

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie **Filière :** Sciences
Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et
Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Exploration de l'effet anticancéreux de l'extrait aqueux de la plante
Lepidium sativum sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat.**

Présenté par : Bouedrouda hadjer

Makhloufi manel

Leknouche imane

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA - UFM Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. ARIBI Boutheyna (MCB- UFM Constantine 1)

Examineur 2 : Dr. MECHATI Chahinez (MAA- UFM Constantine 1).

Année universitaire 2021 – 2022

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous Avoir ; Accorde le succès, et nous adressons nos remerciements à notre encadrant Mme **RAHMOUNE Houria**, Pour nous avoir fourni tout ce dont nous avons Besoin Pendant la période de recherche. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités Humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à L'égard des étudiant nous inspirent et un profond respect

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux. . J'espère que ce travail est à votre gout, tout l'honneur vous revient. Veuillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères

Je voudrais adresser mes remerciements a celui qui fourni les raisons des travaux, monsieur **BAHRI l'aid** et monsieur **BOUDERSA Nabil**.

« MERCI »



Dédicace

Avant tout propos, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donnée la capacité et la volonté jusqu'au bout pour réaliser ce travail.

Ceux qui sont les plus chères au monde, mes parents : Mon père .à vous pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance, et même à l'âge adulte. Père ce travail est le tien ! Ma mère .tu représentes pour moi le symbole de la bonneté par excellence, la source de la tendresse, et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Nous remercions notre encadrant Mme Rahmoun H pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigoureuse scientifique, sa disponibilité, ses précieux conseils, la confiance qu'elle nous a accordé et pour son suivi régulier à l'élaboration de ce travail ; sans oublier l'ensemble de nos professeurs qui nous ont accompagnés tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, je dédie mes remerciements à mes amis, mes compagnons.

Hadjer



Dedicace

Avant tout propos, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donnée la capacité et la volonté jusqu'au bout pour réaliser ce travail.

Je dédie ce mémoire à A MES PARENTS BIEN-AIMES Je voue dédie cette thèse en reconnaissance de tout l'amour et de toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer. Il n'est pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour mon éducation. Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesse. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.

A MES SŒURS kamel et abd ennour Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance et le respect que j'ai pour vous. Vous m'avez aidée, soutenue, protégée, guidée et conseillée durant toutes mes années d'étude. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, et beaucoup de bonheur.

Je dédie ce mémoire également à A mes amies et a tout ma famille.

MANEL



Dédicace

Avant tout propos, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donnée la capacité et la volonté jusqu'au bout pour réaliser ce travail.

Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études.

A toute ma famille

Et

A toutes mes amies

A mon encadrant RAHMOUNE H

A tous les gens qui me connaissent et que je connais.

Et à tous ceux qui aiment le bon travail et ne reculent pas devant les obstacles de la vie.

Imane

Abréviations

5FU : 5-fluoro-uracile

ADN: Acide désoxyribonucléique.

APC: Adenomatous polyposis coli.

BM: bleu de méthylène.

CCl4 : carbon tetrachloride

CCR: Cancer colorectal.

CIN: Chromosome instability.

CRC : Cancer colorectal.

DLD-1 : colorectal adenocarcinoma cell line

DMH : dimethylhydrazine.

ECC-1 : Les lignées cellulaires de cancer de l'endomètre.

FCA : foyers des cryptes aberrantes.

HNPCC: Hereditary non polyposis colorectal.

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue.

L.S : lepidium sativum.

MCF7 : la lignée cellulaire du Cancer du sein

MLH1:Mut L homologue 1.

MMR: Mis match repair.

MSH2:Mut S homologue 2.

MSH6:Mut S homologue 6.

NaCl : sodium chloride

PAF: Polypose adénomateuse familiale.

PMS2:Post meiotic ségrégation increased 2..

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

TP53:Tumor protéine 53.

Liste des figures

Figur01 : les différents segments du tube digestif.....	3
Figur02 : présentation schématique du gros intestin.....	4
Figure 03 : Histologie de la paroi colorectale.....	5
Figure04 : Les six caractéristiques fondamentales d'une cellule tumorale.....	7
Figure 05 : Séquence Adénome-Carcinome.....	11
Figure 06 : Photographes de <i>Lepidium sativum</i>	16
Figure07 : composition de <i>Lepidium sativum</i>	18
Figure 08: Les étapes de préparation de l'extrait aqueux de <i>Lepidium sativum</i> .	22
Figure09 : Injection intra péritonéale (A), et gavage (B) des rats.....	24
Figure10 : Mise en évidence du colon après anesthésie les rats.....	25
Figure 11 : Prélèvement du côlon (1), et fixation dans du Formol à 10%(2).....	25
Figure12: Coloration des fragments du colon et l'observation microscopique.....	26
Figure13 : Effet du carcinogène et de l'extrait aqueux de <i>Lepidium sativum</i> sur le poids (g) des colons des différents groupes expérimentaux.....	27
Figure 14: Effet du DMH et de l'extrait aqueux de <i>Lepidium sativum</i> sur le nombre total des foyers de cryptes aberrantes.....	28
Figure 15: Effet de l'extrait de <i>Lepidium sativum</i> sur la multiplicité des FCA induits par le DMH chez les rats.....	29
Figure16 : Vue microscopique des muqueuses coliques des rats témoins et rats présentant des lésions précancéreuses, colorés par le bleu de méthylène (Gx10).....	30

Liste des tableaux

Tableau 01: Noms communs de <i>Lepidium sativum</i>	17
Tableau 02: La Classification taxonomique du <i>Lepidium sativum</i>	17
Tableau 03 : Répartition des lots et des différents traitements.....	24
Tableau 04: Variations de poids corporel et du gain de poids chez les différents groupes expérimentaux.....	27

SOMMAIRE

Abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Partie Théorique	
Chapitre I : Anatomie, Histologie et Physiologie du colon	
1.1 La structure générale du tube digestif	3
1.2 Les différents segments du tube digestif	3
2 Le colon.....	3
2.1 Définition.....	3
2.2 Anatomie du colon.....	3
2.3 Description des différents segments.....	4
3 Histologie du colon.....	5
3.1 La muqueuse.....	5
3.2 La sous-muqueuse.....	5
3.3 La musculuse.....	6
3.4 La séreuse.....	6
Chapitre II :Le cancer Colique	
1 Définition.....	7
2 Épidémiologie.....	7
2.1 Dans le monde.....	7
2.2 En Algérie.....	8
3 Les factures de risque.....	8
3.1 L'âge et le sexe.....	8
3.2 Facteurs alimentaires.....	8
3.3 L'exposition à des polluants et à des substances chimiques.....	8
3.4 Les facteurs individuels.....	9
3.5 Les facteurs familiaux et génétiques.....	9
4 Carcinogènèse colorectale.....	10
4.1 Développement du cancer colorectal.....	10
4.2 Les mécanismes moléculaires.....	11
4.2.1 L'instabilité chromosomique.....	11

4.2.2 L'instabilité microsatellitaire.....	11
5 Le diagnostic.....	12
5.1 Examen clinique.....	12
5.2 Exploration endoscopique.....	12
5.2.1 Coloscopie.....	12
5.2.2 Rectoscopie ou Recto-sigmoidoscopie.....	12
5.3 Examen biologique.....	13
5.4 Examen anatomopathologique.....	13
6 Traitement de cancer du colon.....	13
6.1 Traitements conventionnels des cancers du colon.....	13
6.2 Traitement locorégional.....	13
6.3 La chirurgie.....	14
6.3.1 Traitement chirurgical des adénocarcinomes du côlon non métastatiques.....	14
6.3.2 Traitement chirurgical des adénocarcinomes rectaux.....	14
6.4 La radiothérapie.....	15
6.5 Chimiothérapie.....	15
CHAPITRE III : Lepidium sativum	
1 Présentation de la plante Lepidium sativum.....	16
2 Nomenclature.....	16
3 La systématique de la plante.....	17
4 Composition chimique du genre Lepidium.....	18
5 Activité pharmacologique de Lepidium sativum.....	18
5.1 Effet anti-inflammatoire de Lepidium sativum.....	19
5.2 Effet curatif des fractures osseuses de Lepidium sativum.....	19
5.3 Effet hépato-protecteur de Lepidium sativum.....	19
5.4 Activité antimicrobienne de Lepidium sativum.....	19
5.5 Effet antidiabétique de Lepidium sativum.....	20
5.6 Activité antioxydante.....	20
5.7 L'activité anticancéreuse.....	20
Partie pratique	
1 Matériels et méthodes.....	21
1.1 Matériels biologique et condition d'élevage	21

1.2 Matériel végétal Graines de cresson (Lepidium sativum).....	21
2 Méthodes.....	21
2.1 Préparation de l'extrait aqueux des graines de Lepiduum sativum.....	21
2.2 Traitements des rats.....	23
2.2.1 Induction du cancer colique (lésions précancéreuses ou FCA= Foyers de Cryptes Aberrantes.....	23
2.2.2 Lots expérimentaux et application des traitements.....	23
2.3 dissections et prélèvement des organes.....	25
2.4 Coloration et comptage des FCA (Foyers des cryptes Aberrantes).....	26
2.5 Critères de sélection des FCA par rapport aux cryptes normales.....	26
Résultats.....	27
Discussion.....	31
Conclusion.....	33
Référence Bibliographiques	
Résumé	

INTRODUCTION

Introduction

L'homme vit dans des environnements complexes et il est exposé à un ensemble de maladies dangereuses et mortelles menaçant sa vie. Le cancer est l'un des maladies qui provoque une grande majorité de problèmes par sa fréquence et sa gravité (**Karp, 1998**).

Les cancers digestifs constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes, aux localisations diverses, de l'œsophage au rectum, en plus les glandes digestives. Ils ont des données épidémiologiques très différentes, et surtout des tableaux cliniques urgents très variés nécessitant une prise en charge adéquate et sans aucun retard. La cancérologie digestive représente un réel problème de santé publique au Maroc. Les cancers digestifs sont les plus fréquents dans notre pays avec 1 120 cas en 2012 représentant ainsi 20,25% de l'ensemble des cancers. Ils sont dominés par les cancers colorectaux qui comptent pour 41,43% (**Chbani et al., 2013**).

Du fait de leurs similitudes, les cancers du côlon et du rectum sont souvent regroupés sous le terme de cancer colorectal (**Ferlay et al., 2010**). Le cancer colorectal (CCR) est la troisième tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée et la quatrième cause de décès par cancer dans le monde (**Arnold et al., 2016**).

Des mutations spécifiques impliquant des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs sont associées à la cancérogenèse colique. Celle-ci consiste en une progression depuis l'épithélium normal jusqu'aux adénocarcinomes, en passant par des étapes d'hyperplasie, de foyers de cryptes aberrantes et de polypes adénomateux (**Bruce et Coropt, 1996**). L'alimentation pourrait jouer un rôle important dans l'incidence des cancers colorectaux en modulant la fréquence à laquelle ces mutations se produisent, le taux de leur expression et la vitesse d'expansion des cellules mutées. La forte incidence du cancer du côlon et le succès limité de la thérapie soulignent la nécessité de mieux comprendre les conditions qui augmentent la cancérogenèse. On veut prévenir les cancers colorectaux car, à l'heure actuelle, on ne peut en guérir environ que la moitié, et ce avec de grandes souffrances pour les malades et des coûts sociaux importants (**Riboli et al., 1996**).

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**).

Quelles que soient les parties et les formes sous lesquelles elles sont utilisées, les plantes sont extrêmement riches, elles contiennent de structures chimiques complexes. Le métabolisme des plantes contient de milliers de différents constituants dont l'effet thérapeutique n'est évidemment pas

lié à tous les composés, de même pour ce qui est d'effet nocif ou toxique (**Ahmed et al., 2004**).

Lepidium sativum (Brassicacées) est une plante annuelle à croissance rapide, qui est originaire de l'Égypte et de l'ouest de l'Asie, mais elle est maintenant cultivée dans l'ensemble du monde

Ces jeunes feuilles sont consommées crues ou cuites, tandis que ses graines sont utilisées, fraîches ou séchées (**Baba Aissa, 2011**). La pâte graines est appliquée aux articulations rhumatismales pour soulager la douleur et gonflement. Les graines sont aussi utilisées pour traiter les maux de gorge, la toux, l'asthme et les maux de tête, et les maux d'estomac (**Datta et al., 2011**). De plus, il lutte contre la constipation et les hémorroïdes et il apaise les maux de ventre. Par ailleurs, le *Lepidium sativum* est utile en cas d'asthme ou de toux (**Aouadhi, 2010**).

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail de recherche dont l'objectif essentiel consiste à évaluer l'effet chimiopréventif de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* contre le développement des lésions précancéreuses connus sous le terme de FCA (ou foyers de cryptes aberrantes), au niveau de la muqueuse colique des rats traités par un carcinogène, et pour confirmer cet effet, des observations microscopiques pour le comptage des FCA ont été réalisées.

