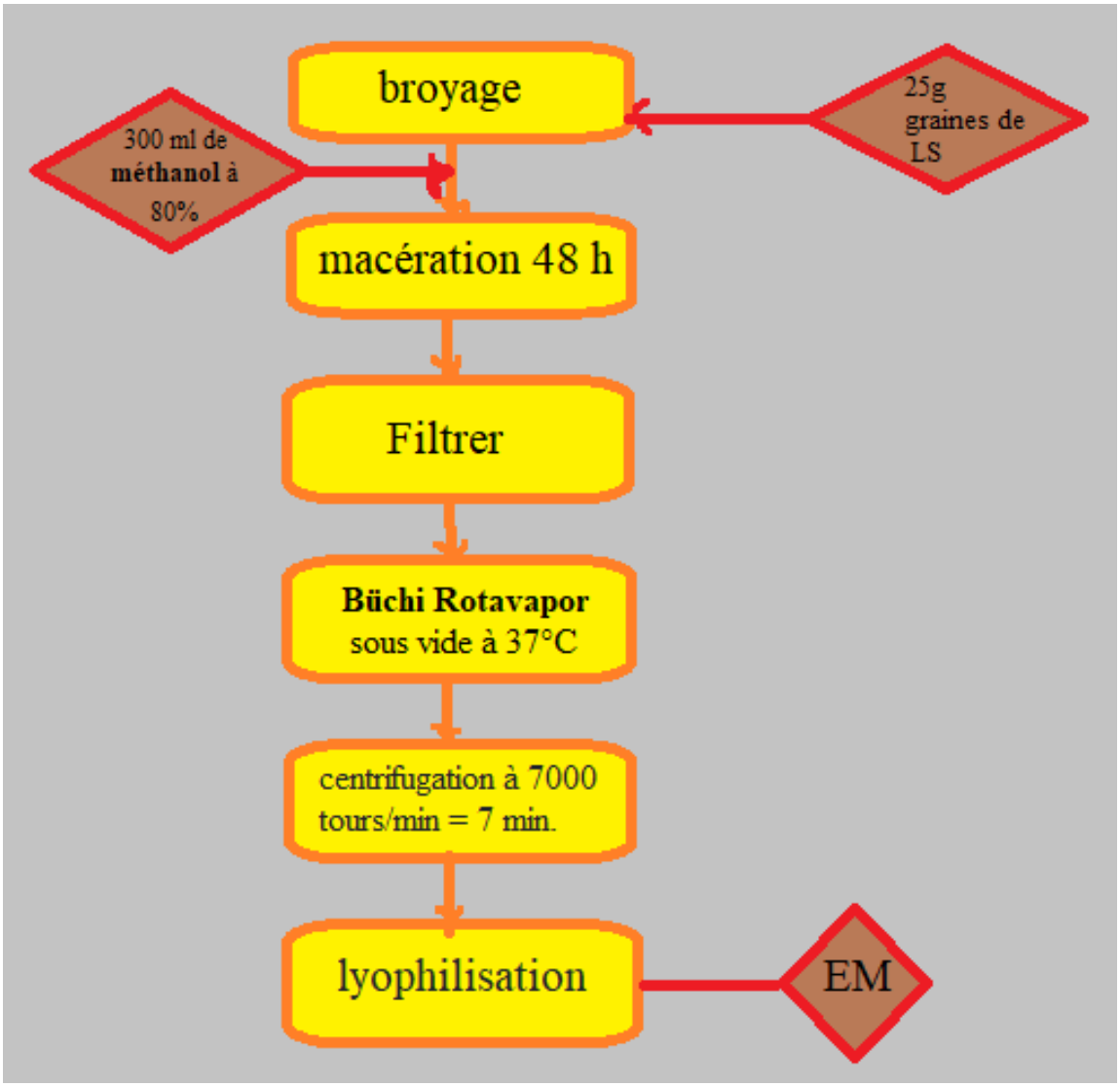
2.5 Réactifs et colorants:

Les principaux produits chimiques utilisés dans la présente étude sont : formol à 10%, l'alcool à 70%, 90%, 95%, et 100%.l'Hématoxyline de Harris, l'éosine.

3. Méthodes :

l'extrait méthanolique :

Figure 07 : Extraction par macération au méthanol



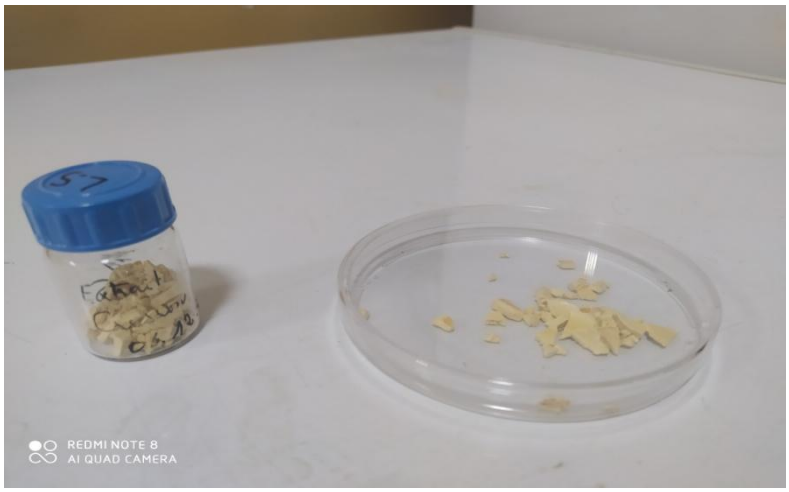


Figure 08: l'extrait méthanolique du cresson alénois

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

La toxicité aiguë de l'extrait méthanolique de cresson alénois est évaluée a l'aide du test limite de lignes directrices 401 de l'OCDE sur les essais de toxicité orale aiguë (OCDE, 2008). Brièvement, les animaux ont été divisés en deux lots de trois souris males, un groupe représentant le groupe témoin négatif, et l'autre groupe représentant les souris traitées par EM.

