

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

Mémoire de fin d'études

Présenté par

Zitouni Soumia & Zahaf Meriem Mordia

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Alimentaires

Spécialité : Nutrition et Pathologie

Thème

**Effet anti-tumoral de l'extrait des graines
de *Lepidium sativum* L. sur des souris
soumises à un régime riche en nitrite de
sodium**

Déposé le 24/ 09/2020

Devant le Jury

Présidente	Dr. ZIAR Hasnia	MCA	U. Mostaganem
Encadrante	Dr. YAHLA Imène	MCB	U. Mostaganem
Co-encadrant	Mr. SAIMI Yahya	Doctorant	Mostaganem
Examinatrice	Dr. Mokhtar Meriem	MCA	U. Mostaganem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

*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, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi papa
Noredine.*

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur, ma vie et mon bonheur ; maman lamamri Mansouria que j'adore.

A mes très chers frères :Habibe ;Abdeldjalil Read ;Abdelilah Omran

A toute ma famille

A Mon professeur et mon superviseur Dr. YAHLA I

A ma soeur ma Meilleure amie et ma binôme : Zahef Meriem

*A mes meilleures amies qui m'ont toujours ouvert les portes de
l'espoir :Nadjela ;Houda ; Sihem*

*A mes ami(e)s de la promotion de master Nutrition et Pathologie
A tous ceux qui ont pris place dans mon coeur et à tous ceux qui m'ont aidé de
près ou de loin*

Soumia

Dédicace

Grâce à l'aide de Dieu tout puissant, Qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie avec grand amour...

A ma très chère mère Bekheira zohra , le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Et à l'homme le plus sage, le plus beau, et le plus merveilleux, Zahaf Charef qui m'a appris la valeur du silence et la dignité De la sagesse

Et les personnes les plus chers dans le monde « Mon frère Oussama et ma SœurKheira » avec qui je sens le gout de bonheur.

A ma grand-mère que dieu la grade pour nous.

A mes oncles (Adjel), (Adda) Avec tout mon amour pour leur soutien et leurs encouragements. J'espère rester à la hauteur de leurs espoirs. Leur bonté n'a d'égal que leur sagesse. Que Dieu les protège et leur accorde la santé et la longue Vie.

Une spéciale dédicace au «Dr. YAHLA I » qui m'a assisté durant mon travail.

Meilleurs vœux pour ma sœur et ma binôme (Soumia) Ta présence à mes cotés m'a toujours donné l'impression d'être proche de la vie . Sans toi ma vie ne serait que simple. Je voudrais t'exprimer à travers ces quelques lignes tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour toi

A toutes mes amies Nadia, Nadjela, Houda, Hadria

À toute notre promotion de Nutrition et Pathologie

A l'ensemble des enseignants de spécialité DE Nutrition et du département de la biologie.

A tout ceux et celles qui M'ont encouragés, entourés de leur soutient durant les moments difficiles avec tant d'amour et de compréhension.

Meriem

Remerciement

*Tout d'abord, nous tenons à remercier **DIEU** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier tout d'abord notre chère encadrante **Dr. YAHLA Imène**, maitre de conférence B à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour ses enseignements qui nous ont éclairés, pour ses encouragements et ses précieux conseils, pour l'orientation, la confiance, la gentillesse, sa compréhension et son aide sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*Nous remercions davantage notre co-encadrant Mr **SAIMI Yahya**, doctorant à l'université de Mostaganem, d'avoir participé à la réalisation de ce modeste travail et de nous avoir suivi durant notre stage.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements également au **Dr. ZIAR Hasnia**, Maitre de conférences A à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem et au **Dr. MOKHTAR Meriem**, Maitre de conférences A à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem qui nous fait l'honneur de faire partie du jury pour évaluer ce modeste travail.*

*Nous adressons nos vifs remerciements à la technicienne du laboratoire des Microorganismes Bénéfique, des Aliments Fonctionnels et de la Santé, **Mme Hamed Djahira***

Nos vifs remerciements s'adressent à tous nos enseignants sans exception, à tout le personnel du laboratoire d'anatomie -pathologie de l'hôpital Che-Guevara

*Mostaganem **Dr BENCHAIIB, Mr TAHRI Mustapha,***

***nos familles**, merci pour le soutien et pour vos efforts avec nous, on vous adore.*

Enfin je remercie tous ceux et celles qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

RESUME

Le travail que nous avons entrepris a pour objectif principal d'évaluer l'activité anti carcinogène (*In Vivo*) et thérapeutique de l'extrait éthanolique des graines de la plante *Lepidium sativum* L. qui recèle de multiples propriétés médicinales.

Notre expérimentation a été réalisée sur 24 souris Swiss albinos divisées en 4 lots soumises à une administration orale quotidienne d'un carcinogène (nitrite de sodium Na NO₂) pendant six mois. Dont deux lots expérimentaux ont été traités par des doses de 50mg/kg et 200 mg /kg d'extrait *L.sativum* respectivement pendant toute la période d'exposition au cancérigène et un lot soumis à dose de 50mg/kg au cours du sixième mois seulement, ainsi qu' témoins positif.

Les résultats obtenus montrent une variation significative des poids relatifs des souris et des organes des groupe exposés au carcinogène ; des changements notables dans les paramètres biochimiques et hématologiques étudiés. L'examen histologique a révélé que le carcinogène entraîne une nécrose tumorale et des lésions hépatiques chez le témoin positif. En revanche, le traitement par l'extrait éthanolique des graines de *Lepidium sativuma* prouvé son rôle efficace préventif et curatif de cette tumeur.

Mots clés : *Lepidium sativum*, nitrite de sodium Na NO₂, anatomie -histologique, activité anti-carcinogène.

ملخص

الهدف الرئيسي للعمل الذي قمنا به هو تقييم النشاط المضاد للسرطان (في الجسم الحي) للمستخلص الإيثانولي لبذور نبات حب الرشاد لا سيما فعاليته العلاجية ، بما أنه يحتوي على خصائص طبية متعددة. أجريت تجربتنا على مجموعة مكونة من 24 أنثى من الفئران السويسرية من نوع ألبينوز مقسمة إلى 4 مجموعات خضعت كلها لجرعة من المادة المسرطنة يوميا عن طريق الفم (نتريت الصوديوم $NaNO_2$) لمدة ستة أشهر. تمت معالجة مجموعتين تجريبيتين منهما بجرعات 50 ملغ/كغ و 200 ملغ/كغ من المستخلص الإيثانولي لبذور نبات حب الرشاد على التوالي طوال فترة التعرض للمادة المسرطنة. مجموعة واحدة تعرضت لجرعة 50 ملغ / كغ خلال الشهر السادس فقط أما المجموعة الرابعة فهي تمثل الفئران الشاهدة الإيجابية. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تبايناً كبيراً في الأوزان النسبية للفئران والأعضاء للمجموعات المعرضة للمادة المسرطنة ؛ وكذا تغيرات ملحوظة في المعايير البيوكيميائية و الدموية المدروسة . كشف الفحص النسيجي أن المادة المسرطنة تسبب نخر الورم وتلف الكبد لدى مجموعة الفئران الشاهدة الإيجابية ،من ناحية أخرى أثبت العلاج بالمستخلص الإيثانولي لبذور نبات حب الرشاد دوره الوقائي والعلاجي الفعال لهذا الورم.

الكلمات المفتاحية: حب الرشاد؛ نتريت الصوديوم ؛ التثريح النسيجي؛النشاط المضاد للسرطان

ABSTRACT

The main objective of this research is to evaluate the anticarcinogenic and therapeutic activities (*In Vivo*) of ethanolic extract of *Lepidium sativum* L. seeds, which has multiple medicinal properties.

Our experimentation was carried out on 24 Swiss albino mice, divided into 4 groups, which were given daily oral administration of a carcinogen (sodium nitrite Na NO₂) for 6 months. Of which two experimental groups were treated with doses of 50mg/kg, 200 mg/kg of *L.sativum* seeds extract respectively for the entire period of exposure to the carcinogen, and one group was treated with 50mg/kg during the sixth month only, as well as positive controls group.

The results obtained show a significant variation in the relative weights of the mice and organs of the groups exposed to the carcinogen; notable changes in the biochemical and haematological parameters studied.

Histological examination revealed that the carcinogen causes tumour necrosis and liver damage in the positive control group. On the other hand, the treatment with the ethanolic extract of *Lepidium sativum* seeds proved its effective preventive and curative effects against this tumour.

Key words: *Lepidium sativum*, sodium nitrite Na NO₂, anatomical-histological, anti-carcinogenic activity.

Table Des Matières

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicace

Résumé

ملخص

Abstract

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....01

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre I :Lepidium sativum Linn

I.1.Généralité sur les plante médicinales.....	3
I.1.1.Définition d'une plante médicinal.....	3
I.1.2. Principes actifs des plantes médicinales.....	3
I.1.3.Cytotoxicité des plantes médicinales.....	4
I.1.4.Utilisation des plantes en médecine traditionnelle.....	4
I.2. Généralités sur la plante Lepidium sativum.....	4
I.2.1. La famille Brassicaceae (crucifères).....	4
I.2.2.Le genre <i>Lepidium</i>	4
I.2.3.L'espèce <i>Lepidium sativum</i>	5
I.2.3.1. Nom scientifique : <i>Lepidium sativum linn</i>	5
I.2.4.Description.....	5
I.2.4.1. Description des graines du cresson alénois	6
I.2.5.Noms communs.....	7
I.2.6.Répartition géographique.....	7
I.2.7. La valeur nutritive du cresson.....	8
I.2.8.Substances bioactives de <i>Lepidium sativum</i>	8
I.3. Les métabolites secondaires	8
I.3.1.Définition	8
I.3.2. Rôle biologique	9

Table des Matières

I.3.2.1. Les poly phénols	9
I.3.2.2. Les alcaloïdes.....	9
I.3.2.3. Les terpènes (les terpénoïdes).....	10
I.3.2.4. Les huiles essentielles	10
Chapitre II : Stress oxydant et cancer	
II. 1. Stress oxydant	11
II.1.2. Les espèces réactives dans la cellule.....	11
II.1.3. Mécanismes de production des principales ROS de l'organisme	13
II.1.4. Les maladies liées au stress oxydatif.....	13
II.1.5. Implication des espèces oxygénées activées dans le développement du cancer.....	13
II .1. cancer	16
II.2.1. Définition du cancer	16
II.2.2. La cancérogenèse.....	16
II.2.2.1. Propriétés des cellules cancéreuses.....	16
II.2.2.2. Les étapes de la cancérogenèse	17
1. Phase d'initiation	17
2. Phase de promotion	17
3. Phase de progression.....	18
II.2.2.3. cellule cancéreuse et le tissu cancéreux.....	18
II.2.3. Les causes des cancers	19
II.2.3.1. Les agents physiques	19
a. Irradiation.....	19
b. Rayonnements.....	19
II.2.3.2. Agents chimiques	19
a. Alcool	19
b. Tabac.....	19
c. Alimentation.....	20
d. Médicaments cancérogènes.....	20
E. Pollution de l'air	21
g. Substances cancérogènes	21
II.2.3.3. Agents biologiques.....	22
1. Prédispositions familiales	22
2. Virus	22

Table des Matières

Partie 2 : Partie Pratique

Chapitre III : Matériels et Méthodes

III .1. Matériels.....	23
III. 1.1. Matériel végétal.....	23
III.1. 2. Modèle animal.....	23
III.2.Méthodes.....	24
III.2.1. Méthode d'extraction.....	24
III.2.1.1.principe.....	24
III.2.1.2. Protocole.....	24
III.2.1.3.Rendement.....	24
III. 2.2. Etude in vivo.....	25
III.2.2.1. Préparation de la solution du carcinogène.....	25
III.2.2.2. Préparation de solution d'extrait végétal	25
III.2.2.3. Traitement des souris	26
III.2.2.4. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes.....	26
III.2.2.5. Étude histologique des organes.....	27
III.2.2.5.1 Étude macroscopique.....	27
III.2.2.5.2Étude microscopique	27
1.Imprégnation (Circulation).....	27
2.Post fixation.....	27
3. Déshydratation.....	27
4. Substitution.....	27
5.Imprégnation.....	28
6.Inclusion(Enrobage).....	28
7. Microtomie.....	28
8.Déparaffinage	29
9.Réhydratation.....	29
10.Coloration.....	29
11.Montage.....	30
12. Examenmicroscopique.....	30

Table des Matières

Chapitre IV Résultats et Discussion

IV.1. Résultats et interprétation.....	31
IV.1.1.Extraction.....	31
IV.1.2. Effet de l'extrait d <i>Lepidium sativum</i> sur des souris exposées au NaNo ₂	31
IV.1.2.1.Effet sur le poids relatif des souris.....	31
IV.1.2.2. Effet sur le poids relatif des organes	32
IV.1.2.3. Effet sur les paramètres biochimiques.....	34
IV.1.2.3.1. La glycémie.....	34
IV.1.2.4. Effet sur les paramètres hématologiques.....	35
IV.1.2.4.1.Numération de la Formule Sanguine (FNS).....	35
IV.1.3. Étude histologique du foie	36
IV.1.3.1. L'effet du carcinogène sur l'histologie du foie	36
IV.1.3.1.1. Étude macroscopique	36
IV.1.3.1.2. Étude microscopique.....	36
IV.1.3.1.3.interprétation	37
IV.1.3.2. L'effet de traitement combiné carcinogène + l'extrait de <i>Lepidiumsativum</i>	37
IV.1.3. 2.1. Étude macroscopique.....	37
IV.1.3.2.2. Étude microscopique.....	38
IVI.1.3. 2.3. interprétation.....	38

Conclusion.

Références bibliographiques.