Chapitre I

Anatomie, Histologie et Physiologie du colon

1.1 La structure générale du tube digestif

Le tube digestif implique principalement à la dégradation des aliments permettant leur absorption dans l'organisme il se présente essentiellement sous la forme d'un cylindre musculaire revêtu d'une muqueuse (**Heath *et al.*, 2006**).

1.2 Les différents segments du tube digestif

Il compose de :

Pharynx, œsophage, foie, estomac, le pylore, le jéjunum, iléon l'appendice, le colon, le rectum, canal anal (**Heath *et al.*, 2006**).

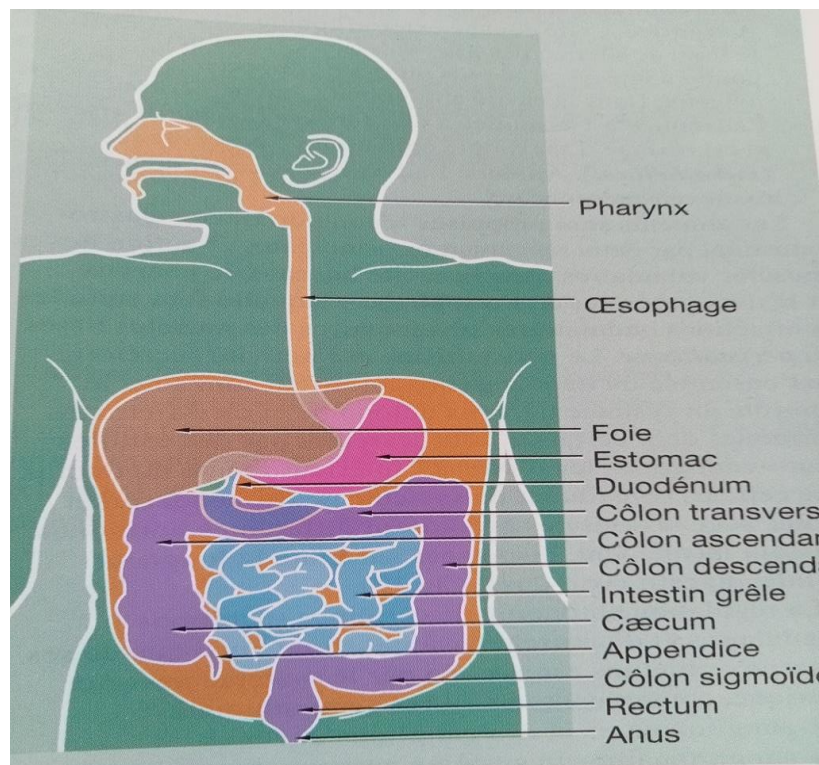


Figure 01 : les différents segments du tube digestif (**Heath *et al.*, 2006**).

2 Le colon

2.1 Définition

Le colon est la partie du gros intestin, compris entre la valvule iléo-caecale et la jonction recto-sigmoïde, il a une longueur d'environ 1m50 et comporte plusieurs parties :

Le caecum, colon ascendant, colon transverse, colon descendant, le colon sigmoïde ou pelvien, le rectum et l'anus (**Heath *et al.*, 2006**). Sa surface est dépourvue de tous replis et de toutes villosités il ne sécrète pas d'enzyme et ne participe pas à l'absorption digestive que dans une proportion de

4%, le gros intestin il entoure l'intestin grele sur 3 cote et comprend a les segments suivants : le caecum, l'appendice vermiforme, le colon (**Vander et al., 1977**).

2.2 Anatomie du colon

Le colon est dispose en cadre dans la cavité abdominale il est composé de plusieurs segments :

- Le caecum
- Le colon ascendant
- Le colon transverse
- Le colon descendant
- Le colon iliaque
- Le colon pelvien ou sigmoïde (**Chenafa, 2016**).

2.3 Description des différents segments

Le gros intestin il entoure l'intestin grele sur 3 cote et comprend a les segments suivants: le caecum ,l'appendice vermiforme ,le colon Le caecum en forme de sac est le premier segment du gros intestin ,son prolongement ,l 'appendice vermiforme d'une longueur 5 a 10 cm ,est un endroit propice a l'infection bacterienne ,En effet sa forme entortillé se prête á l'accumulation et a la prolifération des bacteries ,dont la consequence est l'inflammation de l'appendice ,ou appendicite (**Charles, 1970**).

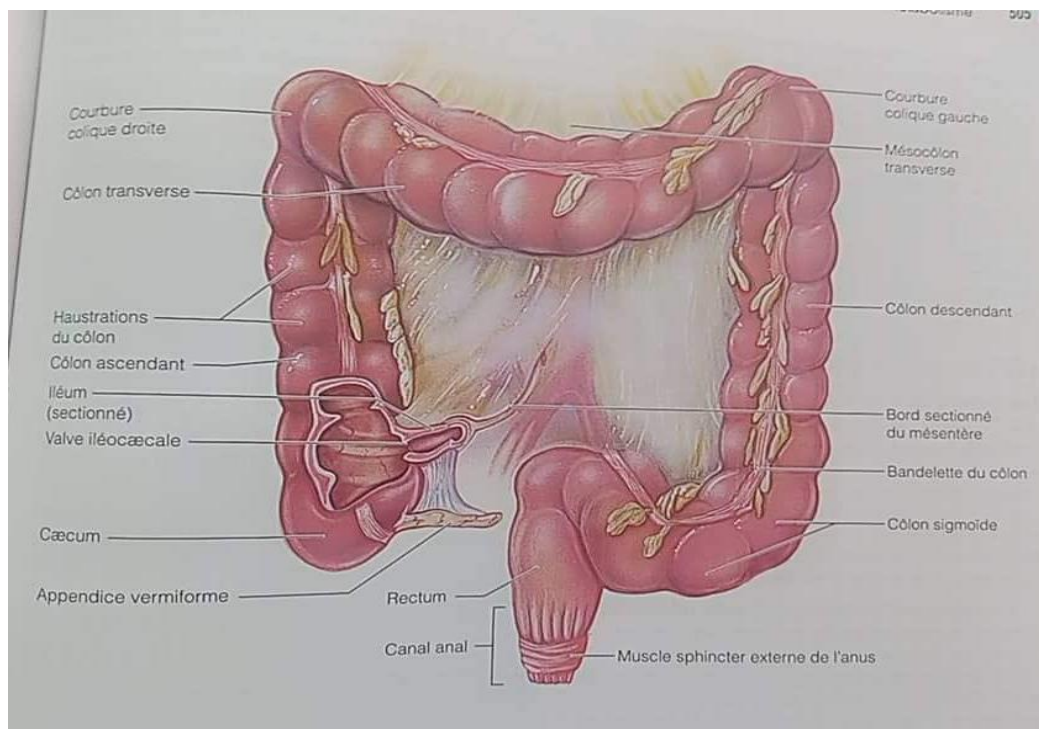


Figure 02 : présentation schématique du gros intestin (**Elaine et Marieb, 2008**).

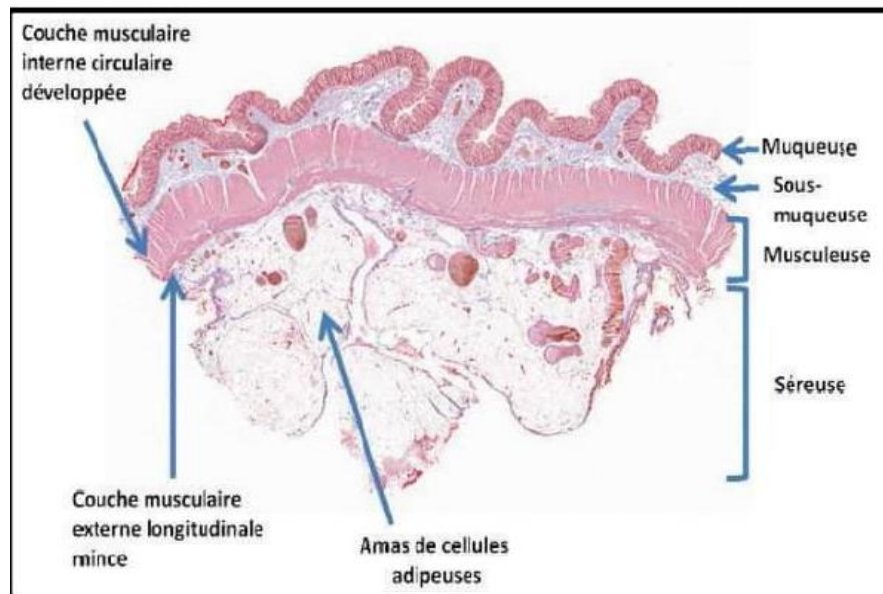


Figure 03 : Histologie de la paroi colrectale (Stevens et Janes, 1997).

3 Histologie du colon

La paroi du côlon comprend les quatre couches fondamentales présentes dans les autres organes creux du tube digestif (Daniel *et al.*, 2001). Ces couches sont de l'intérieur vers l'extérieur la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculature et la séreuse.

3.1 La muqueuse

La paroi du gros intestin diffère de celle de l'intestin grêle sous plusieurs aspects. Sa muqueuse ne présente ni villosités ni valvules conniventes permanentes, elle est composée schématiquement de deux tissus associés: la lamina propria ou chorion (tissu conjonctif) et des structures surtout épithéliales, les cryptes ou glandes. La lamina propria s'étend jusqu'à la sous-muqueuse et contient plusieurs lymphocytes, macrophages et cellules plasmiques qui produisent localement les IgA.

Les types cellulaires présents à la surface ainsi que les glandes ressemblent à ceux de l'intestin grêle, mais le nombre de cellules caliciformes sécrétrices de mucus y est beaucoup plus élevé (Neutra et Padykula, 1984 ; Parent, 1994).

3.2 La sous-muqueuse

La sous-muqueuse ressemble à celle du reste du tube digestif. Elle est formée de tissu conjonctif qui relie la muqueuse à la musculature. Elle est richement vascularisée et contient une partie du plexus nerveux sous-muqueux ou plexus de Meissner, fibres qui innervent la musculature muqueuse (Neutra et Padykula, 1984; Parent, 1994; Olsson et Holmgren, 2001).

Une autre couche fine appelée la musculature muqueuse, sépare la muqueuse de la sous muqueuse.

L'épaisseur de cette couche varie en fonction de l'espèce et de la région du tube digestif (**Olsson et Holmgren, 2001**).

3.3 La musculuse

Le côlon possède à la fois une couche musculaire lisse circulaire et une couche musculaire lisse longitudinale. En général, sa paroi est constituée d'une couche externe de cellules constituant la couche de muscle lisse longitudinal. Perpendiculairement à cette couche, une autre couche adjacente et plus épaisse forme la couche de muscle lisse circulaire (**Furness et Costa, 1987; Daniel et al., 2001**). L'épaisseur des deux couches varie selon l'espèce et la région du tractus gastro-intestinal. Chez certaines espèces et dans certaines parties du tube digestif, la couche musculaire circulaire est divisée en une fine couche interne et une couche externe (**Olsson et Holmgren, 2001**).

3.4 La séreuse

Elle fait partie du péritoine viscéral (la plus grande membrane séreuse du corps) et constitue la couche externe du tube digestif. Elle est constituée de tissu conjonctif de soutien très résistant qui supporte le tube dans sa portion intestinale et lui donne une forme particulière. La séreuse contient des éléments vasculaires (branches des artères et veines mésentériques) (**Neutra et Padykula, 1984 ; Parent, 1994**).

Chapitre II

Le cancer colique

1 Définition

« Cancer » est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation normale, peuvent envahir des parties du corps adjacentes et essaimer dans d'autres organes, formant ainsi ce qu'on appelle des métastases. Ces métastases sont la principale cause de décès par le cancer (Bray et al., 2012) .

Le cancer colorectal est une maladie fréquente qui pose un problème important de santé publique. Plus des deux tiers des tumeurs sont localisées dans le colon: le reste dans le rectum. La prise en charge des cancers colorectaux repose sur la chirurgie mais, au cours de ces dix dernières années, la place de la radiothérapie et de la chimiothérapie s'est largement affirmée. Le taux de guérison est voisin de 50 % tous stades confondus. Les progrès viendront de l'amélioration des moyens thérapeutiques en cours mais aussi, en grande partie, de l'amélioration du dépistage et du diagnostic précoce (Daly-shveitzer et al., 2003).