A cet effet, des souris reçoivent une dose unique de 2000 mg/Kg de poids corporel d'EM via une sonde gastrique **(Figure 10)**. Les souris ont ensuite été soigneusement observées pendant les quatre premières heures après l'administration pour détecter tout changement majeur du comportement tels que des convulsions et des torsions . Après 14 jours, les souris ont été sacrifiés pour examen histologique.

Figure 09 : Préparation de l'extrait à injecter.

Figure 10 : Injection de l'extrait à 2000 mg/kg par gavage.

3.2. Modèle expérimental

3.2.1. Répartition et traitement des souris

Le protocole de Forouzandeh et al., 2013, avec quelques modifications a été appliqué pour tester l'effet hépto-protecteur, in vivo, de l'extrait méthanolique du cresson à dose 500 mg /kg du paracétamol

Les souris sont divisées en 3 lots (n= 6 souris par lot), L'expérimentation a été faite pendant une durée de cinq jours. comme décrit dans la **Figure 11** :

- **1er groupe (Ctrl) :** en tant que control négatif, aucun traitement pour ce groupe.
- **2ème groupe (Paracétamol) :** en tant que control positif, les souris de ce lot reçoivent du APAP 500 mg/Kg le quatrième jour.
- **3ème groupe (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.

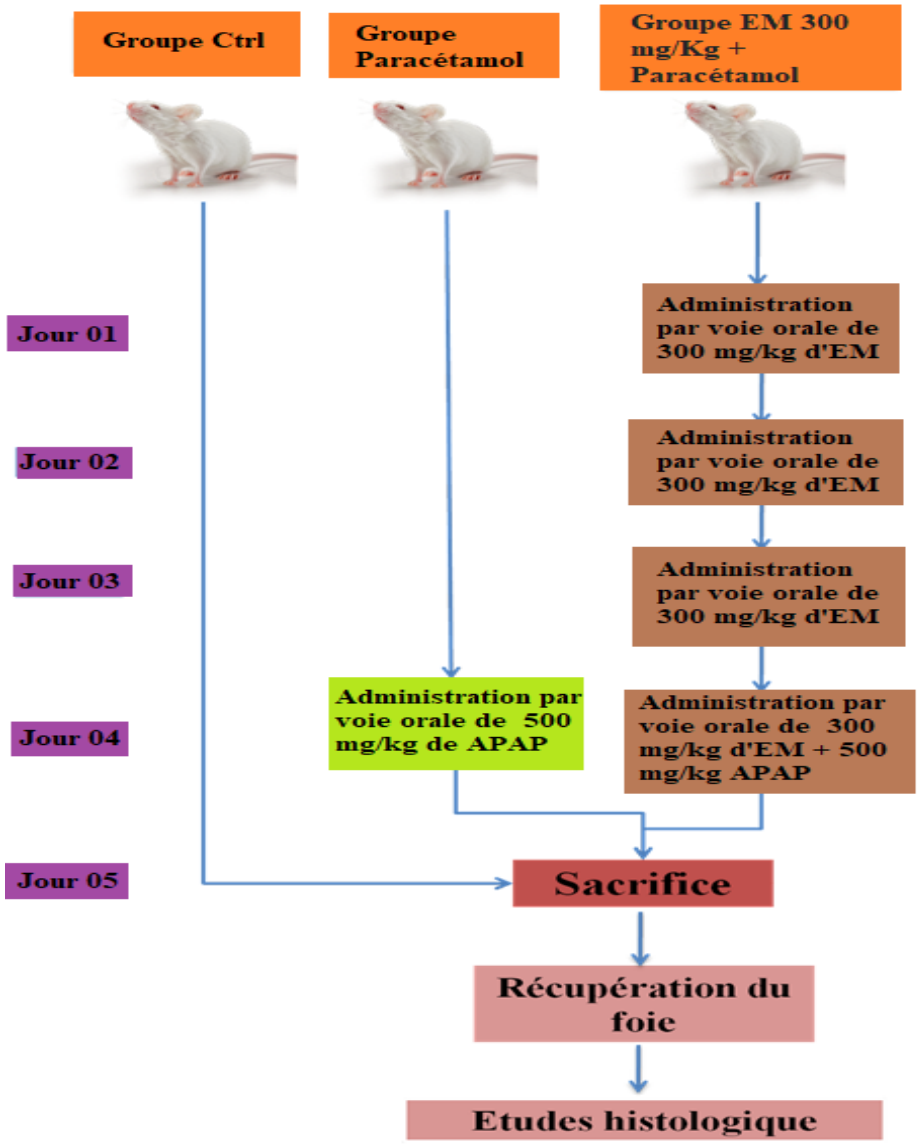


Figure 11 : Plan expérimental de la thérapie utilisant le cresson alénois.

ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT

Selon le protocole sélectionné pour cette étude, les souris de groupe 3 ont été traitées pendant 04 jours en leur administrant l'extrait méthanolique du cresson intra-gastrique, selon leurs poids corporel. (Fig12)

Figure 12 : Administration par voie intra-gastrique (Photo originale).

ADMINISTRATION DU PARACÉTAMOL

Dans le but d'induire une hépatotoxicité, le paracétamol a été administré le quatrième jour par voie intra-gastrique après une heure de la dernière dose de traitement avec l'extrait, pour les groupes 2et3.

SACRIFICE ET RÉCUPÉRATION DES FOIES

Après 24h de l'injection de paracétamol, toutes les souris ont été anesthésiées puis sacrifiées. Après la dissection, les foies ont été isolés conservés pour des études ultérieures.

3.2.2. Etude histologique

Les organes prélevés (foies) 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.

Les fragments de foie récupérés ont subi une fixation alcoolique. Des étapes de déshydratation sont réalisées afin d'imprégner la paraffine dans le tissu. Des sections hépatiques de 5µm de paraffine ont été réalisées et colorées par l'hématoxyline-éosine **(Figure13)**.

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) a des grossissements G100 et G400. La morphométrie est performée par un logiciel de quantification et de traitement d'image (FIJI image processing software) après calibration avec une lame graduée.