Liste Des Figures

Figure 01 : Aspect morphologique de <i>Lepidium sativum</i>	07
Figure 02 : la vue picturale de (a) les graines de cresson, (b) les graines dans l'eau, et (c) la poudre de graines de cresson.....	07
Figure 03 : Carte géographique situant de <i>Lepidium sativum</i>	08
Figure 04 : Balance radicaux libres /antioxydants.....	13
Figure 05 : Transfert d'électrons lors d'une réaction redox entre un oxydant et un réducteur.....	14
Figure 06 : Transfert de protons lors d'une réaction redox entre un oxydant et un réducteur	16
Figure 07 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine, base constitutive de l'ADN.....	17
Figure 08 : Induction de la cancérogenèse via l'activation du facteur transcription el NF-κB induite par le stress oxydatif.....	17
Figure 09 : Propriétés des cellules cancéreuses.....	19
Figure 10 : les étapes de cancérogenèse.....	20
Figure 11 : (A) Les graines de cresson alénois, (B) Les graines de cresson alénois en poudre.....	23
Figure 12 : Modèle animal étudié.....	24
Figure13 : Appareillage d'extraction sous vide.....	25
Figure 14 :administration de carcinogène par gavage.....	26
Figure 15 : Réalisation des fragments et l'introduction dans des cassettes d'inclusion.....	27
Figure 16 : L'appareil de déshydratation.....	28
Figure 17 : Inclusion des pièces avec de la paraffine.....	28
Figure 18 : Microtome.....	29
Figure 19 : Différents réactifs de la coloration.....	30
Figure20 :Observation microscopique et prise de photo.....	30
Figure 21 : Poids relatif des souris.....	32
Figure 22 : Poids relatif des organes (foie, reins, colon et poumons) chez les différents groupes expérimentaux.....	32
Figure 23 :Effet de traitement par l'extrait ethanologique de <i>L.sativum</i> sur le taux de	

Liste des figures

glycémie chez les souris.....	34
Figure 24 : Coupe histologique du foie, (colorée avec l'HE x10), des souris traitée avec le carcinogène pour une période de six mois (A), (B) ;(C). <i>VL</i> : vacuole lipidique, <i>FN</i> : infiltration des neutrophiles, <i>N</i> : nécrose.....	37
Figure 25 : Coupe histologique du foie, (colorée avec l'HEx 10), d'une souris traitée avec le carcinogène + l'extrait de la plante <i>L.sativum</i> pour une période de six mois (A), (B) et 1 mois (C) ;(D)j. <i>N</i> : nécrose. <i>VL</i> : vacuole lipidique, <i>FN</i> :infiltration des neutrophiles.....	38

Liste des tableaux

Tableau 01: La classification scientifique de <i>Lepidium sativum</i>	06
Tableau 02 : Noms communs de <i>Lepidium sativum</i>	08
Tableau 03 : La valeur nutritive du cresson.....	09
Tableau 04 : Quelques exemples de substances classifiées par le CIRC	23
Tableau 5 : Caractéristiques de l'extrait éthanolique de <i>Lepidium sativum</i>	31
Tableau 06 : Résultats de FNS des souris témoins et des souris traités avec l'extrait de <i>Lepidium sativum</i>	34

Liste des abréviations

Liste des Abréviations

ADN : Acidedésoxyribonucléique

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT :Butylhydroxytoliène

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

dl : Décilitre

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique

EELS : Extrait éthanolique de *Lepidium sativum*

FNS :Numération de la Formule Sanguine

g : Gramme

GB: Globules blancs

GR: Globules rouges

GSH : La régulation redox de glutathion

H₂O₂ : Hydrogène Peroxyde

HB: Hémoglobine

HO : Hydroxyle

IO₂ : Oxygène ingulet

Kg : Kilo gramme

mg: Milligramme

min: Minutes

ml : Millilitre

Liste des abréviations

Na NO₂ : Nitrite de sodium

NADPH : Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate

NO : Oxyde Nitrite

NO³⁻ : Peroxynitrite

OMS : Organisations mondiale de la santé

PG : Propylgallate

PLT : Plaquettes

ROS : Réactive Oxygéné Sepecies

RUV : Rayonnement ultraviolet

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

STZ : Streptozotocine

TBHQ : Teritobutylhydroquinone

TRX : Lathio redoxine

VEGF : Facteur de croissance endothéliale vasculaire

VHB : virus Hépatite B

VHC : Virus Hépatite C

VPH : virus du papillome humain

Introduction

INTRODUCTION

La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales(**OMS,2000**).

Ces dernières années, le recours à la médecine traditionnelle s'est répandu partout dans le monde et a gagné en popularité, non seulement les populations des pays en développement qui y ont accès, mais aussi ceux des pays où la biomédecine occupe une grande place dans les systèmes de santé. L'étude de ces connaissances ancestrales par les sciences modernes révèle progressivement quelques secrets de la nature qui permettent à l'homme de poursuivre son évolution.

Une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules anti oxydantes naturelles qui agissent comme captateurs de radicaux libres. Ces derniers sont produits quotidiennement par l'organisme. Ce sont des composés très réactifs comportant un électron célibataire et nécessaires à des mécanismes vitaux. La surproduction de ces radicaux peut être néfaste pour l'organisme. En effet, ils endommagent de nombreux composants cellulaires aussi divers tels que les protéines, les lipides ou l'ADN en entraînant un stress oxydatif.

Les composés antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études car, en plus d'un intérêt dans le traitement de certaines pathologies, ils sont aussi utilisés pour la conservation des denrées comestibles pour l'industrie agroalimentaire (par exemple empêcher l'oxydation des lipides) (**Pan et al., 2008**).

En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (**Sotgia et al. 2011**). En effet, des résultats intéressants révèlent que les espèces oxygénées réactives (ROS:Reactive Oxygen Species) sont impliquées dans la phase d'initiation, de promotion et de progression de la carcinogénèse où se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs.

L'importance des dommages oxydatifs induits par les ROS peut être aggravée par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydant (**Aldini et al., 2010**). Dans ce contexte l'objectif de notre travail est d'étudier l'activité anti carcinogène et les propriétés thérapeutiques d'une plante, largement utilisée en médecine traditionnelle

algérienne *Lepidium sativum* L., sur des souris soumises à une consommation quotidienne de nitrite de sodium Na NO₂.

Les principales parties de ce travail se résument comme suit :

La première partie consacrée à l'étude bibliographique est divisé en deux chapitres :

- Le première chapitre donne un aperçu sur les plantes médicinales et dédié à une description botanique générale de l'espèce étudié (*Lepidium sativum*).
- Le deuxième chapitre comporte le stress oxydant et le cancer.

Dans la deuxième partie, divisée en deux chapitres, nous avons axé sur le matériel et les méthodes utilisés dans notre travail : le matériel d'étude, méthodes utilisées pour l'extraction, la détermination de l'activité thérapeutique et hépato protectrice de l'extrait éthanolique de notre plante.

Les résultats et la discussion de chaque expérimentation de notre travail, sont exposés dans la deuxième chapitre de cette partie.

Pour terminer, une conclusion sur l'ensemble de cette étude.

Partie I

Synthèse bibliographique

Chapitre I

Lepidium sativum Linn

Chapitre I : *Lepidium sativum* Linn**I.1 Généralité sur les plantes médicinales**

Les plantes médicinales et aromatiques ont connus ces dernières années regain d'intérêt important et ceci devant le recul des produits chimiques (**Baba Aissa, 2000**). La diversité de leur utilisation (pharmacologie, cosmétique, fabrication de détergents, teinture et produits de massage) a accru la demande, surtout en huiles essentielles. Cette demande a été étendue aux études de la valorisation des ressources phytogénétiques (biopesticides, pratique des cultures associées, industrie cosmétique, bioprospection, etc...). Les plantes médicinales portent à la fois sur les plantes spontanées dites « sauvage » ou « de cueillette » et sur les plantes cultivées.

I.1.1 Définition d'une plante médicinale

Ce sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances qui peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles.

Les plantes médicinales sont utilisées en médecine naturelle. Généralement, seule une partie de la plante est utilisée, que ce soit le bulbe, les racines, les feuilles, les graines, les fruits ou les fleurs. La branche de la médecine qui utilise des plantes médicinales est appelée phytothérapie.

Cependant, il existe cinq points essentiels à connaître pour être en mesure d'utiliser une plante médicinale (**OMS, 2000**):

1. L'identification de la plante (basée sur l'observation des fleurs, feuilles, fruits, etc. mais aussi sur l'odeur, le goût...).
2. Le mode de préparation (partie de la plante à utiliser, type de préparation, dosage de la préparation).
3. La posologie c'est-à-dire la quantité de préparation à absorber par jour.
4. La durée du traitement.
5. Les restrictions, contre-indications et précautions à observer.

I.1.2. Principes actifs des plantes médicinales

La plante est le siège d'une intense activité métabolique aboutissant à la synthèse de principes actifs les plus divers. Ce processus métabolique est lié aux conditions mêmes de vie de la plante : la plante doit faire face à de multiples agressions de l'environnement dans lequel elle vit : prédateurs, microorganismes pathogènes, etc. On conçoit donc que la plante puisse

développer un métabolisme particulier lui permettant de synthétiser les substances les plus diverses pour se défendre : les métabolites secondaires (**Kansole, 2009**).

I.1.3.Cytotoxicité des plantes médicinales

L'emploi des plantes médicinales peut poser des problèmes d'empoisonnement des atteintes toxiques concernent la plus part des organes, ce sont essentiellement les atteintes hépatiques qui sont les plus remarquables (**Larrey, 1998; Larrey, 1997**).

Une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus ou moins graves voire mortels (**Fournier, 2001**).

Parmi l'ensemble des plantes réputées toxiques, certaines présentent un danger réel en cas d'ingestion alors que d'autres ne provoquent que des troubles mineurs, principalement digestifs. Tous les organes de la plante contiennent les principes toxiques, mais surtout les racines et les graines, renferment des alcaloïdes dits terpéniques dont le principal est l'aconitine qui a une toxicité principalement neurologique et cardiaque (**Flesch, 2005**).

I.1 .4.Utilisation des plantes en médecine traditionnelle

L'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde, notamment celle des pays en voie de développement où plus de 80 % de la population ont recourt presque exclusivement à la médecine traditionnelle pour ses besoins de santé primaire, du fait de son incapacité à accéder, voire bénéficier des vertus de la médecine moderne (**Rates,2001 ;Belkhir, 2013**).

I.2. Généralités sur la plante *Lepidium sativum*

I.2.1. La famille Brassicaceae (crucifères)

Les Brassicaceae sont cosmopolites, certaines se sont adaptées à des milieux particuliers, comme les montagnes ou les déserts, présentent une lignification poussée et une surface foliaire réduite. Cette famille des Crucifères est très homogène, très évoluée, facile à définir et très reconnaissable par ces fleurs à pétales disposés en croix, d'où le nom de crucifère (du latin « cruce ferre », porter une croix) (**Guingard et Dupont, 2004**). La famille des crucifères est représentée par 10 tribus en Algérie (**Maire, 1967**).

I .2.2.Le genre *Lepidium*

Le genre *Lepidium* est constitué d'environ 175 espèces, largement distribuées à travers le monde, sur tous les continents. C'est l'un des genres les plus représentés de la famille des Brassicacées. Peu d'informations sont connues sur la période d'apparition de ce genre. Il

semble que celui-ci soit originaire du bassin méditerranéen, où la plupart des espèces diploïdes ont été trouvées (Dupont, 2004).

Les *Lepidium* sont connus sous le nom vernaculaire de "Passerage", nom proclamant l'ancienne utilisation comme antidote de la rage.

Lepidium est la transcription du grec lepidion, diminutif de lepis, coquille, et signifie petite coquille, sans doute par allusion à la forme des fruits.

Ce sont des plantes annuelles, vivaces ou sous-ligneuse, à fleurs petites, blanches, rose ou violacées, caractérisées par la silicule déhiscence, à loge renfermant une ou rarement deux graines (Drouet, 2002).

I.2.3.L'espèce *Lepidium sativum*

Lepidium sativum est le nom botanique du cresson alénois (ou passerage cultivée), une plante médicinale bien connue (Dupont, 2004), la classification de *Lepidium sativum* est représentée sur le tableau 1.

I.2.3.1. Nom scientifique : *Lepidium sativum* linn

Tableau 01: La classification scientifique de *Lepidium sativum* (Friedel, 1904).

Règne	Plantae (plante)
Sous-règne	Tracheobionta (plantevasculaires)
Dévision	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dillenidae
Ordre	Capparales
Famille	Brassicaceae
Genre	Lepidium
Espèce	<i>Lepidium sativum</i>

I.2.4.Description

Lepidium sativum est une plante annuelle de croissance rapide. Elle développe en quelques mois une plante haute (figure 1.a) de 20 à 50cm au moment de la floraison (figure 1.b).

Les inflorescences sont apicales : quelques groupes de petites fleurs blanches (figure 1.c) à 4 pétales. Les graines sont produites par 2 dans de petites siliques dressées (figure 1.d), longue de 2 à 3 cm. les graines sont allongées, brun rouge (George,1999).

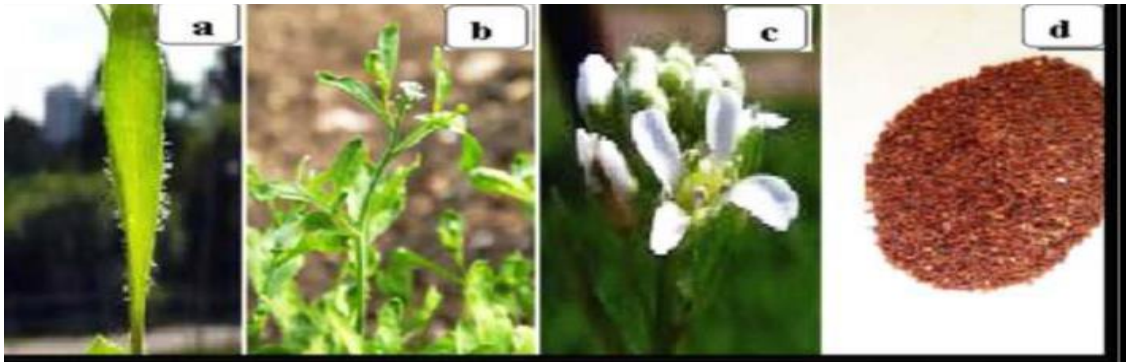


Figure 01: Aspect morphologique de *Lepidium sativum*
a : feuilles; b: tiges; c: fleurs; d: grains (George,1999).