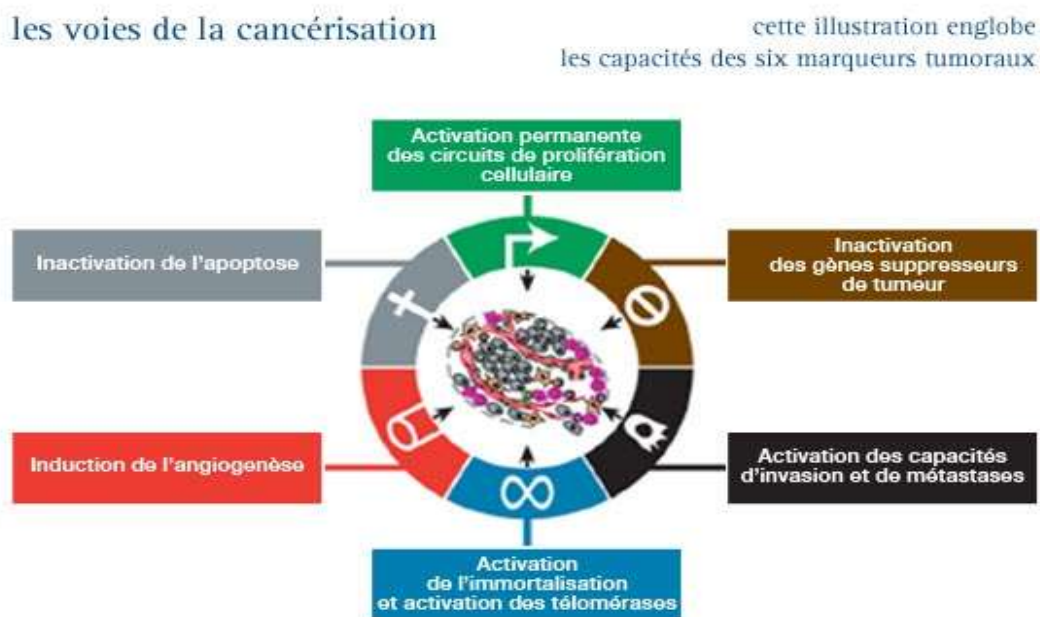


Figure 04: Les six caractéristiques fondamentales d'une cellule tumorale (Hanahan et Weinberg, 2000).

2 Épidémiologie

2.1 Dans le monde

D'incidences variables, les cancers digestifs progressent, principalement en raison de l'augmentation

des cas de cancer colorectal (**Dekker et al., 2019**). Le cancer colorectal (CCR), par sa fréquence et sa gravité, représente un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale. Il occupe la 3ème place par son incidence ; six cents quatre-vingtquatorze mille décès par cancer colorectal étant enregistrés chaque année dans le monde (**Bray et al., 2013**). De nombreux facteurs ont pu être identifiés comme étant associés à une incidence accrue des cancers colorectaux. En effet, l'alimentation serait responsable de 30 à 50 % des cas de CCR (**Missaoui et al., 2011**).

2.2 En Algérie

Les cancers digestifs notamment colorectaux connaissent une augmentation rapide depuis le début des années 2000 (**Benbekhti et Meguenni, 2020**). Le cancer colorectal se situe au 2ème rang des cancers et représente environ 50% des cancers digestifs (**Abid, 2016**). En 2010, le cancer du coloproctum a représenté chez l'homme 15,7% de l'ensemble des cancers. Chez la femme, le cancer du colo-rectum a représenté 16,7%, de tous les cancers féminins (**Benbekhti et Meguenni, 2020**).

En terme de mortalité, le cancer colorectal est responsable de 17 000 décès par an (deuxième cancer en terme de mortalité après le cancer pulmonaire). Sa mortalité diminue grâce à l'amélioration de la prise en charge. C'est un cancer de bon pronostic au stade précoce: survie à 5 ans de 91%. Au stade métastatique, la survie à 5 ans est de l'ordre de 11%) (**Bellesoeur et al., 2016**).

3 Les facteurs de risque

3.1 L'âge et le sexe

Le cancer du colorectal est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6% (**Rougier, 2004**). L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme (**Viguiet et al., 2003**). On note une légère prédominance masculine avec un sex/ratio de 1,5. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme, secondaire à une fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde.

3.2 Facteurs alimentaires

L'alimentation est considérée comme un facteur essentiel dans le développement du cancer colorectal (**Morois et Boutron-Ruault, 2012**). Elle peut apporter des facteurs cancérigènes par eux-mêmes ou par leurs métabolites mais elle peut aussi être la source de facteurs protecteurs. Des appréciations confirmées par le « World Cancer Research Fund » font état d'environ 30 % des cancers humains liés à l'alimentation (**WCRF, 2007**). Le cancer colorectal est l'un des cancers dont le développement est le plus clairement lié à l'alimentation. En effet, des études épidémiologiques montrent que des facteurs de l'alimentation tels que la quantité de lipides, de viande et d'alcool, ainsi que l'ingestion d'un excès de calories sont associés à un risque augmenté de cancer colique (**Morois**

et **Boutron-Ruault, 2012**). D'autres facteurs comme les légumes, les fruits, le calcium, les fibres alimentaires contenant des pentosanes, et certains glucides, sont associés à un risque diminué. Par exemple, dans certaines études, la mortalité par cancer du côlon est inversement proportionnelle à la consommation de blé et de céréales (**Riboli et al., 1996**).

3.3 L'exposition à des polluants et à des substances chimiques

Une corrélation a été observée entre l'exposition prolongée à l'amiante et la survenue de cancer colorectal (**Paris et al., 2017**).

3.4 Les facteurs individuels

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, augmentent le risque de cancer, notamment lorsqu'elles évoluent depuis plus de 10 ans (**Bernstein et al., 2001**).

3.5 Les facteurs familiaux et génétiques

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé lorsqu'un ou plusieurs parents du premier degré ont déjà été atteints par la maladie, notamment avant l'âge de 50 ans (**Jasperson et al., 2010**). Selon l'Institut de veille sanitaire (InVS), les cancers colorectaux héréditaires représentent moins de 5 % des cas, et surviennent principalement avant 40 ans, plus particulièrement au niveau du côlon droit (**Steinke et al., 2013**).

Deux formes familiales, liées à des mutations génétiques spécifiques, sont identifiées:

-La polypose recto - colique familiale (Familial adenomatous polyposis), maladie associée à la mutation du gène APC, gène suppresseur de tumeur, sur le bras long du chromosome 5. Cette mutation est responsable de l'apparition de centaines de polypes à l'âge adulte (**Powell et al., 1993**).

-Le syndrome de Lynch, ou cancer héréditaire du côlon sans polypose (HNPCC, Hereditary non polyposis colon cancer), caractérisé par des mutations dans les gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN (famille des gènes MMR). Ces mutations entraînent des accumulations d'insertions / délétions qui peuvent être sur des gènes pro - oncogéniques ou suppresseurs de tumeurs. Cette maladie se caractérise par des tumeurs colorectales précoces mais aussi moins fréquemment par des cancers de l'intestin grêle, de l'endomètre, de l'ovaire, des voies urinaires, de l'estomac et des voies biliaires (**Lynch et Smyrk, 1996**).

4. Carcinogénèse colorectale

La carcinogénèse colorectale est maintenant bien connue à chaque étape de la transformation maligne : cryptes aberrantes, adénome, dysplasie, cancer et métastases. En effet, d'après le modèle proposé par **Vogelstein et al**, la carcinogénèse est définie par une accumulation multi-étapes d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées (**Fearon et Vogelstein, 1990**).

4.1 Développement du cancer colorectal

Plus de 90% des CCR sont des adénocarcinomes c'est à dire développés aux dépens de l'épithélium de la muqueuse colorectale. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn. Il existe plusieurs types d'adénocarcinomes, avec dans 95% des cas les adénocarcinomes Lieberkühniens. Presque toutes ces tumeurs trouveraient leur origine dans un adénome bénin ou un polype. D'autres types de tumeurs cancéreuses peuvent survenir mais elles sont beaucoup plus rares : tumeurs carcinoïdes, sarcomes, lymphomes.

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique. Sur le plan morphologique, la première anomalie détectable est le foyer de cryptes aberrantes. Il en existe 2 formes, hyperplasiques et dysplasiques. La prolifération anormale de cellules immatures tend à s'accumuler à l'intérieur et au-dessus de la muqueuse, et aboutit à la formation de polypes adénomateux. Il s'agit d'une véritable lésion précancéreuse qui correspond déjà à la multiplication de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie (**Figure 05**). La dysplasie comprend des anomalies cellulaires (aux niveau nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales. Les anomalies sont d'intensité variable, classées en dysplasie de bas et haut grade (**Lacarelle, 2019**).

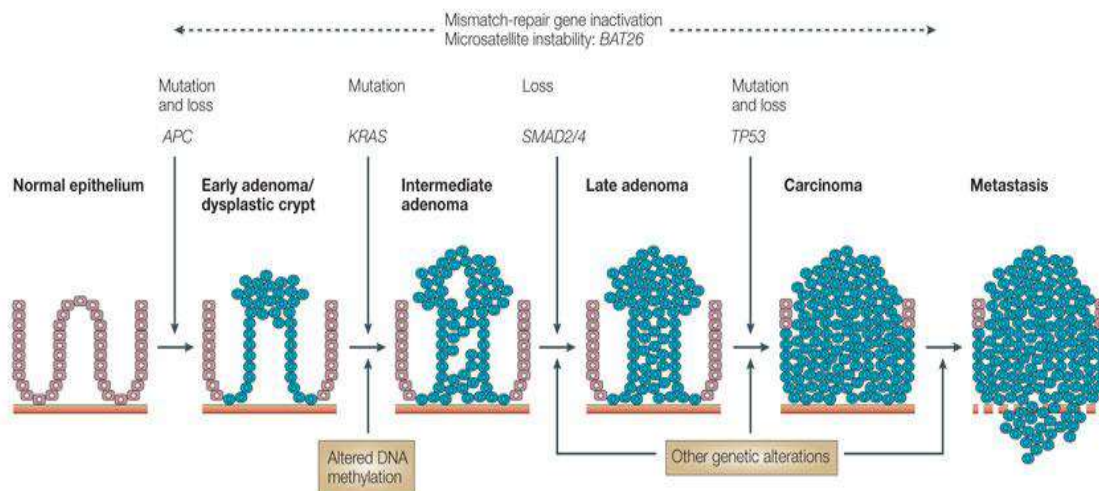


Figure 05 : Séquence Adénome-Carcinome (**Davies et al., 2005**).

4.2 Les mécanismes moléculaires

La transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes (action positive sur la prolifération cellulaire) et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs (action négative sur la prolifération cellulaire). Les CCR peuvent découler d'un ou de la combinaison de trois mécanismes différents:

4.2.1 L'instabilité chromosomique:

cancers CIN (chromosome instability) caractérisés par une perte de chromosome(s) ou de

fragments chromosomiques lors des phénomènes de mitoses. Ils représentent environ 65 à 70% des CCR sporadiques. De point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par une aneuploïdie des cellules tumorales, des pertes alléliques fréquentes, ainsi que de nombreuses mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. La voie CIN classique se caractérise ainsi par une accumulation de mutations en cascade. Elle commence par l'inactivation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli). Cette mutation peut parfois être germinale et est alors responsable de la polypose adénomateuse familiale (PAF) qui est une des causes les plus fréquentes de CCR héréditaires. Elle est suivie par la mutation secondaire de l'oncogène KRAS qui favorisera la progression tumorale, et de l'inactivation du gène suppresseur tumoral TP53.

4.2.2 L'instabilité microsatellitaire secondaire à une instabilité génétique :

Cancers MSI (microsatellite instability) causés par la perturbation des gènes de réparation de l'ADN. L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariement des bases de l'ADN : système MMR (MisMatch Repair). L'instabilité microsatellitaire peut entraîner la réplication de séquences d'ADN répétitives dans des régions courtes non codantes (microsatellites) dont peut résulter une susceptibilité accrue à des mutations génétiques ultérieures. Les quatre gènes clés de ce système identifiés à ce jour chez l'homme sont : mut L homologue 1 (MLH1), mut S homologue 2 (MSH2), mut S homologue 6 (MSH6) et postmeiotic segregation increased 2 (PMS2). anomalie plus récemment décrite. Elle concerne 20 à 30 % des tumeurs sporadiques. Ce phénotype entraîne l'inactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeur par hyperméthylation de leurs promoteurs (**Lacarelle, 2019**).

5 Le diagnostic

Dans 10 à 20 % des cas, les cancers colorectaux sont révélés par la découverte de métastases à distance, en particulier au niveau du foie. Cependant, dans la majorité des cas, ils sont découverts par des symptômes liés à la présence d'une tumeur du côlon ou du rectum (troubles du transit, saignements digestifs, douleurs abdominales...) (**De Gramont et al., 2015**). Suite à l'apparition de ces symptômes, plusieurs examens sont combinés pour établir un diagnostic précis.

5.1 Examen clinique

Il comporte des palpations abdominales à la recherche d'une masse tumorale abdominale, des touchers pelviens qui sont dans la plupart du temps négatifs pour le cancer du colon, mais positif dans 80% des cas de cancer du rectum (le toucher rectal peut percevoir le pôle inférieur d'une tumeur sigmoïdienne prolapsée dans le Douglas, ou des nodules de carcinose péritonéale). L'examen clinique doit rechercher des signes d'extension de la tumeur. Il doit notamment comporter, la palpation du foie et des aires ganglionnaires périphériques (**Mallem, 2010**).