(a) (b)

Figure 13 : Conception des coupes histologiques. (a), blocs en paraffine.

(b), conception des coupes de 5µm à l'aide du microtome.

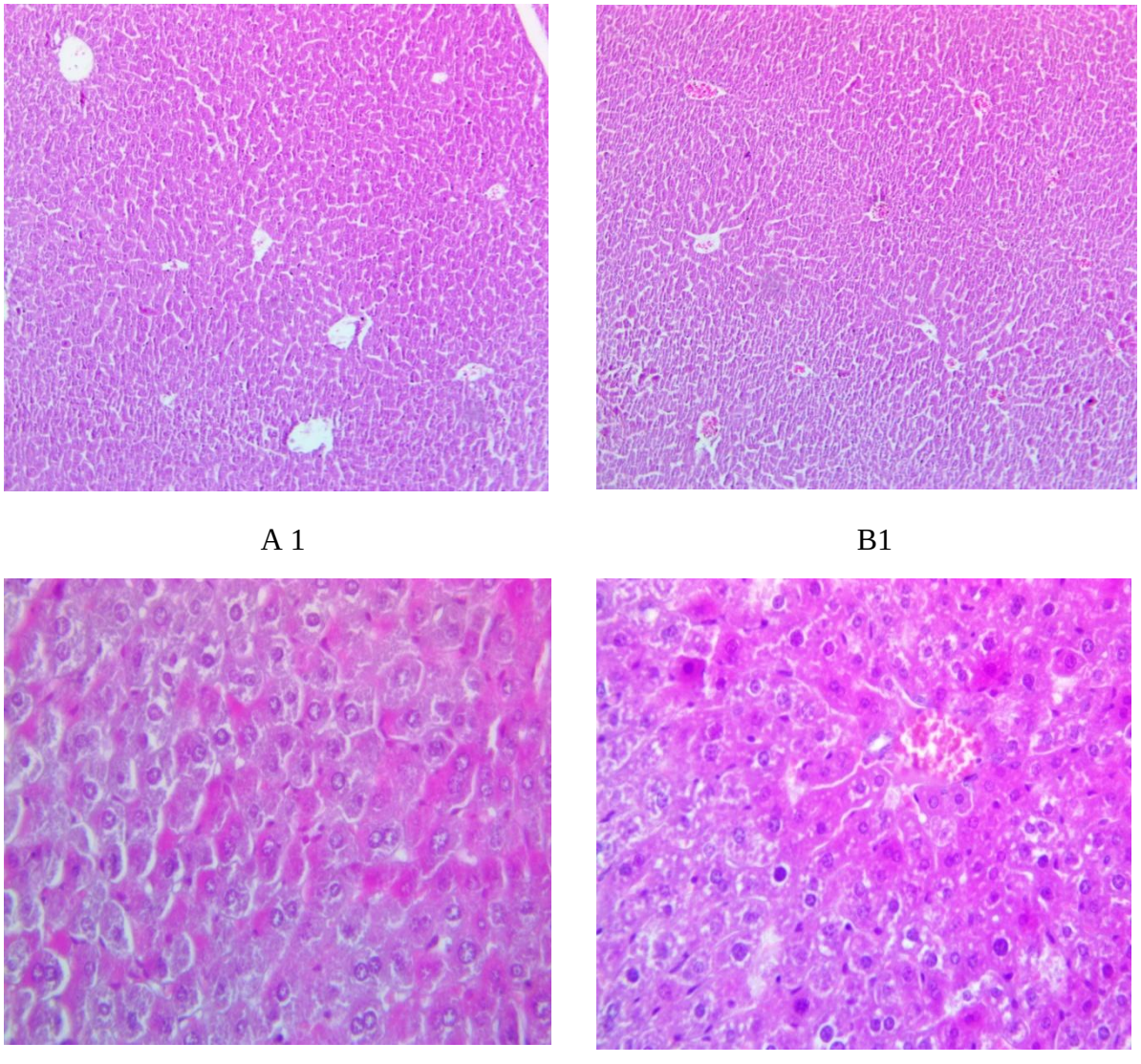
Chapitre III

Résultats et Discussion

2. Résultats:

2.1 Résultats de l'étude de la toxicité aigue (DL50):

Aucune mortalité ni signe de toxicité n'a été observé pendant une période de 14 jours d'observation à la suite de l'administration d'une dose unique de 2g/kg par voie orale de l'extrait méthanolique de crésson alénois , donc la dose létale 50% (DL50) est supérieure à 2g/kg de poids corporel obtenue par l'essai limite selon le protocole 425 de l'OCDE (OCDE ,2006)



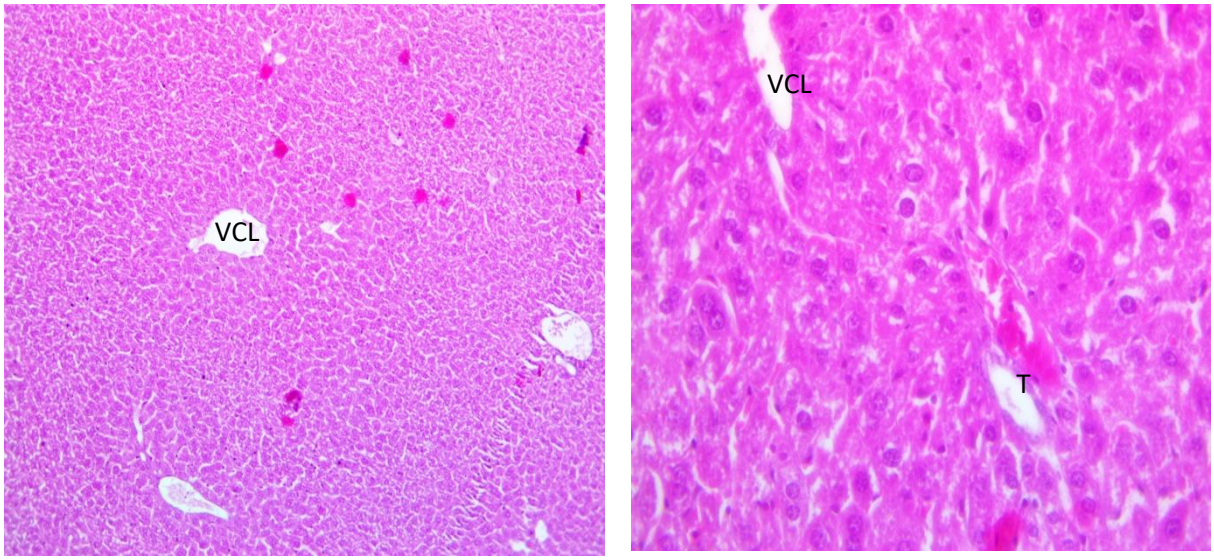
A 1 B1

A2 B2

Figure 14: Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections du foie colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôle (A), et traité avec 2000 mg/kg d'extrait méthanolique (B).