I.2.4.1. Description des graines du cresson alénois

Les graines du cresson alénois sont petites, de forme ovale, pointues et triangulaires à une extrémité, lisses, d'environ 3- 4 mm de long, 1-2 mm de large, de couleur brun rougeâtre. Un sillon présent sur les deux surfaces s'étendant jusqu'aux deux tiers vers le bas, une légère extension en forme d'aile présente sur les deux bords de la graine. En trempant dans l'eau, le tégument se gonfle et se recouvre d'un mucilage transparent, incolore et mucilagineux (Bigoniya, 2011)(Fig.2).

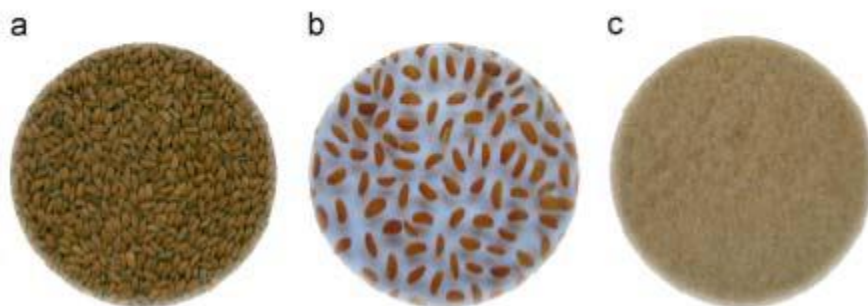


Figure 2 : la vue picturale de (a) les graines de cresson, (b) les graines dans l'eau, et (c) la poudre de graines de cresson (Rasavi et al., 2007)

I.2.5.Noms communs

Les noms communs de la plantes sont cités dans le tableau 02.

Tableau 02 : Noms communs de *Lepidium sativum* (Friedel, 1904).

Langue	Nom
Arabe	حب الرشاد
Français	<i>Cresson alénois</i>
Français	<i>Passeragecultivée</i>
Italie	<i>Crescioneinglese</i>
Anglais	<i>Garden peppewort</i>
Anglais	<i>Garden cress</i>
Anglais	<i>Uplandcress</i>
Allemand	<i>Gartenkresse</i>
Latin	<i>Lepidium sativum</i>

I.2.6.Répartition géographique

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 (Gregory, 2007). La figure 03 illustre sa répartition géographique.



Figure 03 : Carte géographique situant de *Lepidium sativum* (Gregory, 2007)

I. 2.7. La valeur nutritive du cresson

La valeur nutritive du cresson est affichée sur le tableau 03.

Tableau 3 : La valeur nutritive du cresson (Fichier canadien sur les éléments nutritifs, 2010).

	Cresson de fontaine cru haché, 1 tasse (250 ml)/35 g	Cresson alénois cru, 1 tasse (250 ml)/55 g	Cresson alénois bouilli, ½ tasse (125 ml)/70 g
Calories	4	17	16
Protéines	0,8 g	1,4 g	1,4 g
Glucides	0,5 g	2,9 g	2,7 g
Lipides	0,0 g	0,4 g	0,4 g
Fibres alimentaires	0,2 g	0,6 g	0,5 g

I. 2.8. Substances bioactives de *Lepidium sativum*

Il contient les graines et les feuilles ont la saveur légèrement piquante, intense et chaude ; car elles renferment un composé soufré qui leur confèrent ce goût caractéristique de cette famille. Il est très riche en vit C, E, A, B1, B2, des sels minéraux, des glucosides (Aouadhi, 2010).

I. 2.9. Vertus médicinales de *Lepidium sativum*

Cette plante se révèle efficace contre de nombreux troubles digestifs en raison de son action stimulante, laxative et diurétique. De plus, elle lutte contre la constipation et les hémorroïdes et elle apaise les maux de ventre. Par ailleurs, *Lepidium sativum* est utile en cas d'asthme ou de toux, diurétique, expectorant, stomachique ; employé dans le traitement des maladies respiratoires, faiblesse pulmonaire, bronchites chroniques, laryngites. Scrofulose, rachitisme, scorbut, dermatoses, engorgements ganglionnaires ; maladies des voies urinaires; atonie gastrique, dyspepsies, stimulant la digestion; possède une action hypoglycémiant qui le fait recommander dans le régime des diabétiques (Aouadhi, 2010).

I.3. Les métabolites secondaires**I .3.1. Définition**

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes, ils sont divisés principalement en trois grandes familles: les polyphénols, les alcaloïdes, les terpènes et les huiles essentielles (Lutge et al., 2002; Abderrazak et Joël., 2007).

I.3.2. Rôle biologique

Les métabolites secondaires sont interviennent 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 a des stress varies : action anti-herbivore, inhibition des attaques pathogènes des bactéries et des champignons, prédation d'insectes, défense contre la sècheresse 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)**.

a. Les polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires présents chez toutes les plantes vasculaires. **(Lebham, 2005)**.

Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieures (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines et bois) ; et sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la rhizogénèse, la germination des graines et la maturation des fruits **(Boizot et Charpentier, 2006)**.

Ils regroupent un vaste ensemble de plus de 8000 molécules, divisés en une dizaine de classes chimiques, qui présentent tous un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles OH **(Hennebelle et al., 2004)**.

Les polyphénols ont une multitude d'activités biologiques dépendant de leur structure chimique. Ils constituent une importante famille d'antioxydants dans les plantes, les fruits et les légumes puisqu'elles comprennent plus de 6000 molécules. Contrairement aux antioxydants synthétiques comme le butylhydroxyanisole (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT). Les polyphénols n'ont aucun effet nuisible sur la santé humaine **(Bounatirou et al., 2007)**. Ces composés montrent des activités anti-carcinogènes, anti-inflammatoires, antiathérogènes, anti-thrombotiques, analgésiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux, anti-allergènes et vasodilatateurs **(Falleh et al., 2008)**

b. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de composés azotés et faiblement basiques issus principalement des végétaux **(Kansole, 2009)**.

En raison de leur puissante activité biologique, stimulants, narcotiques et comme poisons. Contrairement à la plupart des autres types de métabolites secondaires, les nombreuses classes d'alcaloïdes ont des origines biosynthétiques uniques (**Ziegler et Facchini, 2008**).

Les alcaloïdes sont des substances particulièrement intéressantes pour leurs activités pharmacologiques qui s'exercent dans les domaines les plus variés :

- Au niveau du système nerveux central comme antidépresseurs (morphine, scopolamine) ou stimulants (strychnine, caféine).

- Au niveau du système nerveux autonome : sympathomimétiques (éphédrine) ou sympatholytiques, anti-cholinergiques et ganglioplégiques. On notera aussi l'existence de curarisants, d'anesthésiques locaux, d'anti-fibrillants, d'antitumoraux, et d'antipaludiques (**Bruneton, 1999**).

c. Les terpènes (les terpénoïdes)

Les terpénoïdes sont des métabolites secondaires synthétisés par les plantes, organismes marins, les champignons et même les animaux, ils résultent de l'enchaînement de plusieurs unités isopréniques (**Bhat et al., 2005**).

d. Les huiles essentielles

Une huile essentielle contient souvent de 50 à 100 molécules différentes et peut à l'extrême en comprendre jusqu'à 300 travaillant en synergie pour donner à l'huile essentielle ses propriétés (**Lahlou, 2004**). Sa composition biochimique n'est par ailleurs jamais rigoureusement identique. Ces composés sont des molécules volatiles appartenant pour la grande majorité à la famille des terpènes (**Bakkali et al., 2008; Afssaps, 2008**). Les propriétés antioxydantes des huiles essentielles sont depuis peu massivement étudiées. Les huiles essentielles de cannelle, de muscade, de clou de girofle, d'origan et de thym possèdent de puissants composés antioxydants (**Edris, 2007**). Le thymol et le carvacrol sont les composés les plus actifs (**Bouhdid et al., 2006**).

Les huiles essentielles sont également utilisées en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires telles que les rhumatismes, les allergies ou l'arthrite (**Inouye, 2007**).

Ils inhibent la croissance des bactéries, des moisissures et des levures (**Bouaoum et al,2007; Oussale et al,2006; Doughari et Obidah,2008**)

Chapitre II

Stress Oxydant et Cancer

Chapitre II : Stress Oxydant et Cancer

II. 1. Stress oxydant

II.1.1. Définition du stress oxydant

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et leur élimination par des systèmes de défense antioxydant, autrement dit c'est un déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant (Fig.4).

Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acides nucléiques (Wolin et al.2005).

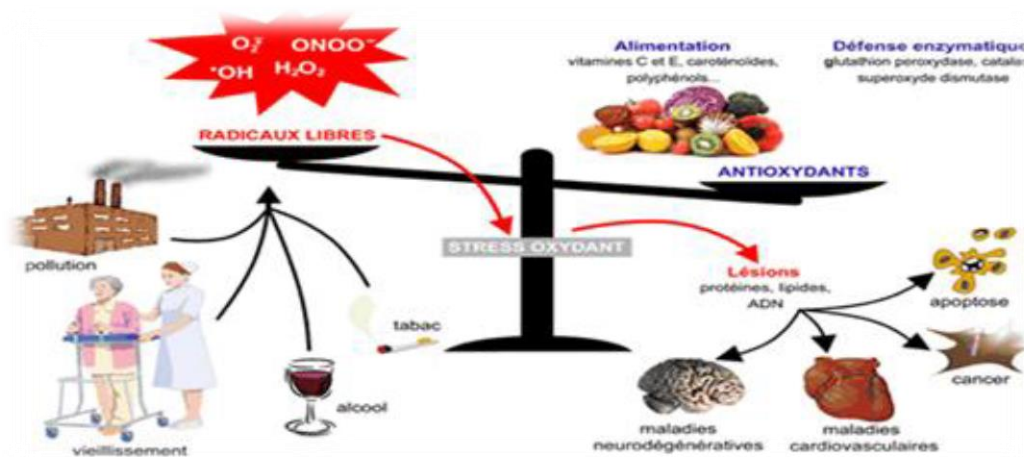


Figure 4 : Balance radicaux libres /antioxydant

(<http://www.nature-algues.com>)

II.1.2. Les espèces réactives dans la cellule

L'oxygène est un élément vital au bon fonctionnement cellulaire car il permet la formation d'énergie utilisable par la cellule. Pour autant il n'en reste pas moins dangereux dans la mesure où il est source de nombreuses espèces réactives dérivées de l'oxygène ou reactive oxygen species (ROS). Ces dernières sont des molécules très réactives, avec un potentiel oxydant élevé, ils ont la propriété d'attaquer et altérer les composants moléculaires de la cellule. Pour comprendre cette réactivité importante, il faut se pencher sur la structure électronique de ces molécules : en effet la plupart d'entre elles sont des radicaux libres « tels l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyl $HO\cdot$, L'oxyde nitrique NO » à savoir qu'elles

possèdent sur leur couche externe un ou plusieurs électrons non appariés (radical) et capable d'exister seules en tant que telle (libre) (Mandelker, 2008).

Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant spontanément des électrons à d'autres molécules : on retrouve bien le caractère oxydant qui consiste à prendre des électrons à une espèce réductrice qui, elle, en donne. Les réactions rédox sont considérées comme des transferts d'électrons ou l'espèce oxydante prend des électrons alors que l'espèce réductrice en donne (Fig.5).

Il est aussi possible de considérer ces réactions redox comme des échanges de protons : l'espèce oxydante prend des protons, alors que l'espèce réductrice en donne. Ainsi biologiquement une oxydation correspond souvent à une déshydrogénation (Fig.6) (Lehninger et al., 1993).

L'oxygène O_2 par exemple est considéré comme un radical, ou plus exactement comme un biradical puisqu'il possède 2 électrons non appariés. Cela explique son fort pouvoir oxydant. En outre il existe également des espèces non radicalaires ayant tout de même une réactivité accrue, caractère oxydant, et qui peuvent donner après une réaction chimique des radicaux libres : c'est le cas du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , de l'oxygène singulet 1O_2 , peroxy nitrite NO_2^- . (Powers and Jackson, 2008).

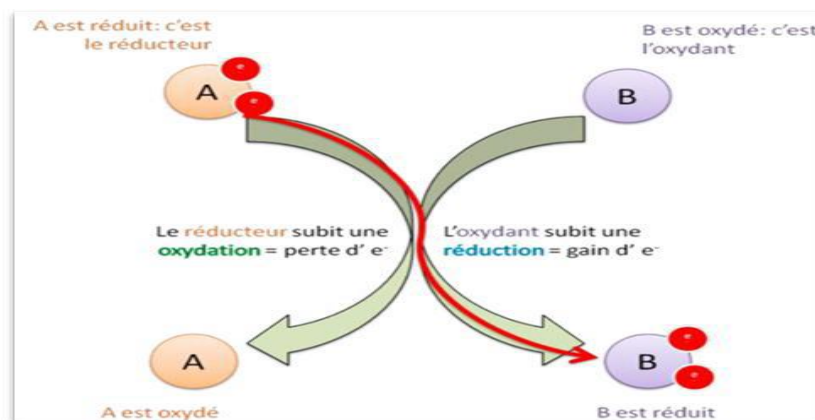


Figure 5: Transfert d'électrons lors d'une réaction redox entre un oxydant et un réducteur (Lehninger et al., 1993).