5.2 Exploration endoscopique

5.2.1 Coloscopie

La coloscopie est l'examen diagnostique de référence du cancer colique. Sa sensibilité est estimée à 96,7 % et une spécificité de 98 %. La coloscopie visualise directement la muqueuse colique, permet les prélèvements, et la résection des lésions préneoplasiques ou néoplasiques (Sedkaoui, 2015).

5.2.2 Rectoscopie ou Recto-sigmoidoscopie

La rectoscopie ou Recto-sigmoidoscopie permet d'explorer tout le rectum et le bas sigmoïde, et aussi, de mieux apprécier la distance de la tumeur par rapport à la marge anale. Elle permet enfin la biopsie, seul examen qui confirme le diagnostic histologique du cancer (Elhouari, 2010).

5.3 Examen biologique

L'examen biologique consiste principalement à la mesure des marqueurs tumoraux sanguins. Les marqueurs caractéristiques du cancer colorectal sont l'Antigène carcinoembryonnaire (ou ACE) et l'antigène carbohydrate (AC 19-9). Cependant, ils ne sont pas très appropriés en raison de leur faible sensibilité et de l'absence de spécificité du CRC, en particulier lorsque le CRC n'est pas métastasé (Song et Li, 2016).

5.4 Examen anatomopathologique

Permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non, de préciser le type de cancer dont il s'agit, et aussi de déterminer l'extension en profondeur. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et le stade du cancer (Bouregba et Boulenouar, 2015).

6 Traitement de cancer du colon

Les traitements du cancer colorectal ont pour objectifs de ralentir (voire d'éradiquer) la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récives. Le pronostic du cancer colorectal est étroitement lié au stade de développement de la tumeur au moment du diagnostic. En effet, le CCR est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce avec une survie relative à 5 ans de 90 % pour les stades localisés. En revanche, celle-ci est de 69,2 % pour les stades avec envahissement régional (envahissement ganglionnaire) et chute à 11,5 % dans les cas de tumeurs métastasées (Howlader *et al.*, 2010).

6.1 Traitements conventionnels des cancers du colon

Le traitement des cancers colorectaux réside principalement en l'exérèse par chirurgie de la tumeur associée ou non à des chimiothérapies et/ou radiothérapie néo-adjuvantes ou adjuvantes. Lorsque le cancer atteint un stade avancé, c'est-à-dire métastatique, la chimiothérapie est alors utilisée comme traitement de première ligne pour soulager et contrôler les symptômes de la maladie, améliorer la qualité de vie du patient ainsi que sa survie (Aschele *et al.*, 2009).

6.2 Traitement locorégional

Le traitement des CRC pour les patients diagnostiqués à un stade précoce, c'est-à-dire aux stades 0-I, est principalement locorégional. Ainsi, l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur et d'une marge saine lorsque cela est possible peut être curatif et constitue la première décision thérapeutique. De plus, en fonction de la localisation primaire de la tumeur et de son degré d'invasion, l'ablation des vaisseaux lymphatiques la drainant et/ou un curage ganglionnaire peuvent également être nécessaires (Giuliano *et al.*, 1994 ; West *et al.*, 2010).

6.3 La chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie en supprimant la portion du côlon ou du rectum atteinte par la tumeur en respectant une marge saine. Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par coelioscopie. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la taille, de la localisation de la tumeur. Les ganglions lymphatiques locaux sont aussi prélevés et analysés pour décider de la suite thérapeutique à mettre en place. En cas de petite tumeur localisée et en l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques, la chirurgie seule peut être suffisante, on parle alors de chirurgie curative (Lacarelle, 2019).

6.3.1 Traitement chirurgical des adénocarcinomes du côlon non métastatiques

Une résection chirurgicale première avec marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce opératoire) et exérèse en monobloc du méso côlon attenant est recommandée. Pour les tumeurs in situ ou intra muqueuses une résection locale endoscopique peut être suffisante (Lacarelle, 2019).

6.3.2 Traitement chirurgical des adénocarcinomes rectaux

La qualité de l'exérèse chirurgicale, exérèse dite « R0 » dans les cancers du rectum est le facteur pronostique et prédictif de récurrence essentiel. Une tumeur sera considérée comme non résecable cliniquement ou à risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est accolée à un organe ou à une structure voisine au toucher rectal, ceci incluant essentiellement les cancers T3-T4

du moyen et bas rectum et quelques tumeurs du haut rectum. Dans ces cas, la question de la prise en charge thérapeutique est à discuter en RCP et le recours à un traitement néo-adjuvant sera réalisé afin de réduire la taille des tumeurs pour les rendre résécables. Le traitement néo-adjuvant de référence à l'heure actuelle est une radio-chimiothérapie pré-opératoire associée à une chimiothérapie concomitante par capecitabine (**Cook et al., 2005**).

6.4 La radiothérapie

La radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de sa localisation ainsi que de son stade d'évolution mais également en fonction de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs. Selon le stade d'évolution de la maladie, son premier objectif est de guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses, on parle alors de radiothérapie curative. Son deuxième objectif est de réduire l'évolution de la maladie et/ou d'en traiter les symptômes, on parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique. Concernant les CRC la radiothérapie occupe une place importante en tant que pilier du traitement, parallèlement à la chirurgie. Une radiothérapie combinée ou non avec une chimiothérapie a démontré de meilleurs bénéfices que lorsqu'elle est proposée après intervention chirurgicale (**Van Gijn et al., 2011 ; Häfner et Debus, 2016**).

6.5 Chimiothérapie

Tout comme la radiothérapie, la chimiothérapie néo-adjuvante va avoir comme but la diminution du volume tumoral. Le 5-Fluorouracile (5-Fu) est couramment utilisé en tant que chimiothérapie néo-adjuvante. Il a été démontré récemment que le 5-Fu associé à de la radiothérapie avant chirurgie améliore la survie sans progression mais également la survie globale chez des patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé, de stade T3 et T4 (**Jalilian et al., 2016**).

La capécitabine peut également être utilisée en tant que chimiothérapie néo-adjuvante chez des patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé. (**Hofheinz et al., 2012**). En effet, il a été démontré que le 5-Fu et la capécitabine associés à de la radiothérapie ont une efficacité comparable. Cependant, les complications possibles liées à l'injection du 5-Fu suggère que l'utilisation de la capécitabine combinée à de la radiothérapie peut être un choix favorable dans le traitement néo-adjuvant des CRC (**Chen et al., 2012**).

Plus récemment, des patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé, de stade T3/T4 ont reçu en thérapie néo-adjuvante, une association de deux chimiothérapies composée de capécitabine et d'oxaliplatine associée à de la radiothérapie (**Hess et al., 2016**).

Chapitre III

Lepidium sativum

1 Présentation de la plante *Lepidium sativum*

Lepidium sativum connu sous le nom de cresson ou Elrashad, appartient à la famille Brassicacées (Kloos, 1976).

C'est une plante herbacée, dressée de couleur plus ou moins glauque, sa tige est glabre, finement striée, profusément ramifiée et pousse jusqu'à 50-80 cm d'hauteur (Wadhwa, 2012).

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

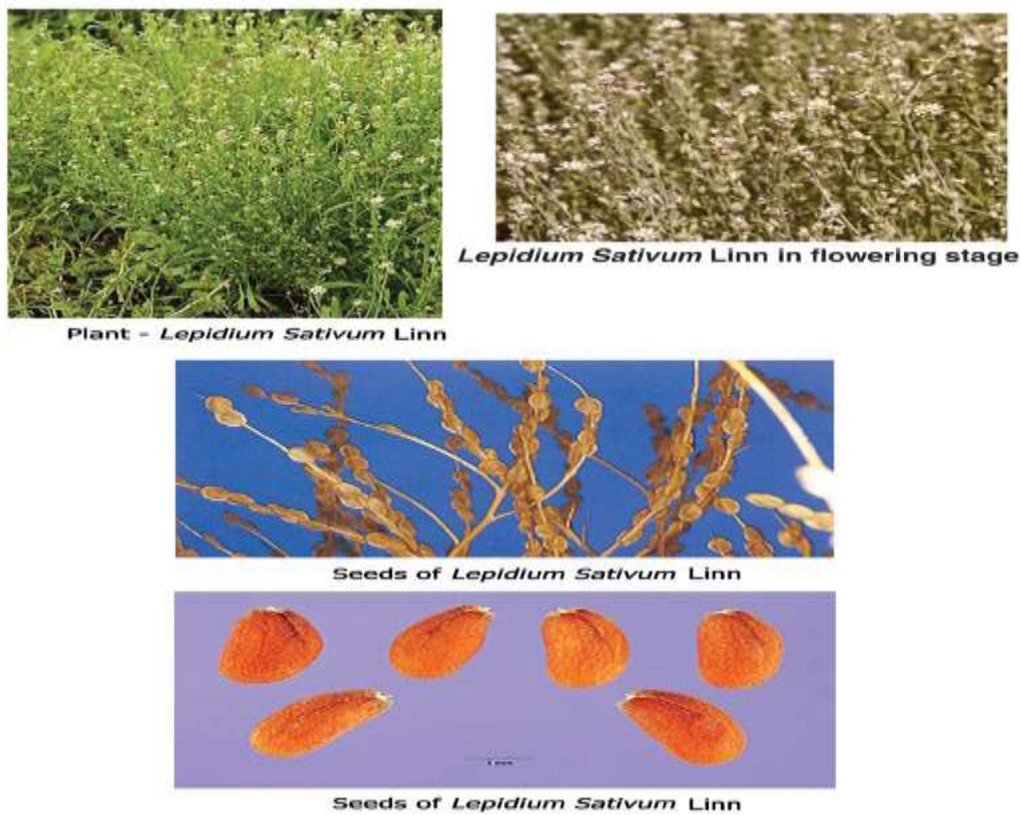


Figure 06 : Photographes de *Lepidium sativum* (Raval et Pandya, 2012).

2 Nomenclature

Lepidium sativum est connue sous plusieurs noms comme mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 01 : Noms communs de *Lepidium sativum* (Friedel, 1904).

Langue	Nom
Arabe	حب
Français	Cresson alénois passerage cultivée
Italie	Crescioneinglese
Anglais	Garden peppwort Gerden cress Upland cress
Allmand	Gartenkresse
Lattin	<i>Lepidium sativum</i>

3 La systématique de la plante

Tableau 02: La Classification taxonomique du *Lepidium sativum* (Raval, 2016).

Règne	Plantae
Sous_règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dillenudae
Ordre	Capparales
Famille	Brassicaceae
Genre	Lepidium
Espèce	<i>Lepidium sativum</i>

4 Composition chimique du genre *Lepidium*

- Flavonoïdes
- Des coumarin
- Des glucosides
- Soufrés
- Des triterpènes

- Des stérols et divers alcaloïdes imidazolés (**Umang et al., 2009**).

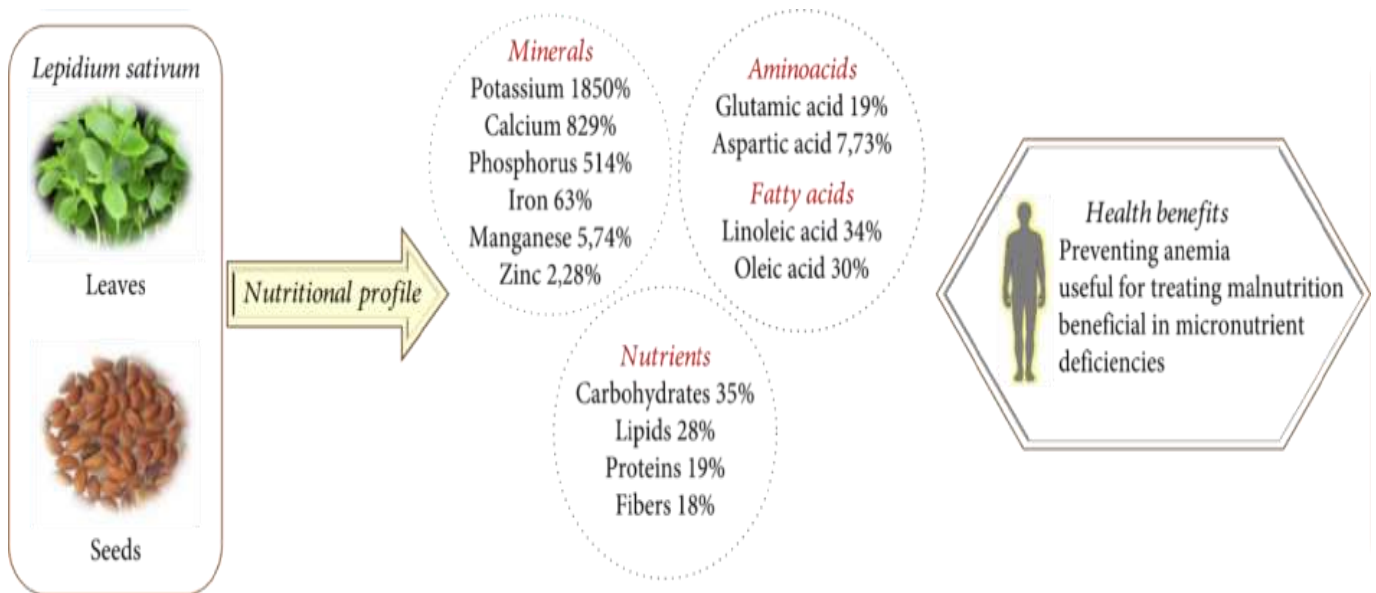


Figure 07 : composition de *Lepidium sativum* <https://images.app.goo.gl/yrTTe4pAW4ooMvjV9>.