2.2 Amélioration de l'architecture histologique hépatique chez les souris traitées par l'extrait méthanolique :

L'étude histologique entreprise sur les coupes réalisées sur le foie a révélé une hépatite dégénérescence nécrotique, une congestion des veines hépatiques ,la présence des hépatocytes binucléés , débris des cellules nécrotiques et une architecture anormale chez le groupe paracétamol **(Figure16)**. Tandis que les tissus du foie des souris du groupe ayant reçu un prétraitement avec 300 mg/kg d'EM ont montré la présence de quelques hépatocytes avec un noyau binucléé et des foyers de dégéneérescence nécrotique avec la présence de quelque cellules pycnosé **(Figure17)**. Le groupe 'contrôle' montre un tissu hépatique sain, sans aucune altération **(Figure15)**. Il en ressort que l'administration de l'EM induit une amélioration marqué de la structure histologique hépatique, avec une diminution de l'état de nécrose.

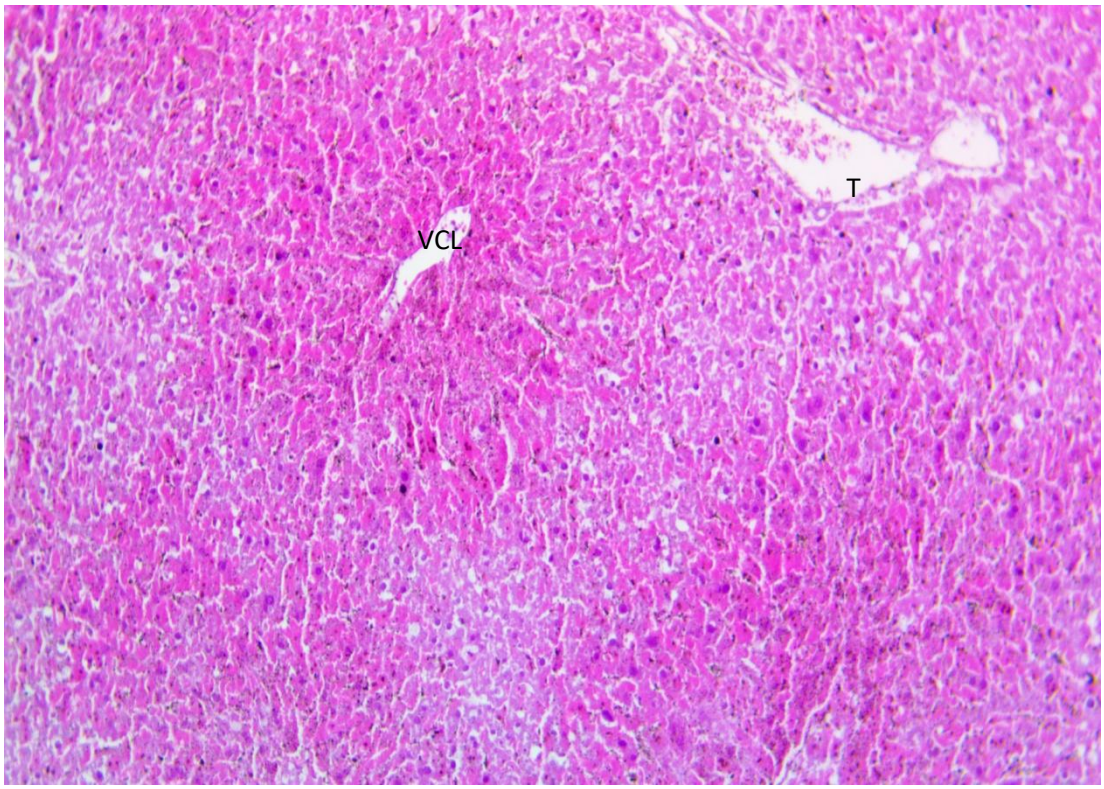


a1 **a2**

Figure 15 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes contrôle

VCL : Veine centro- lobulaire ; T :Triade