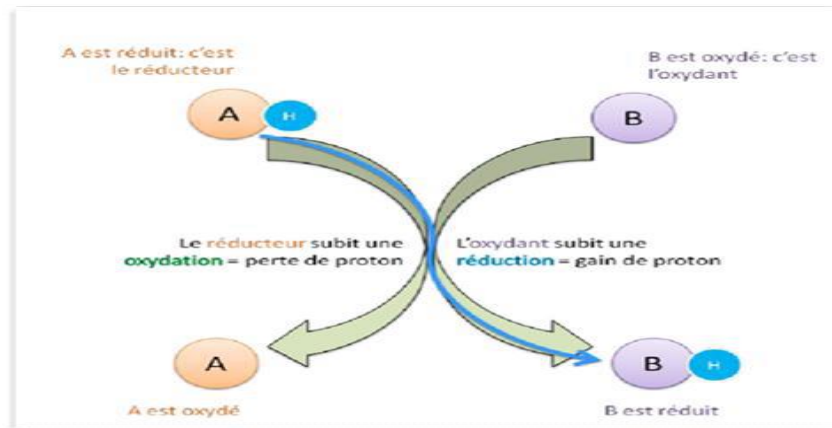


Figure6: Transfert de protons lors d'une réaction redox entre un oxydant et un réducteur.

D'après (Lehninger et al., 1993).

II.1.3.Mécanismes de production des principales ROS de l'organisme

L'une des sources majeures des ROS est la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette production résulte de l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire. Une telle réaction est catalysée par le cytochrome oxydase mitochondrial. (Marfak, 2003).



L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative consistant en l'activation du complexe de la NADPH oxydase, enzyme capable d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d'anions super oxydes au niveau de la membrane cellulaire. Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers (Yoshikawa et al., 2000).

II.1.4.Les maladies liées au stress oxydatif

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), œdème pulmonaire, vieillissement accéléré, alzheimer, parkinson, infections intestinales, rhumatisme, l'athérosclérose, le diabète (Atawodi, 2005; Georgetti et al., 2003)

II.1.5.Espèces oxygénées activées etcancer

La cancérogenèse est un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et, finalement, à un stade précoce de cancer.

Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles le stress oxydatif est impliqué. Dans la première étape des lésions peuvent se produire sous l'effet de radiations ionisantes ou de rayonnements ultraviolets par exemple. Dans ce cas, les ROS jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules (Fig.7) (**Pincemail et al., 1998**), le radical hydroxyle s'attaque à la guanine, base purique constitutive de l'ADN, qui se transforme en 8 hydroxy-2' de oxyguanosine (**poulsen et al., 1998**). Ceci a comme conséquence l'apparition d'une mutation au niveau de l'ADN (Fig.7). L'oxygène singulier réagit aussi avec la guanine pour former un autre dérivé oxydé, la 8-oxo-7, 8-dihydroguanine.

Les ROS peuvent aussi agir comme messagers secondaires (**Palmer, 1997**) en modifiant dans la cellule la régulation rédox du glutathion (GSH). Il en résulte une activation de la thioredoxine (TRX) qui active le facteur de transcription qu'est le NF-KB normalement dans un état inactif dans le cytoplasme. Une fois activé, le NF-KB migre dans le noyau de la cellule où il peut trans activer des gènes cibles. Il participe de la sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer (Fig.8).

La promotion peut se produire spontanément ou être induite par un promoteur tumoral comme les lipides alimentaires, les hormones ou même une inflammation (une source importante de production des ROS). Ces facteurs vont permettre le maintien du caractère immortel de la cellule lors de sa multiplication.

Au cours de la dernière phase les cellules pré-néoplasiques évoluent en cellules cancéreuses du à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellule cancéreuses, à la persistance du facteur causal ou à des perturbations dans les mécanismes de défense (systèmes de réparation de l'ADN permettant, par exemple, l'excision des bases oxydées) induites par une augmentation du stress oxydatif.

En outre le stress oxydant stimule la surexpression du facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF un facteur important de l'angiogenèse tumoral et la néo vascularisation (**schafer et al., 2003**). Des données cumulées suggèrent que le stress oxydatif contribue directement à la progression néoplasique et les métastases. (**khamis et al., 2012**).

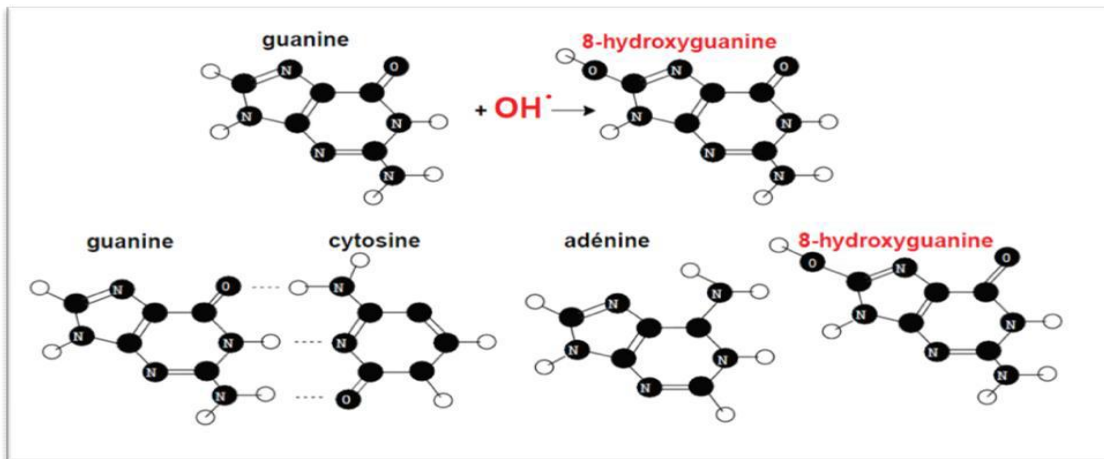


Figure 7 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) sur la guanine, base constitutive de l'ADN.

Au cours de la réplication de celui-ci, la guanine s'associe normalement avec la cytosine. Par contre, la guanine oxydée (8 hydroxy-2'deoxyguanosine) se fixe avec une autre base purique, en l'occurrence l'adénine, ce qui provoque une mutation G(uanine)-T(hymine) dans le brin fille de l'ADN.

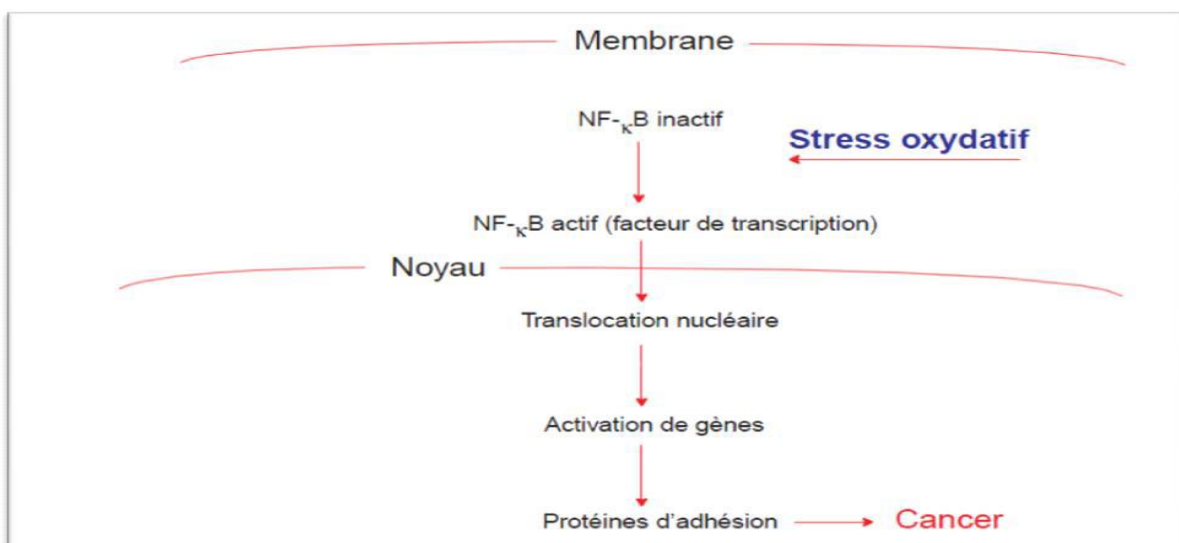


Figure 8: Induction de la cancérogenèse via l'activation du facteur transcriptionnel NF-κB induite par le stress oxydatif

II.2.1. Définition du cancer

Le cancer est un terme général utilisé pour définir un grand groupe de pathologies pouvant affecter différentes parties de l'organisme (**Organisation mondiale de la santé, 2012**). Ces maladies sont aussi appelées tumeurs malignes et /ou néoplasiques.

Les tumeurs malignes ont la capacité de donner des foyers tumoraux secondaires situés à distance du foyer tumoral initial (primitif). Ces foyers tumoraux secondaires sont appelés métastases. La survenue de métastases ne s'observe que dans des tumeurs malignes.

De plus, les tumeurs malignes manifestent souvent une plus grande agressivité locale (envahissement, destruction, récurrence après exérèse) vis à vis des tissus de voisinage (**Charles et al., 2003**).

II.2.2. La cancérogenèse

C'est un ensemble d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux ainsi qu'une accumulation d'altérations génétiques et une acquisition progressive des propriétés des cellules cancéreuses (**Debry, 2013**).

II.2.2.1. Propriétés des cellules cancéreuses

Les propriétés des cellules cancéreuses selon (Kinzler et al., 1996) sont :

- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition du contact.
- Formation anormale de vaisseaux : néo angiogénèse.
- Échappement aux défenses immunitaires.
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.
- Prolifération incontrôlée : processus autocrine.
- Invasion des tissus et création de métastases. (Fig.9)



Figure 9: Propriétés des cellules cancéreuses (Hanahan et Weinberg 2000).

II.2.2.2. Les étapes de la cancérogénèse

On peut distinguer, schématiquement, trois étapes dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues uniquement par les modèles expérimentaux et l'étude de l'épidémiologie des tumeurs humaines (Fig. 10) (Tougeron, 2014).

1. Phase d'initiation

Elle résulte d'une interaction brève et irréversible entre un agent cancérogène et le matériel génétique du tissu cible ; la réaction engendre une lésion moléculaire (ou mutation) qui transforme certaines cellules en cellules quiescentes, phénotypiquement indistinctes.

Des autres cellules, mais qui mémorisent une altération génétique qui sera exprimée lors d'une stimulation ultérieure. Cette mutation est due à une absence de réparation ou une réparation incomplète ou non conforme de l'ADN. Les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer, puisqu'ils coordonnent le développement et la division cellulaire. Par mutation, ils deviennent des oncogènes en favorisant la prolifération cellulaire (Troll et Wiesner, 1985).

2. Phase de promotion

Au cours de cette phase, une prolifération des cellules transformées (acquises des mutations) après l'initiation, forment alors des tumeurs, sous l'action d'un agent promoteur qui n'est en lui-même ni mutagène ni cancérogène. En outre, il n'a d'effet biologique que s'il est appliqué en permanence ; quand l'action du stimulus promoteur est supprimée, ses effets disparaissent (Alberts et al. 2002).

3.Phase de progression

Cette phase correspond donc à l'étape de passage d'une tumeur bénigne à la malignité tumorale et est associée à un changement caryotypique, à une augmentation du taux de multiplication, la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par effraction de l'organe original qui va entraîner des métastases(**Fig.10**) (**Pitot et al. 2006**).

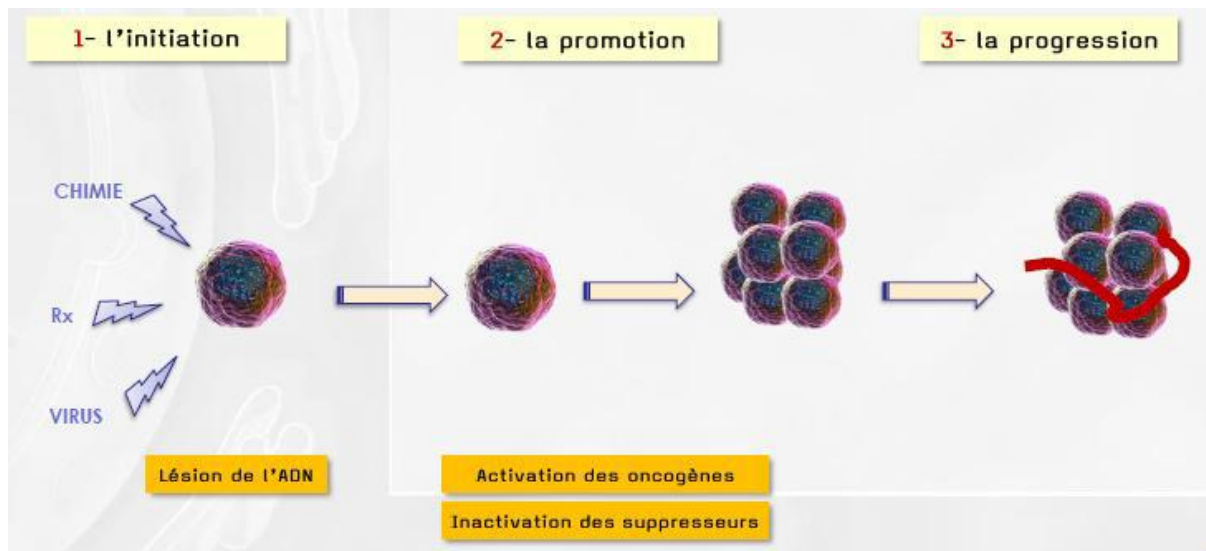


Figure 10: les étapes de cancérogenèse (**Yokota, 2000**)

II.2.2.3. cellule cancéreuse et le tissu cancéreux

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie(Immortalisation). Ces cellules dérivent d'une (monoclonales) ou de plusieurs cellules d'origine. Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'anomalies de leur génome (génotype). Ces anomalies sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales). Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver, certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (phénotype). Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques (**Costes et al., 2005**).

II.2.3. Les causes des cancers

Les substances carcinogènes sont par définition des agents qui «causent le cancer». On affirme que certains produits chimiques ou certaines toxines dans nos aliments, dans l'environnement, dans les cosmétiques ou dans les produits d'hygiène personnelle ou de consommation générale, peuvent causer le cancer. **(Barnard et al., 1997).**

II.2.3.1. Les agents physiques

a. Irradiation

Il existe une augmentation significative du nombre de cancers, qui varie selon les tissus irradiés. Les tissus les plus touchés sont la moelle osseuse, la glande thyroïde, le sein et l'os.