Lesgraines de *Lepidium sativum* donne près de 25% d'une huile brune jaunâtre semi- siccative à odeur particulière et déplaisante. L'huile est riche en acides oléique, linoléique et urique, et contient également des alcaloïdes imidazoles. Le tégument de la graine germée contient beaucoup de mucilage, lequel présente une substance allélopathique, le lépidimoïde (**Jansen, 2007**).

5 Activité pharmacologique de *Lepidium sativum*

Lepidium sativum est utilisé comme aliment et source de médicaments, et elle est efficace contre diverses maladies telles que l'hypertension, l'arthrite, l'hépatotoxicité, l'inflammation, le diabète, le cancer, la bronchite, etc (**Falana, 2014**).

L. sativum est considérée comme l'une des meilleures plantes médicinales de divers pays africains où les graines sont mâchées pour guérir les maladies de la gorge, l'asthme, les maux de tête et sont utiles pour la diurèse et les troubles menstruels (**Kloos, 1976**).

5.1 Effet anti-inflammatoire de *Lepidium sativum*

Les extraits de feuilles et de graines possèdent une activité anti-inflammatoire. La présence de flavonoïdes, alcaloïdes, glycosides cyanogéniques (traces), tanins, glucosinolates, stérols et triterpènes contribuent à cet effet. Des graines meurtries mélangées à du jus de citron vert peuvent

être utilisées localement pour réduire l'inflammation et les douleurs rhumatismales (**Agrawal ,2012 ; Nagesh, 2012**).

5.2 Effet curatif des fractures osseuses de *Lepidium sativum*

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

5.3 Effet hépato-protecteur de *Lepidium sativum*

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

5.4 Activité antimicrobienne de *Lepidium sativum*

L'activité antimicrobienne des différents extraits (éther de pétrole, méthanol et aqueux) de graines a été testée contre six pathogènes opportunistes (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* et un champignon *Candida albicans*). Les résultats ont également montré que l'éther de pétrole était le meilleur solvant pour extraire les substances antimicrobiennes de cette plante par rapport au méthanol et à l'eau (**Shama et al., 2011**).

5.5 Effet antidiabétique de *Lepidium sativum*

L'extrait aqueux de *Lepidium sativum* possède un effet hypoglycémiant indépendant de la sécrétion d'insuline. En effet, l'administration orale de 20 mg / kg (15 graines / jour) a réduit significativement la glycémie chez des rats normaux ou diabétiques, indiquant que le mécanisme

impliqué dans cette activité pharmacologique semble être indépendant de la sécrétion d'insuline (Eddoaks *et al.*, 2005).

5.6 Activité antioxydante

L'extrait éthanolique de graines de *Lepidium sativum* exerce un effet néphrocuratif, néphroprotecteur et antioxydant in vivo, à des doses 200mg/kg et 400mg/kg contre la néphrotoxicité induite par le cisplatine, en diminuant le taux des enzymes malondialdéhyde, superoxydedimutase, catalase et le taux de glutathion réduit, au niveau du tissu rénal (Yogesh *et al.*, 2010).

5.7 L'activité anticancéreuse

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

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

PARTIE

PRATIQUE

1 Matériels et méthodes

1.1 Matériels biologique et condition d'élevage

Cette étude a été réalisée sur 17 Rats femelles blancs (*Albino wistar*), provenant de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de vie, université de Constantine-1-, et pesant entre 158 g à 230 g.

Ces rats ont été soumis aux conditions de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de vie, université de Constantine-1-, à une température de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$, une humidité de 40% à 60% ,et une photopériode naturelle (12/12H).

Les animaux étaient hébergés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ils ont accès libre à l'eau et au régime alimentaire standard.

1.2 Matériel végétal Graines de cresson (*Lepidium sativum*)

Le matériel végétal utilisé au cours de notre étude est constitué des graines de cresson achetés au marché local A l'aide d'un mixeur les graines ont été transformé en poudre très fine, puis conservé dans des récipients hermétiques à une température ambiante jusqu'a la préparation du traitement.

2 Méthodes

2.1 Préparation de l'extrait aqueux des graines de *Lepiduim sativum*

L'extrait aqueux de graines LS a été préparé selon le protocole décrit par (**Hussien et Alsulami, 2021**).

2g de graines de LS en poudre a été mélangé avec 100 ml d'eau distillée, puis le mélange a été chauffé à ébullition et maintenu sous agitation pendant 10 minutes, ensuite l'extrait a été laissé refroidir pendant 15 minutes à température ambiante, filtré sous vide à travers du compresse stérile. La suspension (ou filtrat) obtenu est ensuite centrifugée à (9000 tours/min, 4°C , 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes et conservés à -20°C pour être administré ultérieurement aux rats.

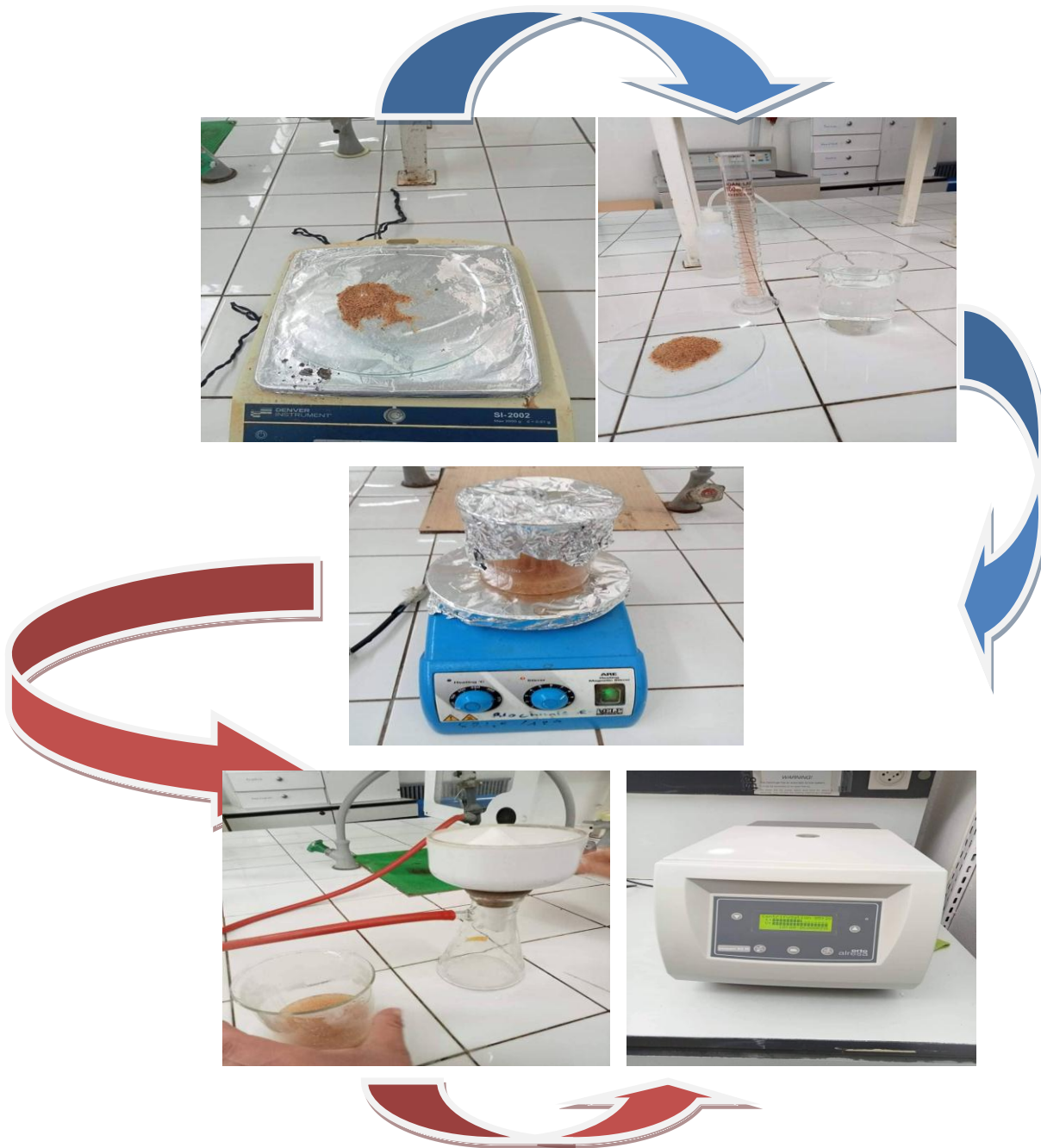


Figure 08 : Les étapes de préparation de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum*.

2.2 Traitements des rats

2.2.1 Induction du cancer colique (lésions précancéreuses ou **FCA= Foyers de Cryptes Aberrantes**)

Le cancer colique a été provoqué par le carcinogène (1,2 diméthylhydrazine), ce dernier est un cancérigène hautement spécifique de l'épithélium colique qui induisent les étapes d'initiation et de promotion de la cancérogenèse colorectale produisant des lésions tumorales colorectales chez le rat (**Martina et Anton, 2005**).

L'initiation de la cancérogenèse colique a été estimée par le dénombrement des lésions pré - néoplasiques de type FCA et le nombre de cryptes qui les constituent.

Le carcinogène est dissout dans du NaCl (0,9%), puis injecté aux rats par voie intrapéritonéale à raison de (**35 mg /kg**) de poids corporel.

2.2.2 Lots expérimentaux et application des traitements

Les rats ont été répartis en quatre lots expérimentaux de quatre rats chacun.

Dans notre étude, nous avons choisis deux doses de l'extrait aqueux de LS (**200mg/kg et 400mg/kg**) en se basant sur des études précédentes (**Hussien et Alsulami, 2021**). Qui ont évalué les effets génotoxiques et mutagènes des différentes doses (**200, 400 et 800 mg/kg**) d'extraits de graines de LS et à différents moments d'administration (chaque jour ou jour après jour) in vivo. Ils ont exclu la dose la plus élevée (**800mg/kg**) et l'administration quotidienne en raison de leur grande toxicité.

Tableau 03 : Répartition des lots et des différents traitements .

01	lot témoin (T)	Les rats ont reçu une injection intra- péritonéale de NaCl (0,9%) , 1 fois / semaine pendant 4 semaines.
02	lot (DMH)	Les rats ont reçu une injection intra péritonéale de 35mg/kg de DMH, 1 fois / semaine pendant 2 semaines.
03	lot (DMH+LS 200mg/kg)	Les rats sont gavés par 200mg/kg de l'extrait aqueux de <i>Lepidium sativum</i> jour après jour, suivi de l'injection du carcinogène (même protocole que le lot DMH).
04	lot (DMH+LS 400 mg/kg)	Les rats sont traités par 400mg/kg de l'extrait aqueux de <i>Lepidium sativum</i> (même protocole que le 3 ^{ème} lot).

**(A)****(B)****Figure 09** : Injection intrapéritonéale **(A)**, et gavage **(B)** des rats.

2.3 dissections et prélèvement des organes

Après six semaines de traitement des rats ,il était temps de les préparer pour la dissection ,nous avons d'abord anesthésié les rats avec un coton contenant du chloroforme pendant 3 a 5 min dans une cloche puis l'animal a été fixé sur le dos sur une table de fixation en liège ,lors de la dissection en utilisé un scalpel ,une ciseaux fins ,des épingles ,une pince Dumont Incision est pratiqué de l'orifice uro-génital jusqu'au cou on prélève le colon avec prudence Le colon est rincés avec une solution fraîche de NaCl et débarrassés de leur tissu adipeux puis Nous pesons chaque colon pour chaque rat après le colon sont ouverts longitudinalement et coupe en 3 morceaux puis il sont fixe par le formole a 10 % (après la dilution) sur boîte de pétrie en plastique durant 48 h comme le montrer les images.



Figure 10 : Mise en évidence du colon après anesthésie les rats.



Figure 11 : Prélèvement du côlon (1), et fixation dans du Formol à 10% (2).

2.4 Coloration et comptage des FCA (Foyers des cryptes Aberrantes)

A ce stade, le côlon a été bien lavé avec de l'eau distillée pour éliminer la formaline, puis nous avons immergé le côlon dans BM pendant 5 minutes, puis bouilli à nouveau avec de l'eau distillée et placé l'échantillon dans la lame au microscope($\times 10$) avant qu'il ne sèche.