A 01



A 02

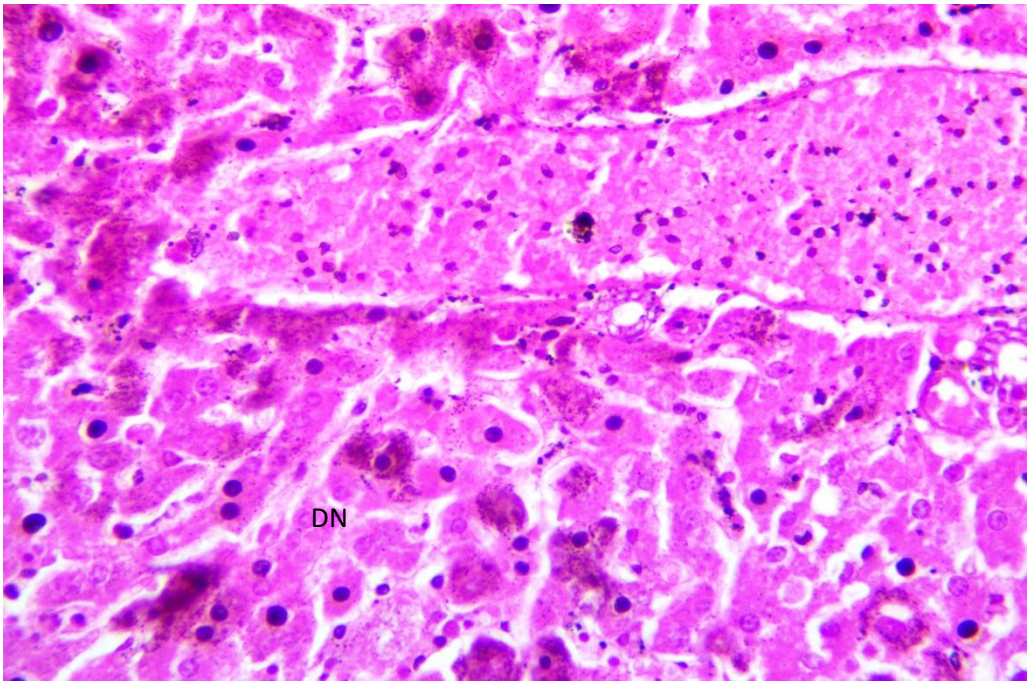


Figure 16 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes paracétamol

VCL : Veine centro- lobulaire ; T :Triade ; DN :dégénérescence nécrotique

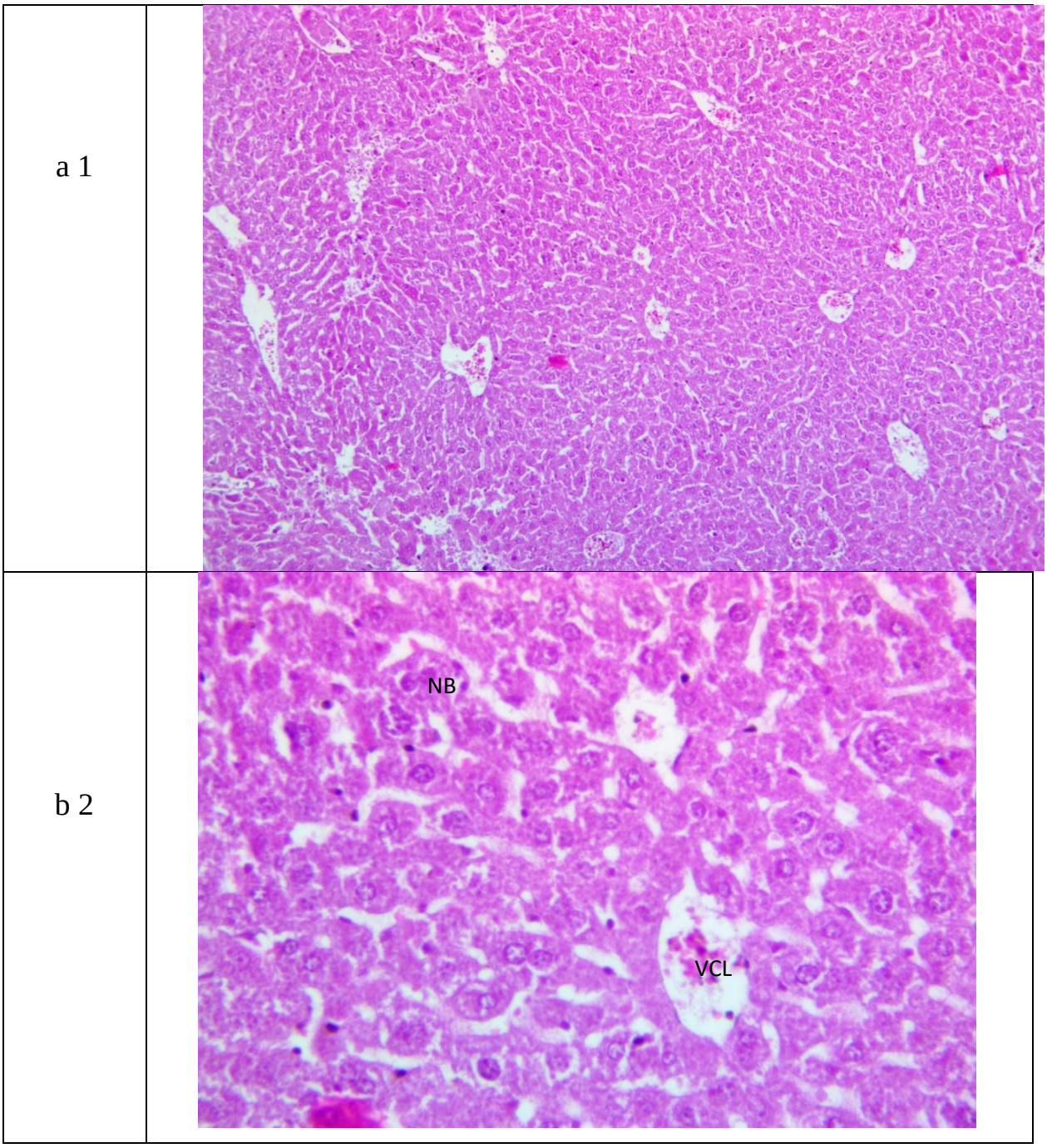


Figure 17 : Micrographies représentatives (x10 et x40) des sections hépatiques colorées avec hématoxyline/éosine des groupes paracétamol

VCL : Veine centro- lobulaire ; NB : noyau binucléé

3. Discussion :

De nombreuses herbes sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle, alternative, à base de plantes ou populaire dans de nombreuses régions du monde, en plus de leur utilisation dans les aliments et les parfums. La majorité des produits pharmaceutiques actuellement utilisés sont dérivés de plantes et sont basés sur leurs utilisations traditionnelles et notamment de leurs activités antioxydantes et anticancéreuses (Mahassni et Khudauardi, 2017). L'intérêt majeur pour nous est l'activité hépatoprotécteur de l'extrait méthanolique de graines de Lepidium sativum dans un model un modèle classique hépatotoxique induit par le paracétamol.