Les leucémies apparaissent en moyenne 8 ans après l'irradiation causale, les sarcomes 20 ans après, les autres tumeurs 30 ou 40 ans après. Les accidents de Tchernobyl et de Fukushima sont des exemples plus récents de cancers induits par irradiation. **(André, 2011).**

b. Rayonnements

Le rôle des UV (rayons ultraviolets), en particulier des UVB, les plus courts et les plus nocifs, dans l'apparition de tumeurs cutanées a été mis en évidence à la fois par des observations épidémiologiques (fréquence élevée des mélanomes en Australie par exemple) et par des modèles expérimentaux. **(Chaillol, 2011).**

- les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.
- les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de xérodémie pigmentosum (anomalie génétique associée) : survenue de multiples cancers cutanés **(Kobayashi, 2013).**

II.2.3.2. Agents chimiques

a. Alcool

Chez l'homme, l'alcool est un cofacteur de risque pour les cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage et du foie (augmentation de risque variant de 2 à 15 selon les quantités bues et les organes atteints). Un certain nombre d'études montrent une augmentation de risque du cancer du sein chez les femmes consommant des boissons alcoolisées. **(Josiane et al., 2007).**

b. Tabac

L'explosion spectaculaire des cancers broncho-pulmonaires attira l'attention, il y a une quarantaine d'années, sur le rôle du tabac. Selon de nombreuses enquêtes épidémiologiques, le tabac est responsable de plus de 90 % des cancers bronchiques.

Le risque est d'autant plus important qu'on fume beaucoup, depuis longtemps, qu'on inhale la fumée et qu'on a commencé jeune. Enfin, il faut mentionner une augmentation du risque de cancers broncho-pulmonaires chez les personnes vivant dans un environnement enfumé (fumeurs passifs).

Le tabac est responsable de 30 % des décès par cancer chez l'homme et de l'incidence croissante des cancers bronchiques chez la femme (**Clément et al., 2010**).

c. Alimentation

Des études ont attiré l'attention sur le rôle de l'alimentation dans la genèse de certains cancers, les aliments étant incriminés en tant que tels (graisses), par déficience « fibres, vitamines » (Le rôle des graisses "acide gras" dans la carcinogenèse est suspecté principalement dans le cas de cancers colorectaux, mais également dans les cancers du sein de l'endomètre et de la prostate) ou par contamination intermédiaire (aflatoxine, nitrites).

Le mode d'alimentation a une grande influence sur le risque d'être exposé aux composés nitroso- (*N-nitrosocompounds* ou « *NOC* » pour les anglophones) (composés contenant le groupe NO) et à leurs effets. (**Joosen et al., 2010**).

La présence de précurseurs alimentaires permettant la nitrosation augmente le risque de cancer par mutation de cellules de l'épithélium intestinal (**Shephard et al., 1989**), ainsi que d'autres cancers : cancer de l'estomac, cancer de l'œsophage, cancers de la sphère nasopharyngée et cancer de la vessie. (**Mirvish, 1995**).

d. Médicaments cancérigènes

L'attention sur le rôle cancérigène des hormones fut attirée par l'apparition de cancer du vagin chez les filles nées de mères ayant reçu du diéthylstilbestrol (œstrogène) pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Lorsque les œstrogènes sont utilisés en tant que contraceptifs, c'est-à-dire associés à des progestatifs, le risque de voir apparaître un cancer du sein est sensiblement le même chez les utilisatrices et les non-utilisatrices. L'utilisation des contraceptifs oraux soulève quelques réserves, portant sur la durée de l'utilisation, l'utilisation avant une première grossesse et l'utilisation chez les femmes atteintes d'une affection bénigne du sein. Toutefois, des enquêtes américaines, réalisées auprès d'une population de femmes ménopausées ayant reçu un traitement œstrogénique, ont montré une augmentation, de l'ordre

de 4 à 8 fois, du risque de cancer du corps de l'utérus – cette augmentation étant directement liée à la dose et à la durée de la prise d'œstrogènes (**Bamigboye et al., 2009**).

e. Pollution de l'air

La pollution de l'air atmosphérique a été classée « cancérogène certain » par l'organisation mondiale de la santé en 2013, le gazole et les particules fines ayant été rangés dans cette même catégorie en 2012.

Les études portant sur des milliers de personnes pendant plusieurs décennies ont montré que l'exposition à la pollution de l'air provoque le cancer du poumon et serait associée à un risque accru de cancer de la vessie. (**Myrto, 2009**).

f. Substances cancérogènes

C'est en 1775 que le médecin et chirurgien anglais Percival Pott établit la relation entre l'exposition à la suie chez les ramoneurs et l'apparition d'un cancer du scrotum. En 1885, le chirurgien allemand Ludwig Rehn signalait un grand nombre de cancers de la vessie chez les ouvriers de l'industrie des colorants. Les plus récentes évaluations du Centre international de recherche sur le cancer montrent que, sur 707 substances ou procédés industriels testés, 7 procédés et 23 substances se sont révélés cancérogènes pour l'homme. (**Bernardinelli et al., 1987**).

Classification des substances chimiques cancérogènes : (Pierre, 2004).

Plusieurs organismes ont la mission de statuer sur la cancérogénicité des produits auxquels la population est exposée. (Tab. 4)

Les sujets d'étude sont choisis en fonction de deux critères :

- il existe une exposition attestée chez l'être humain.
- il existe des présomptions de cancérogénicité.

Tableau 4 Quelques exemples de substances classifiées par le CIRC (Pierre, 2004).

Groupe 1 : L'agent est cancérogène pour l'homme. Le mode d'exposition à cet agent risque de causer le cancer chez l'homme. Exceptionnellement, un agent peut être placé dans cette catégorie lorsque les indications de cancérogénicité ne sont pas tout à fait suffisantes chez l'homme; mais le sont chez l'animal. Groupe 2A : L'agent est probablement cancérogène pour l'homme, et l'exposition est suffisante. Groupe 2B : L'agent est peut être cancérogène pour l'homme. Groupe 3 : L'agent ne peut être classé si les données sont insuffisantes chez l'être humain et l'animal. Groupe 4 : L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme.

Groupe 1	Amiante Benzène Neutrons Helicobacter pylori
----------	---

Groupe 2A	Acrylamide Adriamycine Formaldehyde Chloramphénicol
Groupe 2B	Chloroforme Fibre de verre Grisèofulvine Styrène
Groupe 3	Acyclovir Acide Chlorhydrique Captan Bisulfites
Groupe 4	Caprolactame

II.2.3.3. Agents biologiques

1. Prédispositions familiales

La majorité des cancers n'ont aucun caractère héréditaire. Lorsqu'elles existent, les prédispositions sont liées à l'addition de nombreux facteurs de risque, dont l'intérêt prédictif est faible, voire négligeable. On rencontre, cependant, des formes familiales de cancer chez l'enfant (rétinoblastome, néphroblastome), rares, et des formes familiales de cancer chez l'adulte (cancer du côlon), fréquentes. (**Garber et al., 2005**).

2. Virus

Des preuves expérimentales et épidémiologiques ont permis d'associer au moins huit virus à différents cancers. Deux types de cancers prédominent et alourdissent le fardeau du cancer dans le monde, ce sont le cancer du col utérin (causé par le VPH «virus du papillome humain») et le cancer du foie (causé par le VHB «virus de l'hépatite B» et le VHC «virus de l'hépatite C») (**France schi, 2000**). L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) favorise l'apparition de cancers, en particulier certaines formes de sarcomes cutanés, cancers du système lymphatique (**Butel, 2000**)

*

Partie II

Partie Pratique

Chapitre III

Matériels et Méthodes

Chapitre III : Matériels et Méthodes

L'ensemble de ce travail a été réalisé à la maison dans un espace qui a été adapté aux conditions expérimentales suite aux conditions Covid-19 et au confinement.

III .1. Matériels**III. 1. 1. Matériel végétal**

Le matériel végétal utilisé dans nos expériences correspond à des graines de cresson alénois (*Lepidium sativum* L). Les grains ont été achetés le 18 février 2020 de la région de Mostaganem, située à l'ouest d'Algérie. Les graines ont été bien nettoyées puis broyées en poudre par un broyeur électrique, après stockées à température 4°C à l'abri de la lumière (**fig11**).

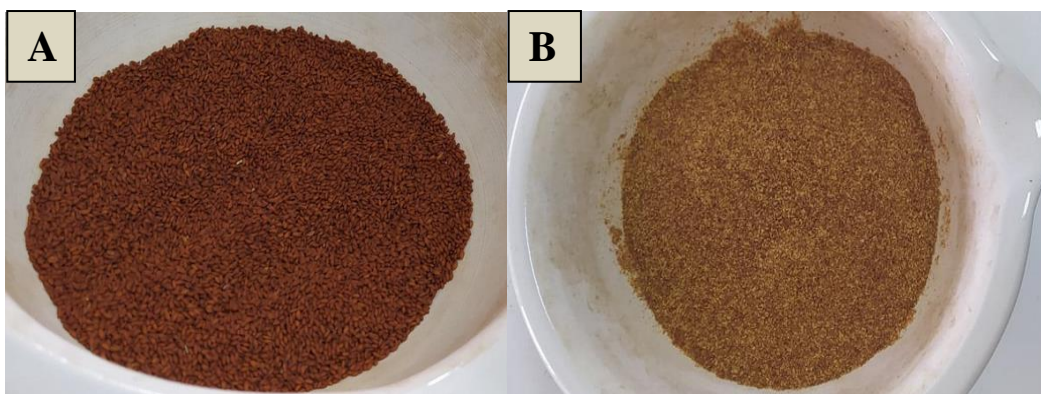


Figure 11 : (A) Les graines de cresson alénois, (B) Les graines de cresson alénois en poudre

III.1. 2. Modèle animal

Afin d'éviter la variabilité inter-sexe, nous n'avons utilisé que des souris femelles de type Swiss albinos de l'institut pasteur d'Alger (I.P.A.). Pesant entre 20g et 30g au début de l'expérimentation.

Les souris sont soumises à une période d'adaptation de quinze jours où elles ont un accès libre l'eau et à l'aliment (*ad-libitum*) sous des conditions de lumière et de température contrôlées (12 heures d'éclairage / Température de 25 °C) (**fig12**).



Figure 12 : Modèle animal étudié

III.2. Méthodes

III.2.1. Méthode d'extraction

III.2.1.1.principe

La méthode d'extraction est basée sur le fait que les essences aromatiques sont solubles dans la plupart des solvants organiques. L'extraction se fait dans des extracteurs de construction variée, en continu, semi-continu ou en discontinu. Le procédé consiste à épuiser le matériel végétal par un solvant à bas point d'ébullition qui par la suite, sera éliminé par distillation sous pression réduite. L'évaporation du solvant donne un mélange odorant de consistance pâteuse dont l'huile est extraite par l'alcool. L'extraction par les solvants est très coûteuse à cause du prix de l'équipement et de la grande consommation des solvants. Un autre désavantage de cette extraction par les solvants est leur manque de sélectivité ; de ce fait, de nombreuses substances lipophiles (huiles fixes, phospholipides, caroténoïdes, cires, coumarines, etc.) peuvent se retrouver dans le mélange pâteux et imposer une purification ultérieure (**Brian, 1995**)

III.2.1.2. Protocole

Une prise de 230 g de poudre de graines de cresson alénois a été mise à macérer dans 2300 mL d'éthanol (100/1000) dans un récipient en verre fermé et a été recouverte d'une feuille d'aluminium et maintenue sur un agitateur à mouvement alternatif pendant 24 heures pour une agitation continue à 150 tr / min pour un mélange complet et également une élucidation complète des matières actives à dissoudre dans le solvant respectif. Ensuite, l'extrait a été

filtré en utilisant un tissu de mousseline suivi de papier filtre Wattman n ° 1 et finalement filtré 3 fois et en utilisant une pompe à pression sous vide (AP-9925 Auto Science).

Le solvant de l'extrait a été éliminé en utilisant l'évaporateur sous vide rotatif (HAHN SHIN SH-3001) avec la température du bain-marie de 50 ° C (figure 13). Finalement, l'extrait obtenu a été conservé à 4°C jusqu'à utilisation (Nagappan, 2012).



Figure13 : Appareillage d'extraction sous vide

III.2.1.3. Rendement d'extraction

Nous pouvons déterminer le rendement de l'extrait éthanolique des graines broyées de *Lepidium sativum* en calculant le rapport suivant :

$$\text{Rdt (\%)} = (P1-P2) / P3 \times 100$$

P1 : Poids du ballon après évaporation ;

P2 : Poids du ballon avant évaporation (ballon vide) ;

P3 : Poids de la matière végétale de départ.

III. 2.2. Etude *in vivo*

III.2.2.1. Préparation de la solution du carcinogène

Le nitrite de sodium (Na NO_2) a été solubilisé dans l'eau distillée et administré par voie orale aux souris des lots 1,2, 3et 4 à raison de 0.017mg/Kg, chaque jour pendant six mois.

.III.2.2.2. Préparation de solution d'extrait végétal

L'extrait éthanolique de l'espèce végétale *Lepidium sativum* (EELS) a été administré par voie orale aux souris des lots 1, 2 et 4 avec différentes concentrations.