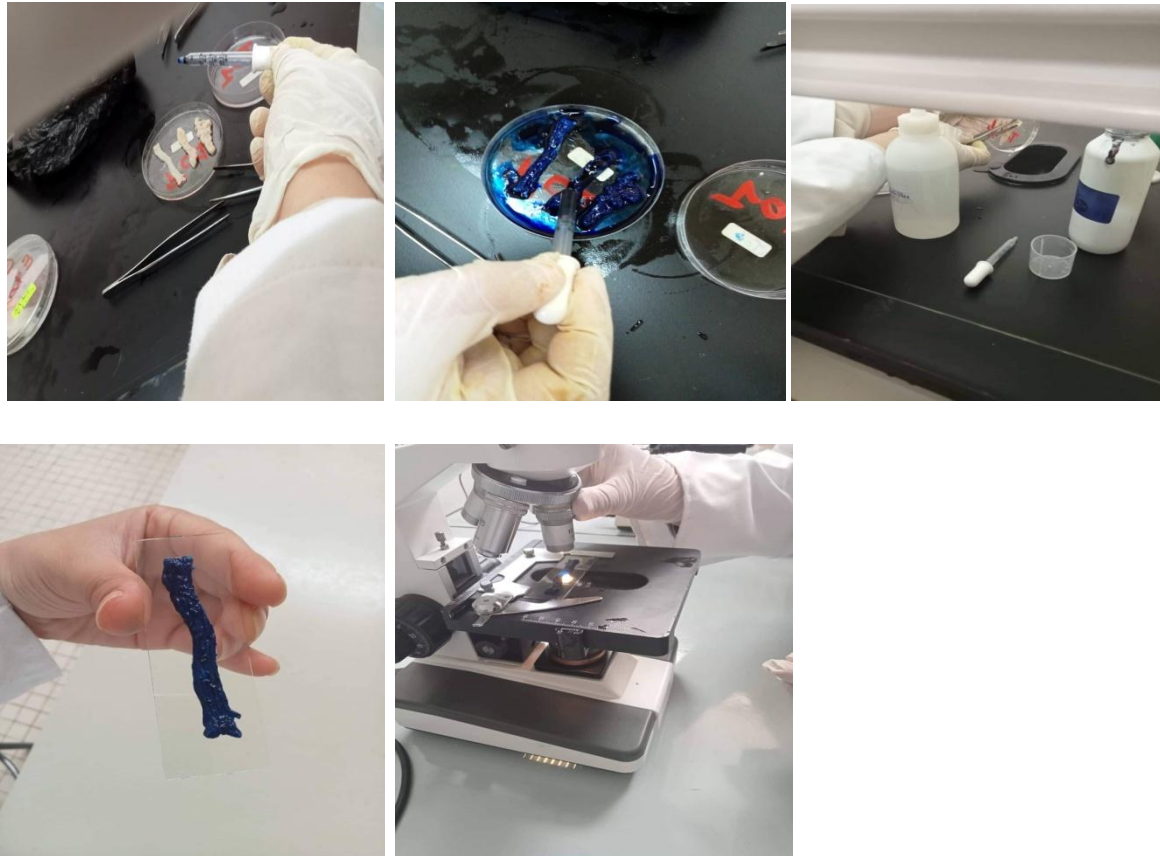


Figure 12: Coloration des fragments du colon et l'observation microscopique

2.5 Critères de sélection des FCA par rapport aux cryptes normales

Les FCA peuvent présenter différentes caractéristiques. Ils sont composés d'une ou plusieurs cryptes regroupées en foyer. Ils ont généralement une coloration plus foncée, une paroi plus épaisse, une taille 2 à 3 fois supérieure aux cryptes

Environnantes normales, une forme allongée (lumière des cryptes dilatée parfois tortueuse), une structure surélevée par rapport au reste des cryptes. On décide de classer des cryptes comme FCA si elles possèdent au moins deux critères parmi les trois principaux suivants : une coloration plus foncée, une structure surélevée et une ouverture allongée.

Résultats

1 Effets de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* et du carcinogène sur l'évolution du poids et le gain du poids corporels, ainsi que sur le poids du colon chez les rats témoins et traités

a) La croissance corporelle

Le poids corporel n'a pas été affecté par les deux injections intrapéritonéales consécutives de DMH par rapport aux témoins. Par ailleurs, l'administration orale (jour par jour) de l'extrait de LS aux doses de (200 et 400) mg/kg pendant 06 semaines n'ont pas modifié le poids corporel par rapport aux groupes témoins (Tableau04)

Tableau 04: Variations de poids corporel et du gain de poids chez les différents groupes expérimentaux

	Témoin	DMH	DMH+LS D1 200mg/kg	DMH+LS D2 400mg/kg
Poids initial(g)	185,3±21,75	175,5±17,71	172,3±11,95	170,3±5,68
Poids final (g)	197±15,99	202,8±19,45 NS	198,8±12,28 NS	187,5±12,71 NS
Gain de poids (g)	11,70 NS	27,30 NS	26 ,50 NS	17,20 NS

NS ($P > 0.05$) : Pas de différences significatives entre les différents groupes de traitement.

P : Seuil de signification.

b) Le poids du colon

Les résultats démontrent une augmentation significative du poids des colons chez le lot traité par le carcinogène en comparaison au lot témoin, En revanche, on constate une diminution significative chez les lots traités par (LS 200mg/kg et 400mg/kg) respectivement en comparaison au groupe traité par le DMH seul.

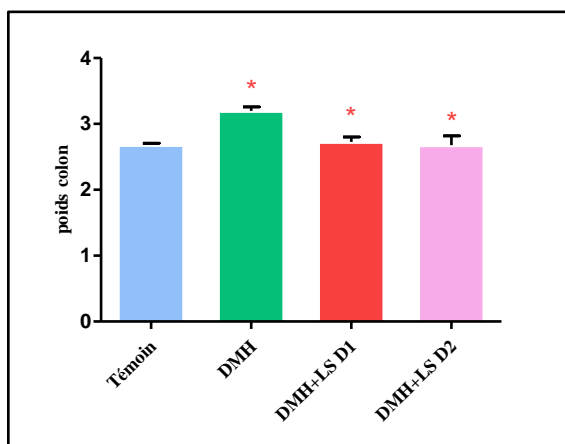


Figure 13 : Effet du carcinogène et de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur le poids (g) des colons des différents groupes expérimentaux.

* ($P \leq 0.05$) : Différences significatives entre les différents groupes de traitement.

P : Seuil de signification.

2 Effet du DMH et de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur le nombre total des FCA

L'effet inhibiteur sur la croissance et le développement du nombre total de FCA colique induit par le DMH est représenté par la **Figure (14)**. Tous les rats des 3 lots expérimentaux traités par le carcinogène ont développé des lésions précancéreuses de type FCA. De plus, le nombre total de ces lésions est significativement plus faible dans le groupe (**DMH+ LS400 mg/kg**), que dans le groupe (**DMH+ LS 200mg/kg**).

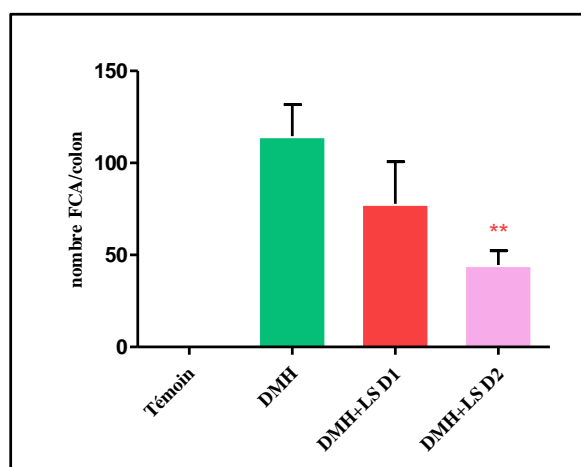


Figure 14: Effet du DMH et de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur le nombre total des foyers de cryptes aberrantes.

** ($P \leq 0.01$) : comparaison avec le lot DMH.

3 Effet du carcinogène et de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur le nombre de cryptes aberrantes/ foyer

Les résultats présentés sur la **figure (15)**, révèlent que notre extrait a réduit le nombre de cryptes par foyer, nos résultats montrent clairement que le traitement des rats par les doses (200mg/kg et 400 mg/kg) a diminué significativement la multiplicité des foyers à 2 cryptes.

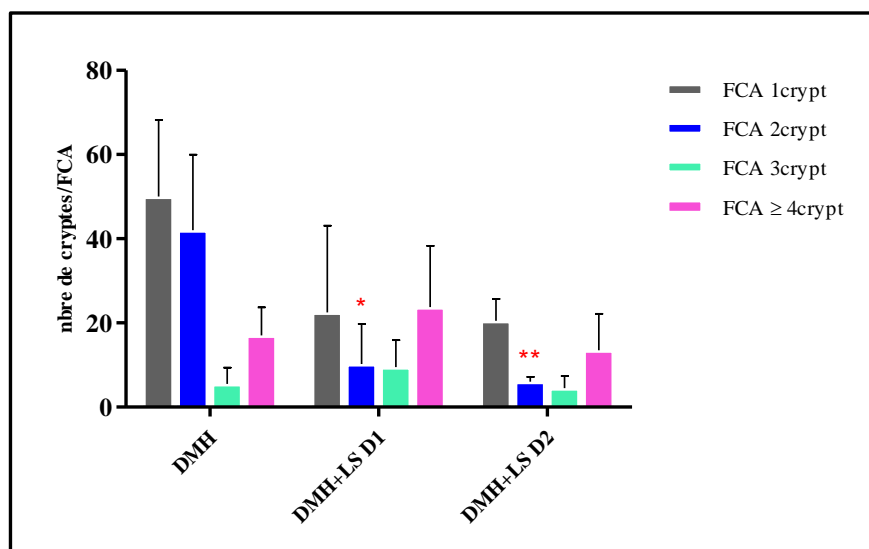


Figure 15: Effet de l'extrait de *Lepidium sativum* sur la multiplicité des FCA induits par le DMH chez les rats.

** ($P \leq 0.01$) : Différence hautement significative en comparaison avec le lot DMH.

* ($P \leq 0.05$) : Différence significative en comparaison avec le lot DMH.

4 Effet du carcinogène sur la muqueuse colique

Après coloration des colons et observation sous microscope optique des muqueuses coliques, nous avons constaté que les rats témoins présentent une muqueuse colique avec des cryptes normales sans altérations, contrairement aux rats traités avec le DMH seul ou DMH supplémenté à l'extrait aqueux de graines de cresson, qui ont présenté des lésions précancéreuses liées au développement des FCA au niveau de leurs muqueuses coliques.

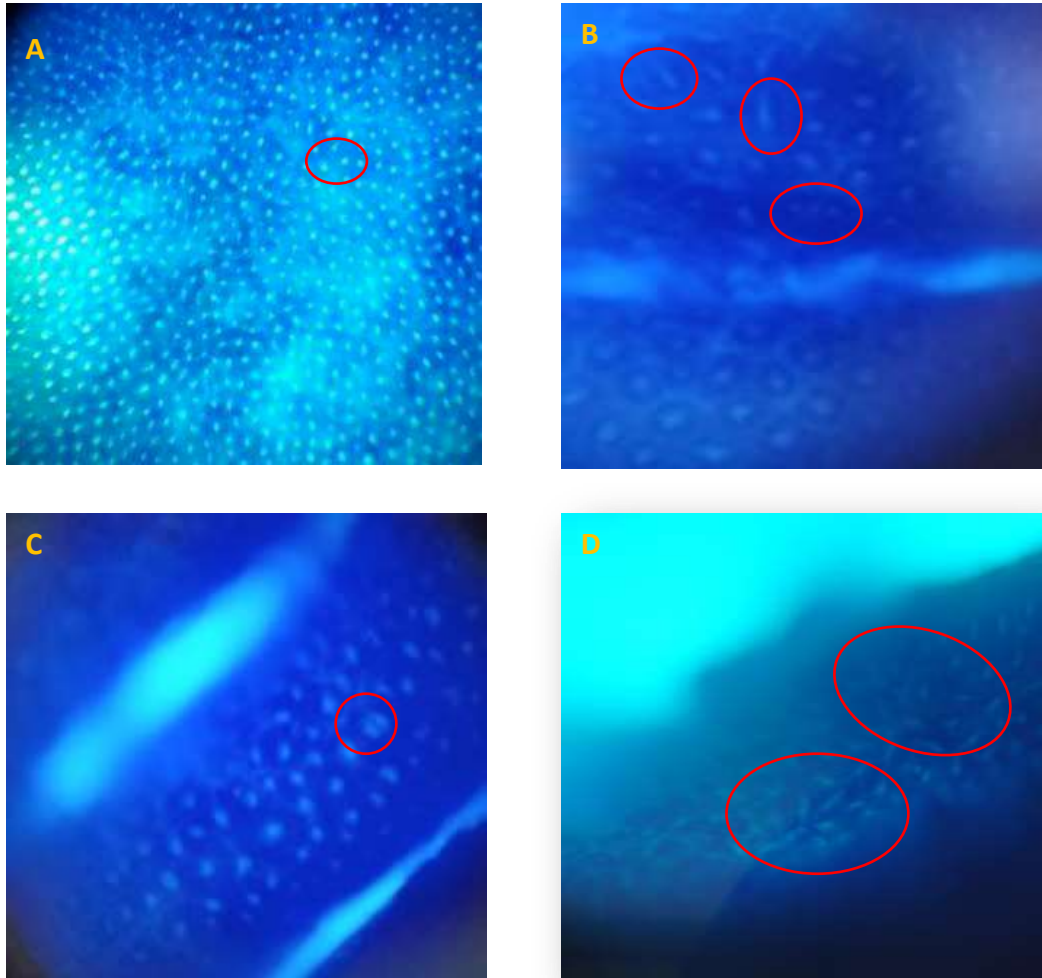


Figure 16 : Vue microscopique des muqueuses coliques des rats témoins et rats présentant des lésions précancéreuses, colorés par le bleu de méthylène (Gx10).