Notre étude passe par 2 grandes étapes, , l'étude de la toxicité aiguë de l'EM ainsi que l'évaluation de son potentiel effet hépato-protecteur.

Le résultat que nous avons obtenu lors de l'étape 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).

Dans notre étude, nous avons utilisé un modèle expérimental d'hépatotoxicité induit par le paracétamol. Le mécanisme de l'atteinte hépatique ou rénale en cas de surdosage de ce dernier est causé par 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 hépatique et/ou (S. Karie-Guigues, et al(2009).Dans notre cas d'étude, nous montrons un effet anti-oxydant, anti-inflammatoire et hépato-protecteur, effets argumentés par l'étude histologique.

Notre étude histologique du foie des souris intoxiquées au paracétamol a révélé une congestion des veines hépatiques, un diffus de la dégénérescence nécrotique. Toutefois, on constate une amélioration dans l'architecture histologique des différents tissus hépatiques des groupes traités avec l'EM. Nos résultats concordent avec ceux rapportés par (Abdulrahman

khazim A.et al 2015) qui ont observé une amélioration architecturale des tissus hépatiques des souris intoxiquées au CCl4 et traitées à l'extrait du cresson alénois, et ce, à travers une régénération des hépatocytes, une absence de stéatoses et de fibrose ainsi qu'une absence de congestions des veines hépatiques. Ces résultats indiquent que l'EM atténue les lésions hépatiques dûes au stress oxydatif, l'inflammation et également les nécroses dans le foie.

Les feuilles et les graines de LS, comme la plupart des plantes vertes, contiennent plusieurs composants biologiques dont l'azote, composés phénoliques (acide gallique), flavonoïdes (quercétine), tocophérol, terpénoïdes et quelques autres métabolites endogènes, riches activité antioxydants (Kumar et al., 2014 ; Selek et al., 2018). L'activité antioxydante de l'EM confère à ce dernier son effet hépatoprotecteur.

Conclusion :

Conclusion :

Les plantes médicinales ont été utilisées pendant longtemps par les populations pour le traitement des divers maladies, jusqu'à ce jour, moins de 10% des espèces végétales qui occupent la planète ont été explorées pour leurs propriétés chimiques et biologiques (Singh et al., 2014). La validation scientifique pour cette utilisation a concerné une plante nommée lepidium sativum qui est très utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses diverses vertus thérapeutiques.

Dans ce travail, l'étude menée avait pour but de démontrer le pouvoir hépatoprotécteur de l'extrait méthanolique de graines de *Lepidium Sativum* par étude histopathologique chez différents groupes de souris (intoxiqués par le paracétamol, traité avec l'extrait de plante et avec une molécule de référence), pendant cinq jours.

Les résultats obtenus chez les groupes de souris près-traités avec des doses 300 mg/kg d'EM montrent un effet hépato-protecteur et une amélioration de la structure histologique .

les composés bioactifs de cet extrait ont développé un mécanisme hépato-protecteur tout en protégeant et en diminuant les lésions hépatiques causées par le paracétamol .

L'ensemble des résultats obtenus au fil de cette étude n'est qu'une étape préliminaire, et peut servir de référence de base pour d'autres recherches et il est souhaitable d'accomplir et d'enrichir ce travail par :

- Tester l'extrait méthanolique de *Lepidium Sativum* sur un modèle animal intoxiqué avec d'autres agents toxiques, autres que le paracétamol avec un temps de traitement plus long afin de préciser le mécanisme d'induction de l'effet hépato-protecteur.
- Déterminer le mécanisme d'action des composés actifs de cet extrait responsables de cette l'activité.
- Tester l'effet curatif de cet extrait.

REFERENCE

AbdulrahmanK.Al-Asmari, AbdulrahmanM.Al-Elaiwi, MdTanwirAthar, MohammadTariq, AhmedAlEidandSaeedM.Al-Asmary (2015) A Review of Hepatoprotective Plants Used in Saudi Traditional Medicine

Adewusi E.A. And Afolayan A.J. (2010). A review of natural products with hepatoprotective activity. J. Med. Plant Res. 4, 1318–1334.

Agarwal S S. a. N. (2011). Nourishing and healing prowess of garden cress (Lepidium sativum Linn)A Review,» Indian journal of natural products and resources, pp. 292-297, 2011. □

Agrawal1 N.S. (2012).«Pharmacognostical study of lepidium sativum,» vol. IV, 22 1.2 2012.

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.

Albano E; Poli G; Chiarpotto E, et al 1983 : Paracetamol-stimulated lipid peroxidation in isolated rat and mouse hepatocytes. In:Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracetamol a dose thérapeutique: Revue de litterateure et proposition d'un protocole d'evaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoge

Alqahtani Fy, Aleanizy Fs, Mahmoud Az, Farshori Nn, Alfaraj R, Al-Sheddi Es. (2019). Chemical composition and antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of Lepidium sativum seed oil. Saudi J Biol Sci. 1089–92.

Al-Yahya MA., Mossa JS., Ageel AM., Rafatullah S. (1994) Pharmacological and safety evaluation studies on Lepidium sativum L., Seeds. Phytomedicine 155–9.

Al-Yahya MA., Mossa JS., Ageel AM., Rafatullah S. (1994) Pharmacological and safety evaluation studies on Lepidium sativum L., Seeds. Phytomedicine 155–9.

Andre JM; Catala M ; Poirier J 2007-2008: chapitre 1 l'appareil digestif. In : Catala M ;• Dr Andre J.M ; Pr Poirier J : Histologie : Organe, systèmes et appareils ;p (29-34). Université Pierre et Marie curie

Aouadhi S. (2010). Atlas des risques de la phytothérapie traductionnelle étude de 57 plantes recommandées par les herboristes (Tunisie)

Attia ES., Amer AH., Hasanein MA. (2019). The hypoglycemic and antioxidant activities of garden cress (Lepidium sativum L.) Seed on alloxan-induced diabetic male rats. Nat Prod Res. 901–5.