III.2.2.3. Traitement des souris

Les souris sont réparties en 4 lots, chaque lot contient 6 souris. L'identification individuelle des souris se fait par la coloration au niveau de la queue. Le poids a été enregistré pendant la durée de l'expérimentation : le traitement a été réalisé, pour une période de 6 mois, comme suit (**Fig.14**):

- **Lot 1**: les souris de ce lot reçoivent une dose de 3g/kg de la solution de NaNO_2 , avec un gavage quotidien de 5ml/kg/jour et dose 50mg/kg d'extrait éthanolique de *Lepidium sativum* pendant 6 mois.
- **Lot 2** : les souris de ce lot reçoivent une dose de 3g/kg de NaNO_2 , avec un gavage quotidien de 5ml/kg/jour et dose 200mg/kg d'extrait éthanolique de *Lepidium sativum* pendant 6 mois.
- **Lot 3** (témoins positif) : les souris de ce lot reçoivent une dose de 3g/kg de NaNO_2 , avec un gavage quotidien de 5ml/kg/jour pendant 6 mois
- **Lot 4** (curatif) : les souris de ce lot reçoivent une dose de 3g/kg de NaNO_2 pendant 5 mois, et une dose de 50mg/kg d'extrait éthanolique de *Lepidium sativum* au cours du sixième mois de l'expérimentation.



Figure 14: administration de carcinogène par gavage

III.2.2.4. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes

A la fin de la période du traitement, les animaux sont mis à jeun pendant une nuit. La glycémie à jeun et le poids des souris dans le dernier jour du traitement sont notés. Ensuite ils sont sacrifiés par décapitation, la glycémie a été mesurée à l'aide d'un glucomètre et le sang a été immédiatement recueilli dans deux tubes EDTA destinés au dosage des paramètres

hématologiques. Après la dissection, le foie est attentivement prélevé, rincé avec l'eau physiologique et ensuite pesé et conservés dans du formol à 10%.

Une étude macroscopique et microscopique a été réalisée sur le foie afin de détecter d'éventuels changements morphologiques

III.2.2.5. Étude histologique des organes

Le foie a été l'objet d'une étude macroscopique et microscopique.

➤ Étude macroscopique

-Réalisation des fragments pour chaque organe.

-Introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord.

-Placement des cassettes dans un flacon de formol à 10% (**Fig.15**)



Figure 15: Réalisation des fragments et l'introduction dans des cassettes d'inclusion.

➤ Étude microscopique

1.Imprégnation (Circulation)

Pour durcir un tissu, son imprégnation par une matière rigide, lui donne la résistance mécanique voulue, afin d'obtenir des coupes de l'épaisseur désirée.

L'imprégnation repose sur la substitution de l'eau qui est dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine.

2. Post fixation

- Formol à 10%

3. Déshydratation

- 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure.
- 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure.
- 1 bac d'acétone durant 2 heures.

4. Substitution

- 1 bac de toluène durant 2 heures

5. Imprégnation

- 1 bac de paraffine à 70°C durant 1 heure(**Fig.16**)



Figure 16: L'appareil de Déshydratation

6. Inclusion (Enrobage)

Mise de la pièce prélevée dans un moule en acier (**Fig.17**) et son enrobage avec de la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, Il est stocké dans un congélateur (-20°C).



Figure 17 : Inclusion des pièces avec de la paraffine.

7. Microtomie

Réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome (**Fig.18**). L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (2 à 4 μm).

-Étalement et collage des coupes sur des lames de verre : l'étalement des coupes est effectué sur une plaque chauffante.

-Séchage des lames : pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre avant l'étape de déparaffinage, les lames doivent être « cuites ». Cette cuisson permet d'éliminer (par évaporation) la pellicule d'eau qui se trouve entre la coupe et la lame.

Elle est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure.



Figure 18: Microtome.

8. Déparaffinage

La première étape de toute coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer

- 1 bac de toluène durant 10 min.

9. Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau.

- 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 min
- 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 min
- 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 min
- Rinçage à l'eau durant 10 min
- Rinçage à l'eau durant 10 min

10. Coloration

- 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10 min.
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 1 bac d'eau acidifié, juste pour un trempage (2-3 gouttes d'acide chlorhydrique à 33% dans un bac d'eau).
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 1 bac d'eau mélangé au carbonate de lithium (1 cuillère dans un bac d'eau), juste pour un trempage 2 à 3 fois.
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 1 bac d'éthanol 96% durant 2 min.

- 1 bac d'éosine (1 cuillère d'éosine dans 1 bac d'éthanol à 96%) durant 5 min.
- 1 bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- 1 bac de toluène juste pour un trempage.
- 1 bac de toluène, en laissant les lames dans le bac pour le montage (**Fig.19**).



Figure 19: Différents réactifs de la coloration

11. Montage

Cette opération consiste à fixer à l'aide d'une résine synthétique (goutte de solution EUKITT) une lamelle couvre-objet sur la coupe (la lame) afin de la protéger de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.

12. Examen microscopique

La lecture a été réalisée par un microscope photonique et chaque coupe est photographiée

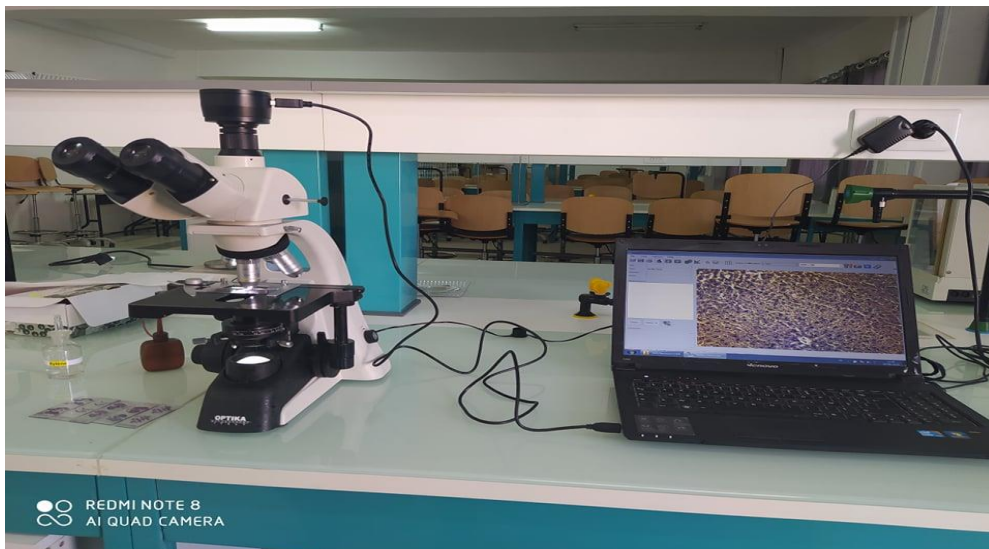


Figure20 : Observation microscopique et prise de photo

Chapitre IV

Résultats et Discussions

Chapitre IV Résultats et Discussion

IV.1. Résultats et interprétation

IV.1.1.Extraction

La préparation d'extrait à partir des graines de cresson alénois (*Lepidium sativum*) broyées a été effectuée par l'éthanol. Cette extraction a permis d'obtenir un extrait brut : l'extrait éthanolique de *Lepidium sativum* (EELS).

Après extraction et récupération de l'extrait, le rendement, la couleur et l'aspect physique sont déterminés et représentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de l'extrait éthanolique de *Lepidium sativum*

Extrait	Aspect	Couleur	Rendement
EELS	Pâteux	Jaune foncé	12,4 %

IV.1.2. Effet de l'extrait de *Lepidium sativum* sur les souris exposées au NaNO₂

IV.1.2.1.Effet sur le poids relatif des souris

Le poids relatif des souris est calculé comme suit :

$$n = \frac{\sum n_i}{\sum \frac{n_i}{x_i}}$$

x_i : nombre des souris

n_i : poids des souris

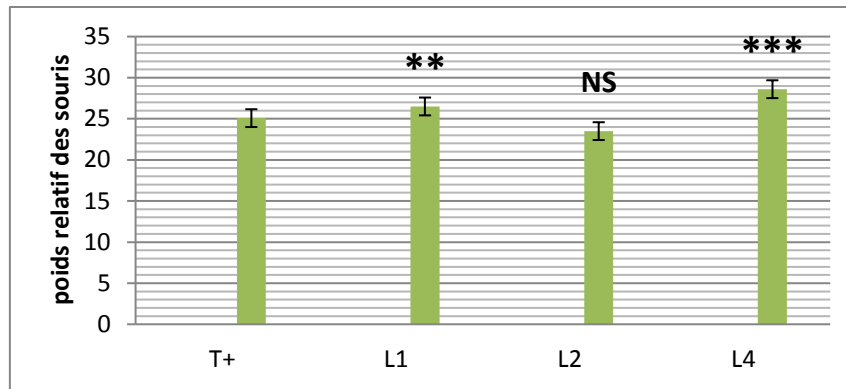


Figure 21 : Poids relatif des souris.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; NS $P > 0.05$ comparaison avec le lot témoin.

Les résultats présentés dans la figure 21 montrent une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) de poids relatif des souris de groupe 04 traitées au cours du dernier mois de l'expérimentation avec une dose 50mg/Kg d'extrait de *Lepidium sativum* par rapport au groupe Témoin (T). Ainsi qu'une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) pour les souris du groupe 01 traitées avec une dose de 50mg/kg d'extrait de *Lepidium sativum*.

De plus, Une diminution non significative ($P > 0.05$) de poids relatif des souris du groupe 02 traitées avec une dose 200mg/Kg a été notée.

- Selon les résultats obtenus, on remarque que le poids relatif des souris traitées présente une augmentation significative ; par rapport à celui des souris témoins

IV.1.2.2. Effet sur le poids relatif des organes

Les foies, les reins, les colons et les poumons sont attentivement prélevés, les poids relatifs de ces organes sont calculés comme suit :

$$\frac{\text{Poids d'organe}}{\text{Poids totale de souris}} \times 100$$

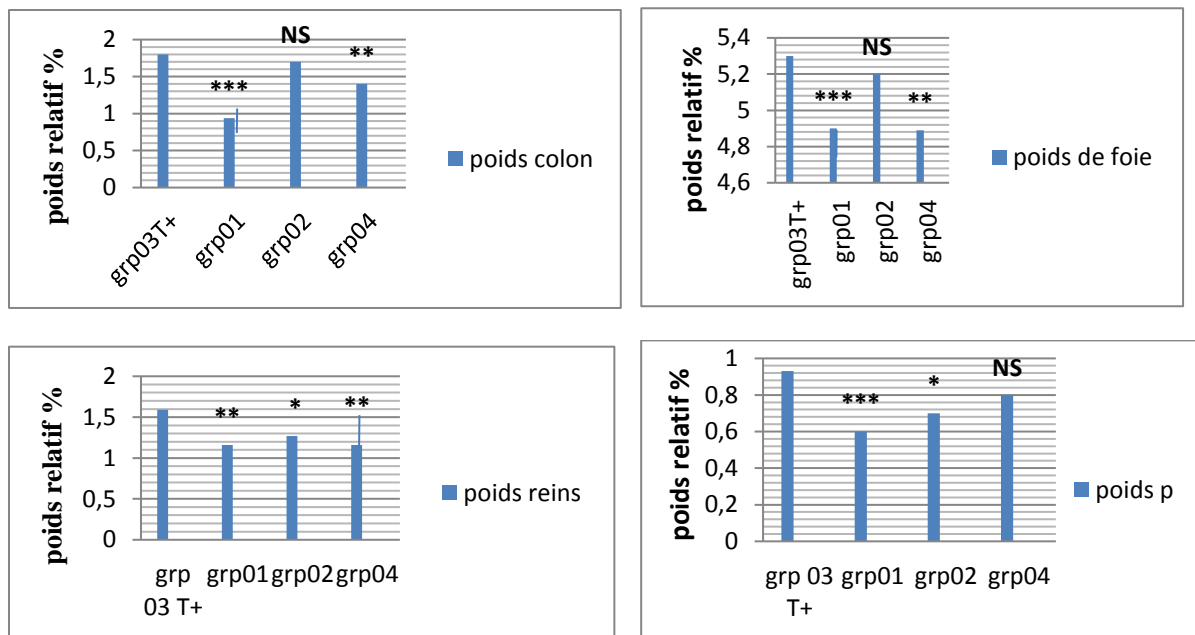


Figure 22 : Poids relatif des organes (foie, reins, colon et poumons) chez les différents groupes expérimentaux.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; NS $P > 0.05$ comparaison avec le lot témoin.

Les résultats présentés dans la figure 21 montrent une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) de poids relatif des foies, des poumons et des colons ainsi qu'une diminution hautement significative ($p < 0.01$) de poids relatif des reins chez le groupe01 traité avec une dose 50mg/Kg d'extrait de *Lepidium sativum* par rapport au groupe Témoin (T). De plus, une diminution significative ($p < 0,05$) de poids relatif des reins, des poumons et non significative ($P > 0.05$) pour les colons et les foies chez le groupe 02 traitées avec une dose de 200mg/kg d'extrait de *Lepidium sativum* ont été observées.

En outre, une diminution hautement significative ($p < 0.01$) du poids relatif des colons, des foies et des reins et non significative ($P > 0.05$) pour le poids relatif des poumons chez les souris de groupe 04 traités au cours du dernier mois de l'expérimentation avec une dose 50mg/Kg ont été notées.

- Selon les résultats obtenus on remarque que le poids des organes (colons, foie, reins et poumons) des souris traitées présente une diminution significative par rapport à celui des souris témoins.