- (A) : Cryptes normale de rat témoin.
 - (B) : cryptes aberrantes, foyer à 3 cryptes aberrantes
 - (C) : foyers à 2 cryptes aberrantes.
 - (D) : FCA multi cryptique
- } Muqueuses de rats traités par le DMH

Discussion

Discussion

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

En effet, la capacité de l'extrait à induire l'apoptose et la nécrose dans la lignée cellulaire du cancer du sein humain a été approuvé (**Mahassni et Al-Reemi, 2013**).

Plusieurs études ont montré que le DMH induit spécifiquement un cancer du côlon chez le rat, similaire au cancer du côlon humain (**Roscilli et al., 2013**) (**Reynoso-Camacho et al., 2015**).

C'est un carcinogène qui induit les étapes d'initiation et de promotion de la cancérogenèse colorectale produisant des lésions tumorales colorectales (**Martina et Anton, 2005**).

Ces lésions spécifiques morphologiquement identifiables de la cancérogenèse colique, sont les foyers aberrants de cryptes (FCA). Ils ont d'abord été identifiés dans le côlon de souris traitées avec un cancérogène par l'examen au microscope optique de la surface de la muqueuse du côlon qui avait été colorée au bleu de méthylène (**Bird, 1987**).

Ces lésions apparaissent dans les deux semaines suivant l'injection du cancérogène sous forme de cryptes uniques qui se développent par ramification ou multiplication des cryptes. L'analyse histologique séquentielle de FCA a révélé qu'avec le temps, le nombre de FCA avec une multiplicité croissante de cryptes augmente et qu'un nombre plus élevé de FCA présentent une dysplasie (**Bird et Good, 2000 ; Rodrigues et al., 2002**).

D'après nos résultats, l'évolution de la croissance corporelle et du gain de poids ne montrent aucune différence significative entre les différents groupes de traitements, en effet, tous les rats ont suivi une croissance physiologique normale sans aucune perte de poids. Ceci est en accord avec l'étude de Datta et ses collaborateurs en 2011, qui ont montré que l'administration de la poudre de graines de cresson à des rats dans leur régime alimentaire n'entraîne aucune modification du poids corporel, du poids des organes ou des paramètres hématologiques.

De plus, l'injection intrapéritonéale du carcinogène a induit l'apparition de foyers de cryptes aberrants (FCA) après 6 semaines de traitement, en revanche, la supplémentation à l'extrait aqueux de LS au rats a pu atténuée significativement le nombre total de FCA ainsi que le nombre de cryptes par FCA, cette atténuation est plus prononcée par la dose 400mg/kg ou la diminution de la multiplicité à 2 cryptes est hautement significative. Ceci prouve que cette plante possède les effets chimiopréventifs contre le développement et la prolifération de cancer (**Diwakara et al., 2008** , **Pledgie-Tracy et al., 2007**, **Shao et al., 1995**).

De même, l'étude de **Kassie, 2002**, sur les effets chimioprotecteurs des graines de cresson contre les lésions génotoxiques et préneoplasiques coliques induites par le quinoline chez le rat, indique que le jus de cresson a réduit significativement le nombre total et la multiplicité des FCA. Ceci a été expliqué par le fait que le jus de cresson stimule une enzyme hépatique qui joue un rôle clé dans la réduction des lésions génotoxiques et préneoplasiques au niveau du colon.

Par ailleurs, *Lepidium sativum* (LS) a différentes propriétés médicales, cependant, selon nos connaissances, l'effet anticancéreux évident du LS est rapporté au cancer du sein uniquement (**Mahassni et Al-Reemi, 2013**). Les feuilles et les graines de LS, comme la plupart des plantes vertes, contiennent plusieurs composants biologiques dont l'azote, composés phénoliques (acide gallique), flavonoïdes (quercétine), tocophérol, terpénoïdes et quelques autres métabolites endogènes, riches activité antioxydants (**Kumar et al., 2014** ; **Selek et al., 2018**).

Conclusion

Conclusion

Cette recherche a été préparée pour explorer et analyser l'effet de l'extrait aqueux de graines de cresson alénois sur sa capacité à prévenir la formation et la progression des lésions pré-néoplasiques chez des rats traités par le DMH.

Les résultats obtenus nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- L'injection intra péritonéale de DMH à raison de 35 mg/kg :
 - n'a pas affecté la prise de poids des Rats.
 - provoque l'apparition des lésions précancéreuses de types FCA observés en microscopie optique, après coloration au Bleu de méthylène.
- Le gavage des rats par l'extrait aqueux de la plante à raison de **(200mg/kg et 400mg/kg)** semble diminuer le nombre des FCA, la multiplicité des cryptes par FCA à un stade précoce de la carcinogénèse colique.
- La dose **(400mg/kg)** a un effet efficace sur la diminution du nombre de FCA par rapport à la dose **(200mg/kg)**.

Il serait intéressant d'approfondir l'étude d'autres paramètres comme l'activité antiinflammatoire et antioxydante de l'extrait, le stress oxydatif, en incluant l'analyse des enzymes (le superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et les peroxyredoxines, glutathion, catalase, et MDA).

Références

Références

- ✓ **Abid, L. (2016).** Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie.
- ✓ **Agarwal S S. a. N. (2011).** Nourishing and healing prowess of garden cress (*Lepidium sativum* Linn)A Review,» Indian journal of natural products and resources, pp. 292-297, 2011.
- ✓ **Agrawal N.S. (2012).**«Pharmacognostical study of lepidium sativum,» vol. IV, 22 1.2 2012.
- ✓ **Ahmed A.A., El-Moghazy S.A., El-Shanawany M.A., Abdel-Ghani H.F., Karchesy J., Sturtz G., Dalley K., Pare P.W. J. (2004).** Nat. Prod, 67, 1705–1710.
Antiproliferative activity against human tumor cell lines and toxicity test on Mediterranean dietary plants
- ✓ **Arnold M., Monica S.S., Mathieu L., Isabelle S., Ahmedin J., Freddie B. (2016).** Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality.1 p.
- ✓ **Arnold M., Monica S.S., Mathieu L., Isabelle S., Ahmedin J., Freddie B. (2016).**
- ✓ **Aschele C., F Bergamo.,S Lonardi. (2009).** Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer. Cancer Treat Rev 35:509-516.
- ✓ **Aschele C., F Bergamo.,S Lonardi. (2009).** Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer. Cancer Treat Rev 35:509-516.
- ✓ **B.T Diwakara., P.K Duttaa., B.R Lokeshb., K.A Naidu. (2008).**Bio-availability and metabolism of n-3 fatty acid rich garden cress (*Lepidium sativum*) seed oil in albino rats Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 78 (2008), pp. 123-130.
- ✓ **Baba Aissa F.(2011)** ."Encyclopédie des plantes utiles, flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident." Ed Elmaarifa, Algérie. p: 124-125.
- ✓ **Belkhir S., Koubaa A. (2013).** "Seasonal effect on the chemical composition of the leaves of *Stipa tenacissima* L. and implications for pulp properties." Industrial crops and products 44: 56-61.
- ✓ **Bellesoeur A., Cable L., Hutt E., Moustarhfir M. (2016).** Cancérologie . France . 171p.
- ✓ **BENBEKHTI ABDREBBI Samira ., MEGUENNI Kaouel . (2020).** Survie sur 05 ans des Cancers Colorectaux dans la Wilaya de Tlemcen. ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES. VOL 2. SUPPLÉMENT (3) S28-S37.
- ✓ **Bernstein C.N., Blanchard J.F., Kliever E., Wajda A. (2001).** Cancerrisk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer.Feb 15;91(4):854-62.
- ✓ **Bird R.P. (1987).** Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. Cancer Lett ,37:147-51.

-
- ✓ **Bird R.P., Good C.K., (2000)** .The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Toxicology Letters* ,112: 395-402.
 - ✓ **BOUREGBA Sarra et BOULENOUAR Fatima Zohra. (2015)**. Cancer du colon. Thèse de Doctorat : Médecine. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen,112p.
 - ✓ **Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J., Int J. (2012)**. *Cancer*,10, 1002.
 - ✓ **BrayF., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. (2013)**. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 132 (5);1133-45.
 - ✓ **Bruce WR., Corpet DE. (1996)**. The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology: experimental tests using precursor lesions. *Eur J Cancer Prevent ; 5S2*: 41-7.
- Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 273 , pp. 9357-9360.
- ✓ **Chbani L., Hafid I., Erraho M., Mesbahi O., Nejari C., Amarti A. (2013)**. Epidemiological and pathological features of cancer in Fez Boulemane region, Morocco Eastern Mediterranean Health Journal, Vol. 19, N° 3.
 - ✓ **Chen C.F., M.Y Huang C.J., Huang C.H., Wu Y.S., Yeh H.L., Tsai C.J., Ma C.Y., Lu S.J., Chang M.J., Chen J.Y., Wang. (2012)**. A observational study of the efficacy and safety of capecitabine versus bolus infusional 5-fluorouracil in pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 27:727- 736.
 - ✓ **Chenafa.(2016)**. Anatomie du colon. Service d’anatomie normale CHU Oran. (10) : 2.
 - ✓ **Cheng L., Lai M.D. (2003)**. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* , 9: 2642-9.
- Clinical Cancer Research*, 7 pp. 2041-2049.
- ✓ **Cook Z., Kirk S., Lawrenson S., Sandford S. (2005)**. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. *Proc Nutr Soc.* Aug;64(3):313–7.
 - ✓ **Daly_Schweitzer N., Cabarrot E., Guimbaud R ., Moyal E. (2003)**. *Cancérologie clinique*. Belgique . deuxième édition.121p.
 - ✓ **Daniel E. E., Thomas J., Ramnarain M., Bowes T. J., and Jury J. (2001)**. Do gap junctions couple interstitial cells of Cajal pacing and neurotransmission to gastrointestinal smooth muscle? *Neurogastroenterol Motil* 13: 297-307.
 - ✓ **Daniel E. E., Thomas J., Ramnarain M., Bowes T.J., Jury J. (2002)**. Do gap junctions couple interstitial cells of Cajal pacing and neurotransmission to gastrointestinal smooth muscle *Neurogastroenterol Motil* .13: 297-307.

-
- ✓ **Datta P.K., Diwakar B.K., Viswanatha S., Murthy K.N., Naidu K.A. (2011).** Safety evaluation studies on Garden cress (*Lepidium sativum* L.) seeds in Wistar rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products* ; 4(1):37-42.
 - ✓ **Datta P.K., Diwakar BK., Viswanatha S., Murthy KN., Naidu. (2011).** Des études
 - ✓ **Davies R.J., Miller R., Coleman N. (2005).** Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature Reviews Cancer* 5(3) :199-209.
 - ✓ **DE GRAMONT A et al. (2015).** Le cancer colorectal en questions. 3^{ème} éd. Paris : Fondation A.R.C.A.D, 150 p.
 - ✓ **Dekker E., TanisP. J., Vleugels J., Kasi P. M., Wallace M. B. (2019).** Colorectal cancer. *Lancet* (London, England), 394(10207), 1467- 1480.
 - d'évaluation de sécurité KA Garden cress (*Lepidium sativum* L) des graines chez le
 - ✓ **Eddoaks M., Maghrani M., Zeggwagh NA., Michel JB. (2005).** Study of the hypoglycemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* ,97 : 391-395.292-298.
 - ✓ **Elaine N.,Marieb. (2008).** biologie humaine. p: 505.
 - ✓ **EL-HAOUARI, Mahmoud. (2010).** Evaluation de la technique comportant la résection totale de mésorectum (TME) dans le traitement chirurgical du cancer du rectum. Thèse Doctorat : Sciences médicales. Blida : Université Saad Dahlab Blida,224p.
 - ✓ **F Conforti., G Ioele., G A Statti., M Marrelli., G Ragno., F Menichini. (2008).**
 - ✓ **Falana W., Nofall H., Nakhleh. (2014).** Un article de synthèse *Lepidium Sativum* (cresson alénois)1.Pharm-D Program, College of Nursing, Pharmacy And Health Professions .Birzeit University.Soumis : 10 mai 2014.
 - ✓ **Fearon E.R., Vogelstein B. A. (1990).** Genetic model for colorectal tumorigenesis *Cell* , 61 : 759-767
 - ✓ **Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkjn D.M. (2010).** Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. IARC Cancer Base N°10.
 - Food and Chemical Toxicology, 46 pp. 3325-3332.
 - ✓ **Friedel G. (1904).** Étude sur les groupements cristallins, Société de l'Imprimerie Théolier.
 - ✓ **Furness J.B., Costa M. (1987).** The enteric nervous system. *Edinburgh: Churchill Livingston.*
 - ✓ **Giuliano A.E., D.M Kirgan., J.M Guenther., D.L Morton. (1994).** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-398; discussion 398- 401.
 - ✓ **Häfner M.F., J Debus. (2016).** Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visc Med* 32:172-177.