Baudin, B. (2006). Stress oxydant et pathologies cardiovasculaire. Mt cardio, 2, N°1 : 43- 52

Baulard L 1981: Anatomie, Physiologie, Microbiologie ; p 132 ; Bordas. Paris

Beaulieu P 2013 : La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique ; p 51, 49, 50 ; Maloine. Canada

Bechmann L. P., Hannivoort R. A., Gerken G., Hotamisligil G. S., Trauner M., & Canbay A. (2012). The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. Journal of Hepatology, 56(4), 952–964.

Benhamou J., Erlanger S. (2008). Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Flammarion médecine science, Paris : 220.

Berger P 1997 : Intoxication par le paracétamol. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxication au paracétamol : Etude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p 24. Université de limoges

Berson, A. (2005). Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. Mini- revu hépato-gastro, 12, N° 3 : 191-198.

Bismuth C 1998 : Toxicologie clinique ; p 60 ; Médecine sciences Flammarion. Paris•

Boucher A 2011 : Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgique associant opiacés et paracétamol. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57. Université Angers

C. S. Singh and V. H. Pashwan (2017). The Potential of Garden Cress (Lepidium sativum L.) seeds for development of functional foods, Advances in Seed Biology, Jose C. Jimenez-Lopez, IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.70355.

Casting , D, Adam, R, &Azonlay ,P, (2006). Chirurgie du foie et l'hypertension portal . ISBN 22940-14979 .

Dadoune J-P ; Hadjiisky P ; Siffroi J-P ; Vendrely E 1990: Histologie ; p 278, (282- 287) ; Flammarion. France

deugnier .Y ,(2005) anatomophysiologie du foie univ-Rennes –Doy copié médecine M2 . sémlogie du foie et des veines biliaire .P. 178

El abbouni A 2012 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy ; Thèse de doctorat ; p 21. Université de lorraine El bahri 2015: Intoxication aigue au paracétamol ch•

El bahri 2015: Intoxication aigue au paracétamol chez l'enfant; Thèse de doctorat; p 18. Université Mohammed v-rabat

Faber K ; Rauber-luthy C ; Kupfer Schmidt H 2010 : Intoxication aigue au paracétamol. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57.

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.

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

Graham G G ; Scott K F 2005 : mechanism of action of paracetamol.In:Driad Y 2009:• Stabilité du paracetamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 20. Université Henri poincare-nancy1 Grignon G (1996)

Grubben.G ; Denton.O ; Messiaen.M ; Schippers.R ; Lemmens, (2005) Végetables, Wageningen. Backhuys Publishers.

Haddouchi F ; Lazouni HA ; Meziane A ; Benmansour A, 2009 : Etude physicochimique et microbiologique de l'huile essentielle de Thymus fontanesii Boiss & Reut. Afrique SCIENCE. 05(2): 246 – 259.

Hammoudi S. (2010). Anatomie appareil digestif, Foie et voies biliaires. En-Nakhla, Alger : 256

Heard K J et coll2008 :Acetylcysteine for acetaminophen poising. In:Collin C 2012: Le surdosage en paracétamol consécutive à une algie dentaire: Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 61. Université de lorraine

Heath J H ; Lowe J ; Stevens A ; Young B 2006 : Atlas d'histologiefonctionnelle de• wheater ; p 243,275 ; Boeckuniversité. Paris. Traduit par: Validire P &Validire-charpy P 2008

Houin G 1990: Pharmacocinétique : support de l'enseignement de la pharmacologie générale. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquete épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de lorraine

Indumathy R., Aruna A. (2015). Cytotoxic potential of various extracts of Lepidium sativum (Linn.). An in-vitro evaluation. Int J Pharm Pharm Sci. 2(5):1–5

Ito Y ; Suzuki Y ; Ogonuki H., et al 1994 :Rôle of iron and glutathione redox cycle in acetaminophen-induced cytotoxicity to cultured rat hepatocytes.In: Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracetamol a dose thérapeutique: Revue de litterateure et proposition d'un protocole d'evaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoges

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

Keck G 1992 : toxicité et effets indésirables des antiinflamatoires non stéroidiens. In : Driad Y 2009: Stabilité du paracetamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 21. Université Henri poincare-nancy1

KierszenbaumAL 2002: Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomieathologiqu• ; p 460 ; Boeck université. Paris.Traduit par: Validire P; Validire-Charpy P 2006

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

Labaune J P 1984 : Pharmacocinétique : Principes fondamentaux. In : Collin C 2012 : Le• surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquete épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de lorrain

Laura P 2003 : Acetaminophen-induced hépatotoxicity.In:Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquete épidémiologique et revue de littératurep

Lumann H ; Mohr K 2003 : Atlas de poche pharmacologie. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57. Université Angers Ma Q ; Wang L H ; Jiang J G 2016 : hepatoprotectiveeffect of flavonoïdsfromCirsium•

Malarkey et al. (2005): New insights into functional aspects of liver morphology. In: Marmugi A. (2012) : Perturbations métaboliques hépatiques: implication des xénosenseurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) et PXR (Pregnane X Receptor) et d'un perturbateur endocrinien, le Bisphénol A. Université de Toulouse : 17

Megarbane B ; Deye N ; Baud F 2007 : Foie toxique : Mécanisme lésionnels et thérapeutiques pharmacologique spécifiques. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 59,60. Université Angers

Mellal ,N.(2010) .application pratique de l'anatomie humaine .publibook .p174-181.

Mukundabantu V 2006 : [1/04/2016]. Investigation sur l'usage du paracétamol et de l'aspirine au Rwanda : cas de la ville de Butare.[En ligne] .http ;www.UWC.ac.Za/ics/ de fault aspweb.page ID.

OCDE, 2008).

Poletti V 1996 : Les intoxication médicamenteuses aigues chez les carnivores domestiques : présentation des données épidemiologiques du CNITV d'alford et analyse des intoxication les plus frequentes. In : Driad Y 2009: Stabilité du paracetamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 21. Université Henri poincare-nancy1

Quezel P., Santa S. (1963). La nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques mérionales. Tome II, Ed: CNRS. Paris. 360-361 p.