II.1.2.3.Effet sur les paramètres biochimiques

IV.1.2.3.1. La glycémie

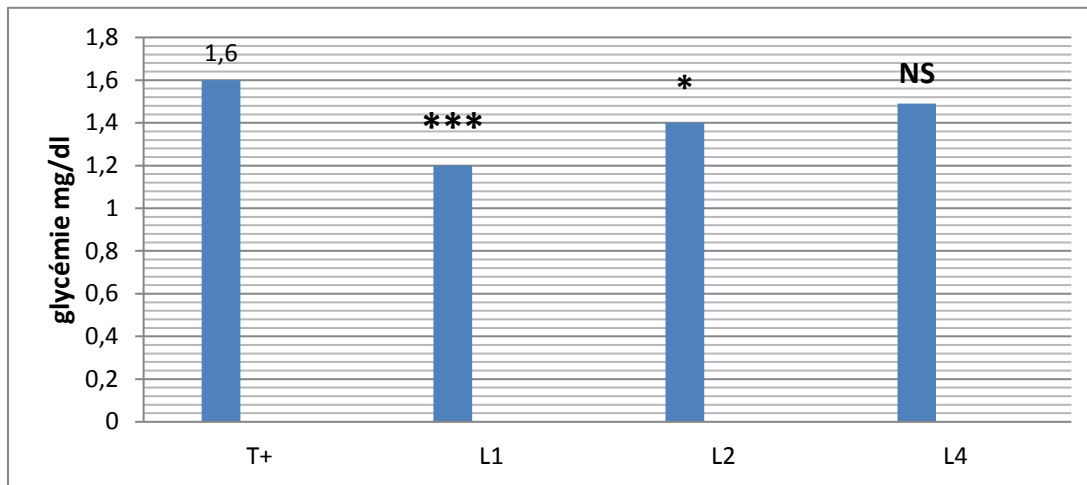


Figure 23: Effet du traitement par l'extrait ethanologique de *L. sativum* sur le taux de glycémie chez les souris

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; NS $P > 0.05$ comparaison avec le lot témoin.

Les résultats présentés dans la (figure 22) montrent une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du taux de glycémie chez les souris de groupe 01 traitées avec une dose de 50mg/kg d'extrait de *Lepidium sativum* par rapport au groupe Témoin (T) ; et une diminution significative ($p < 0.05$) du taux de glycémie chez les souris de groupe 02 traitées avec une dose de 200 mg/kg d'extrait de *Lepidium sativum*.

Par ailleurs, une diminution non significative ($P > 0.05$) du taux de glycémie chez les souris du groupe 04 traitées au cours du dernier mois de l'expérimentation avec une dose 50mg/Kg a été constatée.

- Selon les résultats obtenus on remarque que le taux de la glycémie des souris traitées, présente une diminution significative par rapport à celui des souris témoins. L'efficacité protectrice possible de l'extrait de graine de *Lepidium sativum* a été prouvé chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine (STZ) (Atlasi et al ., 2017)

II.1.2.4.Effet sur les paramètres hématologiques

II.1.2.4.1.Numération de la Formule Sanguine (FNS)

Le tableau et la figure ci-dessous montrent les résultats de FNS des souris témoins et des souris traitées avec l'extrait de *Lepidium sativum*.

Tableau 06 : Résultats de FNS des souris témoins et des souris traités avec L'extrait de *Lepidium sativum*.

	Variables	Groupe03 Temoin	Groupe 01	Groupe02	Groupe04
FNS	GB ×10⁶/L	9700mm ³	622 mm ³ NS	15290mm ³ **	29900mm ³ ***
	GR×10¹²/L	9730000mm ³	8360000mm ³ NS	8940mm ³ ***	7230000mm ³ NS
	Hb g/dl	15.5g/dl	13.2g/dl*	12.8g/dl**	12.4g/dl***
	Neutrophiles	6975mm ³	7511mm ³ NS	8763mm ³ **	11087mm ³ ***
	PLT /L	538000mm ³	342000mm ³ *	62000mm ³ ***	310000mm ³ **

*p <0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001 ; NS P > 0.05 comparaison avec le lot témoin.

(**GB**: globules blancs; **GR**: globules rouges; **Hb**: hémoglobine;**PLT** : plaquettes)

Les résultats présentés dans le tableau 06 montrent une augmentation du taux des globules blancs. Cette augmentation est très hautement significative (p<0.001) pour le groupe 04, hautement significative (p < 0.01) pour le groupe 02 et non significative (P > 0.05) pour le groupe (01) par rapport au groupe Témoin (T).

En outre, une diminution de taux des globules rouges très hautement significative (p<0.001) pour le groupe 02 et non significative (P > 0.05) pour le groupe 01 et le groupe 04 par rapport au groupe Témoin (T) ont été affichées.

Comme on a observé une diminution de taux d'hémoglobine très hautement significative ($p < 0.001$) pour le groupe 04, hautement significative ($p < 0.01$) pour le groupe 02 et significative ($p < 0.05$) pour le groupe 01 par rapport au groupe Témoin (T).

Quant aux neutrophiles, une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) pour le groupe 04, hautement significative ($p < 0.01$) pour le groupe 02 et non significative ($P > 0.05$) pour le groupe 01 par rapport au groupe Témoin (T) ont été observées.

En outre, on a remarqué une diminution de taux des plaquettes très hautement significative ($p < 0.001$) pour le groupe 02, hautement significative ($p < 0.01$) pour le groupe (04) et significative ($p < 0.05$) pour le groupe 01 par rapport au groupe Témoin (T).

- Selon les résultats que nous avons obtenus on remarque que le taux des globules rouges, d'hémoglobine et des plaquettes des souris traitées présente une diminution très hautement significative par rapport à celui des souris témoins. En revanche le taux des globules blancs et des neutrophiles des souris traitées présente une augmentation très hautement significative ; par rapport à celui des souris témoins.

IV.1.3. Étude histologique du foie

IV.1.3.1. L'effet du carcinogène sur l'histologie du foie

IV.1.3.1.1. Étude microscopique

La figure suivante (Fig. 23) montre l'effet du carcinogène (Na NO_2) sur la structure du foie des souris de groupe 03 (témoins). Le carcinogène entraîne des altérations au niveau du tissu hépatique. En effet on note après six mois du traitement l'apparition des nécroses tumorales (Fig. 23 A), et des vacuoles lipidiques qui caractérisent la stéatose hépatique (Fig. 23 C). La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie (**Therrien, 2009**).

Elle est fréquemment observé dans les hépatocytes sous forme de vacuoles (**Schneck, 2014; Brunt, 2001**). On observe aussi une infiltration des neutrophiles ce qui témoigne l'installation d'une réponse inflammatoire (Fig. 23 : B).

Comme on voit une présence d'un grand nombre d'hépatocytes en nécrose (Prolifération d'hépatocytes) (Fig. 23 : C).

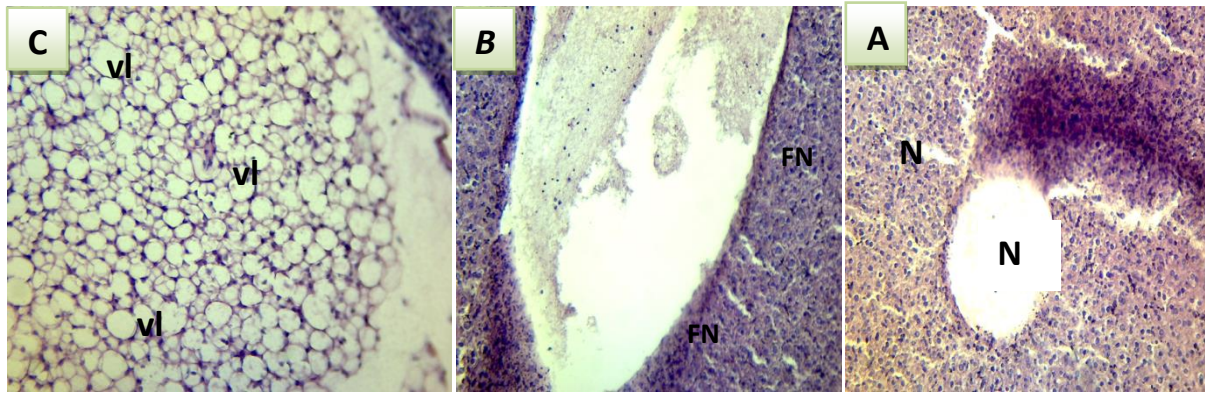


Figure 24 : Coupe histologique du foie, (colorée avec l'HE x10), des souris traitée avec le carcinogène pour une période de six mois (A), (B) ;(C). *VL* : vacuole lipidique, *FN* : infiltration des neutrophiles, *N* : nécrose

IV.1.3.1.3.interprétation

.Le traitement des souris avec le carcinogène entraîne des nécroses tumorales et des lésions hépatiques au niveau du foie qui est le siège de la détoxification des xénobiotiques mais aussi c'est le premier organe qui sera lésé par ces composés. Nos résultats montrent que le carcinogène entraîne une nécrose hépatique qui caractérisent une altération profonde de l'ensemble de la cellule (**Cabanne&Bonenfant, 1980**).Il a été rapporté que ce carcinogène a plusieurs effets, il entraîne une hyperplasie des hépatocytes, une congestion de la veine centrale avec dilatation des sinusoides et apparition des vacuoles au niveau des hépatocytes. Après six mois de l'injection du carcinogène, on observe l'apparition des vacuoles lipidiques qui caractérisent la stéatose hépatique. Cette dernière est une lésion plus ou moins grave du foie caractérisée par la présence des triglycérides dans les hépatocytes. Il semble que la stéatose dans notre cas est le résultat d'une perturbation du métabolisme au niveau des hépatocytes, provoquée par le carcinogène. On note aussi l'apparition d'une réponse inflammatoire avec infiltration des neutrophiles, ce qui est logique puisque le processus de carcinogénèse débute toujours par une réaction inflammatoire.

IV.1.3.2. L'effet de traitement combiné carcinogène + l'extrait de *Lepidium sativum*

IV.1.3. 2.1.Étude macroscopique

Aucune altération n'est observée chez les souris des trois groupes de l'expérimentation (groupe 01; groupe 02 et le groupe 4).

II.1.3.2.2. Étude microscopique

La figure 24 montre la structure histologique de foie des souris traitée avec le carcinogène suivi de l'extrait de la plante *L. sativum*. Après six mois de traitement on ne voit aucune altération de la structure hépatique des souris de groupe 01 traitées avec une dose de 50mg/kg d'extrait éthanöique (Fig. 24 A) et des souris de groupe 02 traitées avec une dose de 200mg/kg d'extrait éthanöique (Fig. 24 B).

En revanche l'analyse histologique des souris traitées avec une dose de 50mg/Kg d'extrait éthanöique au cours du dernier mois de l'expérimentation montre la présence d'une apparition des vacuoles lipidiques qui caractérisent la stéatose hépatique (Fig. 24 C) ainsi que la présence d'une inflammation hépatique (Fig. 24D).

IV.1.3. 2.3. Interprétation

Nos résultats montrent que la plante *L. sativum* présente un effet hépatoprotecteur contre le carcinogène, l'administration de l'extrait suite au carcinogène montre une disparition des nécroses tumorales et des vacuoles lipidiques. Des études récentes ont également montré une activité protectrice du *L. sativum* contre certains composés carcinogènes (Kassite et al., 2003).

Selon nos résultats l'effet hépatoprotecteur de la plante est apparemment dépendante de la dose administrée et la durée du traitement. Cela explique que les résultats obtenus en six mois de traitement étaient meilleurs que ceux obtenus en un mois.

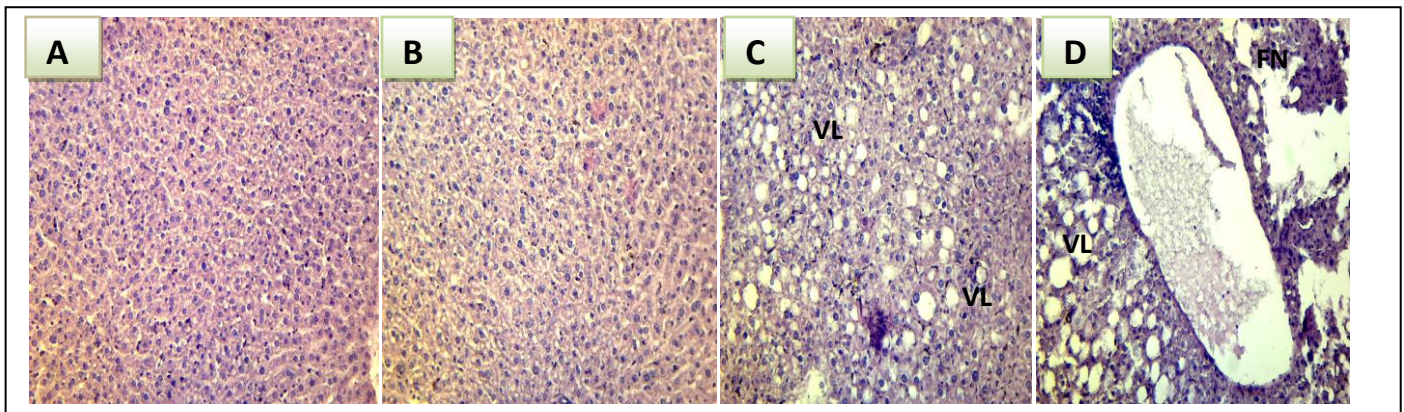


Figure 25: Coupe histologique du foie, (colorée avec l'HE 10), d'une souris traitée avec carcinogène + l'extrait de la plante *L. sativum* pour une période de six mois (A), (B) et 1 mois (C) ;(D). **N** : nécrose. **VL** : vacuole lipidique, **FN** : infiltration des neutrophiles,

Conclusion

CONCLUSION

Dans ce travail nous avons évalué l'activité anti carcinogène et thérapeutique d'extrait éthanolique des graines de *Lepidium sativum* sur des souris exposées au carcinogène (nitrite de sodium Na NO₂) pendant une période de six mois.

Nous avons étudié également les effets de ce composé sur le poids relatif des souris, les paramètres biochimiques et les paramètres hématologiques. En particulier son efficacité sur la structure histologique du principal organe de détoxification ; le foie.

Nos résultats ont montré que l'extrait éthanolique des graines de la plante *Lepidium sativum* a un rôle efficace, dans la régulation des paramètres biochimiques et hématologiques.

Le traitement des souris avec le carcinogène entraîne des nécroses tumorales et des lésions hépatiques telles que la stéatose hépatique et l'inflammation. La plante présente un effet hépato protecteur vu qu'elles suppriment l'effet du carcinogène, et un effet anti inflammatoire dépendant de la durée du traitement.

Enfin, il sera intéressant à l'avenir d'envisager des études plus approfondies pour mettre en évidence plus de détails sur cet effet.

Références Bibliographiques

- **Abdelly, C. (2008).** Phenolic composition of *Cynaracardunculus* L. organs, and their biological activities .C. R. Biologies. Vol. 331 ;pp 372-379.
- **Abderrazak M. et Joël R. (2007).** La botanique de A à Z. Ed. Dunod. Paris, pp177.
- **ALDINI G., Kyung-Jin Y, Etsuo N, Russel M. (2010).**Biomarker for anti oxidant Defense and oxidative Damage. Wiley-Black well 363p.
- **André Aurengo - SPS. (2011).** Tchernobyl à Fukushima, les risques de la radioactivité. n° 298.
- **Aouadhi S., 2010.** mémoire Atlas des risques de la phytothérapie.
- **Arlbets B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2002) .** Molecular Biology of the Cell. Fourth Edition. New-York: Garland Science 23:42-46.
- **Atawodi S. E. (2005).** Antioxidant potential of African plants.African J. Of Biotec.Vol.4 (2); pp 128-133.
- **Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud,H., Debbach, N., Atmani, D. (2009).**Antioxydant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants, Food Chemistry, Vol. 112; pp 303- 309.
- **Baba Aissa, F. (2000).** "Encyclopédie des plantes utiles, flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident." Ed Librairie moderne Rouiba: 46.
- **Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D. (2008).** Review MI-Biological effects of essential oils-A review Food and Chemical Toxicology ; Vol 64, pp 446-475.
- **Bamigboye AA, Morris J. (2009).** Supplémentation en oestrogènes,principalement en diéthylstilbestrol, pour prévenir les fausses couches et d'autrescomplications de la grossesse. Cochrane Database of SystematicReviews, Issue1. Art. No.: CD004353.
- **Belkhir, S., A. Koubaa, et al. (2013).** "Seasonal effect on the chemical composition of the of the leaves of *Stipatenacissima* L. and implications for pulp properties." Industrial crops andproducts 44: 56-61.
- **Bernardinelli I, De Marco R, Tinelli C. (1987).**Cancer mortality in an Italian rubber factory. Br J Ind Med, 44 :187-91.

Références Bibliographiques

- **Bhat S.V., Nagasampigi B.A. Sivakumar M.(2005).** Chemistry of Natural Products; Ed 1: NAROSA, SPRINGER, pp: 115-252.
- **Bigoniya P, CS Singh and A Shukla (2011).** Indian Journal of Natural Products and Resources, 2011, 2(4), 464-471.
- **Boizot, N ; Charpentier, J.P. (2006).** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Méthodes et outils pour l'observation et l'évaluation des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques, INRA, pp 79-82.
- **Bouaoun D., Hilan C., Garabeth.,F.Sfeir R. (2007).** Etude de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle d'une plante sauvage *Prangos asperula* Boiss-Phytothérapie, Vol. 5 ; pp 129-134.
- **Boubakri, C., (2014).** "Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques". Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Chimie. Université Mohamed Khider – Biskra. P176.
- **Bouhdid S., Idaomar, M. ;Zhiri, A.; Bouhdid, D.; Skali, N. S. ; Abrini, J.(2006).** *Thymus* essential oils: chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activities. Biochimie, Substances Naturelles et environnement, Congrès International de biochimie, Agadir. pp 324-327.
- **Bounatirou S., Smiti S., Miguel M.G., Flleiro L., Rejeb M.N., Neffati M., Costa M.M., Figueiredo A.C., Barosso J.G., Pedro L.G. (2007).** Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian *Thymus capitatus* Hoff. et Link. Food Chemistry, Vol. 105; pp 146-155.
- **Bruneton. J.(1999).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 3^e édition, Edition Lavoisier TEC et DOC.
- **Butel JS. (2000).** Viral Carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease carcinogenesis. Carcinogenesis: 21 (3) ; 405-26.
- **Cabanne F.; Bonenfant J L 1980:** Anatomie pathologique principes de pathologie générale et spéciale; Maloine SA. Paris.
- **Chaillol Isabelle. (2011).** Mesure de l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire pour les études épidémiologiques. L'université Claude Bernard Lyon 1 diplôme de doctorat.
- **Charles D., Pierre F., Jean .J.H. 2003.** Pathologie Tumorale. Anatomie Pathologique, 202:99-104

Références Bibliographiques

- **Chatoui, A. Talbaoui, M. Aneb, Y. Bakri, H. Harhar and M. Tabyaoui1 (2016):** Phytochemical Screening, Antioxidant and Antibacterial activity of *Lepidium sativum* seeds from Morocco, J. Mater. Environ. Sci. 7 (8) (2016) 2938-2946.
- **Chundawat R.S., Patidar D.K., Haldar A. and Meena K.C, 2017:** Growth and Seed Yield of Asalio (*Lepidium Sativum* L.) as Influenced by Seed Rates and Sowing Methods, ISSN: 2347-4688, Vol. 5, No.(3) 2017, Pg. 288- 291
- **Clément-Duchêne , F. Guillemin , C. Paris , D. Régent , Y. Martinet. (2010),**Revue des Maladies Respiratoires, Volume 27, numéro 4, pages : 314-328.
- **Coste.V ; F.P. Chatelet. 2005.** Chapitre 8 ; La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux.
- **Debbach, N., Atmani, D. (2009).**Antioxydant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants, Food Chemistry, Vol. 112; pp 303- 309.
- **Debry J-B., 2013,** Cancérologie module 10, 2eme édition, VernazobresGrego(VG), paris, 238p. ISBN : 978-2-8183-1011-3.
- **Drouet Ludovic. Le 24 janvier 2002.** contribution a l'etude du *lepidiummeyerii*(LAMACA), page 4 et 5.
- **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
- **Edris A.E. (2007).** Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review-Phytother. Res, Vol. 21; pp308-323.
- **Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N.,Boulaaba, M., Abdelly, C. (2008).**Phenolic composition of *Cynaracardunculus* L. organs, and their biological activities .C. R. Biologies. Vol. 331 ;pp 372-379.
- **Flesch F. (2005).** Intoxication d'origine végétale plant poisoningF.Flesch (Praticien hospitalier) Centre antipoison, hopitaux universitaires de Strasbourg.
- **Figueiredo A.C., Barosso J.G., Pedro L.G. (2007).** Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian *Thymus capitatus* Hoff.et Link. Food Chemistry, Vol. 105; pp 146-155.
- **Fournier P. (2001).** Les quatres flores de France. Lachevalier. Paris. Vol II.2.
- **Franceschi S. (2000).** Strategies to reduce the risk of virus-related cancers. AnnOncol ; 11 (9) : 1091-6.
- **Friedel, G. (1904).** Étude sur les groupements cristallins, Société de l'Imprimerie.
- **Garber JE, Offit K.J ClinOncol. (2005).** Hereditary cancer predispositionsyndromes. Jan 10, 23(2):276-92. Review.

Références Bibliographiques

- **George RAT (1999)**. Vegetable Seed Production, 2 nd ed. CABI, Wallingford pp. 322.
- **Gregory, J., R. J. Stouffer, et al. (2007)**. "Climate change 2007: the physical science basis".
- **Hanahan D, Weinberg R .2000** .the hallmarks of cancer. Cell, 100 :57-70
- **Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. (2004)**. Polyphénols végétaux, sources,Utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. Phytothér. Vol. 1 ;pp 3 – 6.
- **InouyeS.,Abe S. (2007)**. Nouvelle approche de l’aromathérapie antiinfectieuse-Phytothérapie ; 2007, Vol. 1 ; pp 2-4.
- **Kamani, M.; Hosseini, E. S.; Kashani, H. H.; Atlasi, M. A. &Nikzad, H.** Protective effect of *Lepidiumsativum* seed extract onhistopathology and morphology of epididymis in diabetic rat model. Int. J. Morphol., 35(2):603-610, 2017.
- **Kansole, M.M.R. (2009)**.Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques lamiaceae du Burkina Faso: cas de *Leucasmartinicansis* (Jacquin) R. Brown, *Hoslundiaopposstavahl* et *Orthosiphonpallidusroyle* ex benth. Mémoire pour obtenir un diplôme d’Etudes Approfondies (D.E.A) en Sciences Biologiques Appliquées, Burkina Faso.
- **Kassie, F., Laky, B., Gminski, R., Mersch-Sundermann, V., Scharf, G.,Lhoste, E., Kansmuller, S. (2003)**. Effects of garden and water cress juices and their constituents, benzyl and phenethylisothiocyanates, towards benzo(a)pyrene-induced DNA damage: a model study with the single cell gel electrophoresis/Hep G2 assay. Chemical Biology Interactions 3, 285–296.
- **Kinzler K-W Et Vogelstein B. (1996)**. Lessons from hereditary colorectal cancer.
- **kobayashilc, jansseni, richardson h . 2013**. et al. Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life and risk of pre- and post-menopausal breast cancer. Breast Cancer ResTreat; 139(3): 851-61.
- **Larrey D. (1998)**.Phytothérapie et hépatotoxicité. Service d’hépatogastroentérologie et de tramplantation hépatique. HospitalFaint-Eloi.Montpellier.
- **Larrey D. (1997)**.Hypatotoxicity of herbal. Tretementief .J.Hypatol, 26(1) :47-51.
- **Lebham. (2005)**.Thèse au laboratoire d'Ecophysiologie et de Biotechnologiesdes Halophytes et des Algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de laMer. (IVEM). Université de Bretagne Occidentale (UBO).

Références Bibliographiques

- **Lehninger, A. L., D. L. Nelson, et al. (1993).** Bioénergétique et Métabolisme (Partie III). Principes de Biochimie. M.-S. Flammarion, Worth Publishers:384-390.
- **Lutge U., Kluge M., Bauer G. (2002).** Botanique 3ème Ed : Technique et documentation. Lavoisier .Paris, pp 211.
- **Maire, R. (1967).** Flore de l'Afrique du Nord:(Maroc, Algérie, Tunisie, Tripolitaine, Cyrénaïque et Sahara). 13:Dicotyledonae. Rhoedales:Cruciferae pp, Lechevalier.
- **Mandelker, L. (2008).** Introduction to oxidative and mitochondrial dysfunction.VetClin : Small Anim Practice. f. r. Oxidative stress: the role of mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. 38: 1-30.
- **Marfak A. (2003).** Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Etude de Leur Réactivité avec Les Radicaux issus des Alcools : Formation de depsides. Thèse de doctorat. Université de Limoges, pp187.
- **Mirvish SS. (1995).** Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC, Cancer Lett. 29;93(1):
- **MyrtoValari. (2009).** Modélisation de la pollution atmosphérique urbaine et impact sur la santé, thèse de doctorat.
- **Oussala M., Caillet S., Saucier L., Lacroix M. (2006).** Antimicrobial effects of selected plant essential oils on the growth of a *Pseudomonas putida* strain isolated from meat-Meat Science, Vol. 73; pp 236-244.
- **Palmer HJ, Paulson KE. (1997).** NutrRev :55: 353-61.
- **Pan, Y., Wang, K., Huang, S., Wang, H., Mu, X., He, C., Ji, X., Zhang, J.,Huang, F. (2008).**Antioxydant activity of microwave-assisted extract of longan(*Dimocarpus Longan Lour.*) peel, Food Chemistry. Vol.106; pp 1264-1270.
- **Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO. (1998).** Medi-Sphere 1998;83: 23-7.
- **PITOT H.C. Goldsworthy T, Moran S;(2006)..** The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry 17 (2):133-146.
- **Powers, S. and M. Jackson. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. PhysiolRev 88: 1243-1276.
- **Rates, S. M. K. (2001).** "Plants as source of drugs." Toxicon 39(5): 603-613.

Références Bibliographiques

- **Razavi, S. M. A., Farhoosh, R., and Bostan, A. (2007).** Functional properties of hydrocolloid extract of some domestic Iranian seeds. Research project grant n. 1475. Iran: Ferdowsi University of Mashhad. Unpublished report.
- **Schafer G. Cramer T. Suske G. Kemmner W. WIEDENMANN B. Hocker M.(2003).** Oxidative stress regulates vascular endothelial growth factor- A gene transcription through Sp1- and Sp3- dependent activation of two proximal GC-rich promoter elements. *J. Biol. Chem.* 278: 8190-8198. doi:10.1074/jcb.M21199920012509426.
- **Shepherd SE, Lutz WK. (1989).** Nitrosation of dietary precursors, *Cancer Surv.* 8(2):401-21. Review.
- **Sotgia F.,Martinez-Outschoorn U.E. Lisanti M.P. (2011).** Sotgia F.,Martinez-Outschoorn U.E. Lisanti M.P. (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC Med.* 9-62: 23.
- **Therrien R 2009:** Unité hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/Sida; Tibotec. Centre hospitalier de l'université de Montréal.
- **Tougeron D. (2014)** .Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. *EMC. Gastro- entérologie* 9 (3) : 1 - 5.
- **Troll W, Wiesner R . (1985)** .The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 25: 509 – 528.
- **WafekaAbdulah Al Hamedan (2010):** Protective Effect of *Lepidium sativum* L. Seeds Powder and Extract on Hypercholesterolemic Rats, *Journal of American Science* 2010;6(11):873-879]. (ISSN: 1545-1003).
- **Wolin, M.S. Ahmed, M. Gupte, S.A. 2005.** Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms : basic concepts ,current controversies ,and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* Vol 289 159-173.
- **YOKOTA, J. (2000).** Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, 21, 497-503 .
- **Yoshikawa T., Yamamoto Y., Naito Y. (2000).** Free radicals in chemistry, Biology and Medicine. Ed. Oica International, Londres.
- **Ziegler J, Facchini PJ. (2008).** Alkaloid Biosynthesis : Metabolism and Trafficking. *Annu Rev Plant Biol.* Vol. 59; pp 735 – 769.

Références Bibliographiques

- **ÖzlemTuncay , DursunEiyok , BülentYamur and BülentOkur, 2010:** Yield and quality of garden cress affected by different nitrogen sources and growing period, African Journal of Agricultural Research Vol. 6(3), pp. 608-617, 4 February, 2011

Webographie :

https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/