S. S. Gokavi, N. G. Malleshi and M. Guo (2004). Chemical composition of garden cress (Lepidium sativum) seeds and its fractions and use of bran as a functional ingredient. Plant Foods Hum. Nutr. 59:105-111.

Savary C 2014 : Etude de toxicité chronique et du potentiel cancérogène de contaminants• de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG ; p (13-14). Université de Rennes 1

Sawsan Hassan Mahassni., Ethar Rashad Khudauardi. (2017). The Effects of an Aqueous Extract of Lepidium sativum Seeds on Levels of Immune Cells and Body and Organs Weights in Mice. Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine , 3(1): 27-32 .

Schaffler .A &Menche, N (. 2004). Anatomies . physiologie , biologie ,2eme édition .P.344-347

Selek S., Koyuncu I., Caglar H.G., Bektas I., Yilmaz M.A., Gonel A., Akyuz E. (2018). The evaluation of antioxidant and anticancer effects of Lepidium Sativum Subsp Spinescens L. methanol extract on cancer cells. Cell. Mol. Biol, 64(3), 72-80.

Singh, S., Thomas, M., Singh, S.P., Bhowmik, D. (2014). Plants used in hepatoprotective remedies in traditional indian medecine. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology, 1 : 58-63.

Singh, S., Thomas, M., Singh, S.P., Bhowmik, D. (2014**).** Plants used in hepatoprotective remedies in traditional indian medecine. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology, 1 : 58-63.

Sowjanya KR., Vishweswar RV., Bushra F., Kapila M., Srilakshmi M. (2013).In vitro anti-inflammatory activity of ultra soni assisted, methanol extract of Lepidium sativum linn seeds. Int J Pharm Dev Technol 3:63–5.

Stevens A et Lowe J. (2006). Histologie humaine. 3ème édition. Elsevier, Paris : 123, 243, 249.

Subramoniam A. And Pushpangadan P. (1999). Development of phytomedicine for liver diseases. Indian J. Pharmacol. 31, 166–175.

Thomson A B R ; Shaffer E A 2005 : Principes fondamentaux de gastro-entérologie,• Etats pathologiques et démarches thérapeutiques.In: Séïde M 2008: Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes ; p (1-6). Université du Québec à montréal

Ward FM., Daly MJ. (1999). Hepatic disease. In : Clinical pharmacy and therapeutics. Walker R, Edwards C. (eds). New York, Churchill Livingstone, pp 195-212.

Wendel A ; Feuerstein S ; Konz K H 1979 : Acute paracetamol intoxication of starved mice leads to lipid peroxidation in vivo. In:Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracetamol a dose thérapeutique: Revue de litterateure et proposition d'un protocole d'evaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoges

Wolkoff A. W., Cohen D. E. (2003). Hepatocyte transport of bile acids. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 284(2), G175–G179.

Résumé :

L'hépatotoxicité est un effet indésirable causé par plusieurs médicaments, parmi les quelles on retrouve le paracetamol.le surdosage du ce dernier entraine une production accrue et rapide du (NAPQD) qui dépasse la capacité du système antioxydant. Le (NAPQI) s'accumule et se lie aux protéines cellulaires et mitochondriales des hépatocytes. Cette activité conduit à l'expression des lésions cellulaires, et à une nécrose hepatocytaire centro- lobulaire. On se basant sur ce postulat, la présente étude vise à souligner les vertus de Lepidium sativum qui est une plante appartient à la famille Brassicaceae, elle recèle de multiples propriétés médicinales. Cette étude a été réalisée pour L'évaluation du potentiel effet hépatoprotecteur de l'extrait méthanolique du cresson alénois sur un modèle experimental d'hepatotoxicité induit par le paracetamol. Nos résultats a révélé que l'administration de l'EM de cresson alénois induit une amélioration marqué de la structure histologique hépatique, avec une diminution de l'état de nécrose.

Mot clé : Hépatotoxicité, Paracetamol, Lepidium Sativum

Summary

Hepatotoxicity is an undesirable effect caused by several drugs, among which we find paracetamol. The overdose of (APAP) leads to an increased and rapid production of (NAPQD) which exceeds the capacity of the antioxidant system. (NAPQI) accumulates and binds to cellular and mitochondrial proteins of hepatocytes. This activity leads to the expression of cellular lesions, and to centrolobular hepatocyte necrosis. Based on this premise, the present study aims to highlight the virtues of Lepidium sativum which is a plant belonging to the Brassicaceae family, it has multiple medicinal properties. This study was carried out for the evaluation of the potential hepatoprotective effect of the methanolic extract of garden cress on an experimental model of hepatotoxicity induced by paracetamol. Our results revealed that the administration of garden cress EM induced a marked improvement in hepatic histological structure, with a decrease in the state of necrosis.

Key words: Hepatotoxicity , paracetamol, Lepidium Sativum

ملخص :

السمية الكبدية هي تأثير غير مرغوب فيه تسببه عدة أدوية من بينها الباراسيتامول ، وتؤدي جرعة زائدة من هذا الأخير إلى زيادة وسرعة إنتاج مادة NAPQI التي تتجاوز قدرة نظام مضادات الأكسدة يتراكم NAPQI ويرتبط بالبروتينات الخلوية والميتوكوندريا لخلايا الكبد. يؤدي هذا النشاط إلى ظهور الآفات الخلوية ونخر الخلايا الكبدية المركزية. بناءً على هذه الفرضية ، تهدف الدراسة الحالية إلى إبراز مزايا رشاد الحديقة وهو نبات له خصائص طبية متعددة. أجريت هذه الدراسة لتقييم التأثير الواقي للكبد المحتمل للمستخلص الميثاني من رشاد الحديقة على نموذج تجريبي للسمية الكبدية التي يسببها الباراسيتامول. كشفت نتائجنا أن إعطاء المستخلص الميثاني لرشاد الحديقة تسبب في تحسن ملحوظ في التركيب النسيجي للكبد ، مع انخفاض في حالة النخر.

كلمات مفتلحية: سمية كبدية، باراسيتامول ،رشاد الحديقة