- ✓ **Hanhan D., Weinberg R.A. (2000).** The hallmarks cell ,100:57-70.
- ✓ **Heath., Lowe., Stevens., Young. (2006) .Atlas d'histologie fonctionnelle de weater.p :263.**
- ✓ **Hess V., Winterhalder R., von Moos L., Widmer P., Stocker M., Jermann R., Herrmann ., D Koeberle. (2016).** Capecitabine and Oxaliplatin Prior and Concurrent to Preoperative Pelvic Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Outcome. Clin Colorectal Cancer.
- ✓ **Hofheinz R.D., F Wenz S., Post A., Matzdorff S. Laechelt J.T., Hartmann L., Müller H., Link M., Moehler E., Kettner E. Fritz U., Hieber H.W., Lindemann M., Grunewald S., Kremers C., Constantin M., Hipp G., Hartung D., Gencer P., Kienle I., Burkholder A., Hochhaus. (2012).** Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 13:579-588.
- ✓ **Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Garshell J., Neyman N., Altekruse S.F., Kosary C.L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Cho H., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A (eds). (2010).** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- ✓ <https://images.app.goo.gl/zxac9AfrNWVN84Fa9>.
- ✓ **Hussien N, A., Alsulami, G A. (2012).** Anticancer Potential of *Lepidium Sativum* Seeds Aqueous Extract on the Azoxymethane/ Dextran Sulfate Sodium-Induced Colon Cancer *In vivo*. *Current Nutraceuticals*, (2), 78-88.
- ✓ **Jalilian M., S Davis M., Mohebbi B., Sugamaram I.W., Porter S. Bell S.K., Warriar R. Wale. (2016).** Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. J Gastrointest Oncol 7:603-608.
- ✓ **Jansen P. (2007).** PROTA Network Office Europe, Wageningen University, P.O. Box 341, 6700 AH Wageningen, Netherlands.
- ✓ **Jasperson K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. (2010).** Hereditaryand familial colon cancer. Gastroenterology,138(6):2044-58.
- ✓ **Kadam P V., Yadav K N., RakeshA S., Shivatare., Nupura S.,Narappanawar., Pande A S., Patil M J. (2012).**
- ✓ **Karp G. (1998).**, Biologie cellulaire et moléculaire.Ed.De Boeck université,Belgique. 773 p.

- ✓ **Kassie Fekadu. (2002).** Chemoprotective effects of garden cress (*Lepidium sativum*) and its constituents towards quinoline induced genotoxic effects and colonic preneoplastic lesions. *Carcinogenesis*,(23) ; pp. 1155-116.
- ✓ **Kloos, (1976).** preliminary studies of Medicinal plants and plant products in Ethiopian markers. *Journal of Ethiopian Pharmaceutical Association* ,2 :18-28 .
- ✓ **Kloos, (1976).** preliminary studies of Medicinal plants and plant products in Ethiopian markers. *Journal of Ethiopian Pharmaceutical Association* ,2 :18-28 .
- ✓ **LACARELLE Bruno. (2019).** Évaluation oncogériatrique: optimisation de la prise en charge du cancer colorectal du patient âgé. thèse de doctorat : pharmacie.Marseille:Université d'Aix-Marseille,2019,12p
- ✓ **Lynch H.T., Smyrk T. (1996).** (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer(Lynch syndrome). An updated review. *Cancer*, 15;78(6):1149-67
- ✓ **M Hudaib., M Mohammad., Y Bustanji., R Tayyem., M Yousef., M Abuirjeie., T Aburja i.(2008).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib nature reserve and surrounding area .*Journal of Ethnopharmacology*, 120 (2008), pp. 63-71.
- ✓ **MALLEM Djamel. (2010).** Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique. Thèse doctorat : Sciences Médicales. Batna : Université de Batna EL Hadj Lakhdar,239p.
- ✓ **Martina P., Anton C. (2005).** Les tumeurs colorectales induites par la diméthylhydrazine chez le rat. Institut de pathologie, Centre d'expérimentation médicale, Faculté de médecine, Université de Ljubljana, Slovénie. 39(1): 61-70.
- ✓ **Martina P.Anton C. (2005) .**Les tumeurs colorectales induites par la diméthylhydrazine chez le rat. Institut de pathologie, Centre d'expérimentation médicale, Faculté de médecine, Université de Ljubljana, Slovénie. 39(1): 61-70
- ✓ **Michalczyk D., Drozdowicz A., Pintscher S., Plonka P.M. (2011).** Mycetozoal bloom in a hydroponic culture of garden cress (*Lepidium sativum* L.). *International Journal of Food Microbiology*, 145(1) : 336-341.
- ✓ **Missaoui N., Jaidaine L., Abdelkader A.B., Trabelsi A., Mokni M. (2011).** Colorectal cancer in Central Tunisia: increasing incidence trends over a 15-year period. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev*, 12:1073-6.
- ✓ **Morois S., Boutron-Ruault M. C. (2012).** Nutrition et cancer colorectal. *Cancéro digest*, 4 (3), 109-117.
- ✓ **Nagesh V.G.S.** «Ethnopharmacology of *Lepidium Sativum*,» *Journal of Phytotherapy*.

- ✓ **Neutra M.R., Padykula H.A. (1984).** The gastrointestinal tract. In: Modern concepts of gastrointestinal histology, edited by Weiss L. New York. Amsterdam. Oxford, p : 658-706.
- ✓ **Olsson C., Holmgren S. (2001).** The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 128: 481-503.
- ✓ **Parent J.C. (1994).** Le système digestif. In: Principes d'anatomie et de physiologie. Part 4: Le maintien de l'homéostasie, edited by Tortora G.J., and Grabowski S.R. CEC Collégial et universitaire. Canada, p : 814-873.
- ✓ **Paris C.,Thaon I., Hérin F., Clin B., Lacourt A., Luc A., Coureau G., Brochard P., Chamming's S, Gislard A, Galan P., Hercberg S., Wild P., Pairon J.C., Andujar P. (2017).** Occupational Asbestos Exposure and Incidence of Colon and Rectal Cancers in French Men: The Asbestos-Related Diseases Cohort (ARDCo-Nut). *Environ Health Perspect.*Mar;125(3):409-415.
- ✓ **Powell S.M., Petersen G.M., Krush A.J., Booker S., Jen J., Giardiello F.M., Hamilton S.R., Vogelstein B., Kinzler K.W. (1993).** Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 329(27): 1982-1987.
- ✓ **R.U Jänicke., M.L Sprengart., M.R Wati., A.G Porter.(1998).** rat Wistar. *Int. App J.Res. Nat. Prod*, 4 37- 43.
- ✓ **Rates S.M.K. (2001).**"Plants as source of drugs." *Toxicon* 39(5): 603-613.
- ✓ **Raval N. (2016).** A comprehensive review of lepidium sativum linn, a Traditional medicinal plant. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (5) : 1593-1601.
- ✓ **Raval N., (2016).** A comprehensive review of lepidium sativum linn, a Traditional medicinal Plant. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (5) : 1593-1601.
- ✓ **Raval N.D., Pandya T.N. (2012).** Pharmacognostic study of *Lepidium Sativum Linn.* *AYU.*32(1), 116-119.
- ✓ **Retornaz F., Seux V., Sourial N Braud A.C., Monette J, Bergman H, et al. (2007).** Comparison of the health and functional status between older inpatients with and without cancer admitted to a geriatric/internal medicine unit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Aug;62(8):917–22.
- ✓ **Reynoso-Camacho R., Martinez-Samayoa P., Ramos-Gomez M., Guzmán H., Salgado L. M. (2015).** Anticarcinogenic Effect of Corn Tortilla Against 1,2- Dimethylhydrazine (DMH)-Induced Colon Carcinogenesis in Sprague–Dawley Rats. *J. Med. Food* 70, 150127063146008.
- ✓ **Riboli E., Decloître F., Collet-Ribbing C. (1996).** Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. Paris: Lavoisiers Tec & Doc, 534.

-
- ✓ **Riboli E., Kaaks R., Estève J. (1996).** Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes & Control*, 7(1), 147-156.
 - ✓ **Rodrigues M.A., Silva L.A., Salvadori D.M., De Camargo J.L., Montenegro MR. (2002).** Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res*, 35: 351-5.
 - ✓ **Roscilli G., Marra E., Mori F., Di Napoli A., Mancini R., Serlupi-Crescenzi O., Virmani A., Aurisicchio L., Ciliberto G. (2013).** Carnitines slow down tumor development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. *J. Cell. Biochem.* (114): 1665–1673.
 - ✓ **Rougier P. (2004).** « Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter » *La Revue du praticien*, 54 : 133 – 142.
 - ✓ **Rougier P. (2004).** « Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter » *La Revue du praticien*, 54 : 133 – 142.
 - ✓ S.H Mahassni., R.M Al-Reemi. (2013). Apoptosis and necrosis of human breast cancer cells by an aqueous extract of garden cress (*Lepidium sativum*) seeds. *Saudi Journal of Biological Sciences*, (20), 131-139.
 - ✓ **Sawsan Hassan Mahassni., Ethar Rashad Khudaurdi. (2017).** The Effects of an Aqueous Extract of *Lepidium sativum* Seeds on Levels of Immune Cells and Body and Organs Weights in Mice. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 3(1): 27-32.
 - ✓ **SEDKAOUI, Cherifa. (2015).** Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Thèse de doctorat : Sciences médicales. Tizi-Ouzzou : Université Mouloud Mammeri de Tizi- Ouzzou, 201p.
 - ✓ **Selek S., Koyuncu I., Caglar H.G., Bektas I., Yilmaz M.A., Gonel A., Akyuz E. (2018).** The evaluation of antioxidant and anticancer effects of *Lepidium Sativum Subsp Spinescens L.* methanol extract on cancer cells. *Cell. Mol. Biol*, 64(3), 72-80.
 - ✓ **Shama I.Y., Shayma A.M., Salih S., Warda S., Abdelgadir. (2011).** In vitro Antimicrobial Assessment of *Lepidium sativum L.* Seeds Extracts. *Asian Journal of Medical Sciences*, 3(6), 261-266.
 - ✓ **Steinke V., Engel C., Büttner R., Schackert H.K., Schmiegel WH., Propping P. (2013).** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer(HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 110(3):32-8.
 - ✓ **Stevens A., Janes L. (1997).** *Histologie humaine*. France, De Boeck Supérieur, 47(6). p :371-376.
Three percent dietary fish oil concentrate increased efficacy of doxorubicin against MDA-MB 231

breast cancer xenografts

- ✓ **Umang P., Mukul K., Vaishali U., Ashok B . (2009).**Evaluation of Diuretic Activity of Aqueous and Methanol Extracts of *Lepidium sativum* Garden Cress (Cruciferae) in Rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (3) : 215-219.
- ✓ **Vander A.J., Sherman J.H., Luciane D.S. (1977).** *Physiologie humaine*. MC . Hill. Ed. M. 2^{ème} Ed. P: 378-380.
- ✓ **Viguiet J., Bourlier P., Karsenti D., De Calan I., Danquechin Dorval E. (2003).** « Cancer du côlon » *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068, 18 p.
- ✓ **W.E Hardman., C.P.R Avula., G Fernandes., I.L Cameron. (2001).**
- ✓ **Wadhwa S., Panwar M. S., Agrawal A., Saini N., Patidar L.N. (2012).** A Review On Pharmacognostical Study Of *Lepidium Sativum*. *Advance Research in Pharmaceuticals And Biologicals*, 2 (4) : 316-323.
- ✓ **WCRF A. (2007).** Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC.
- ✓ **West N.P., W Hohenberger K., Weber A., Perrakis P.J., Finan., P. Quirke. (2010).** Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 28:272-278.
- ✓ **Y. Shao., L Pardini R.S. (1995).** PardiniDietary menhaden oil enhances mitomycin antitumor activity toward human mammary carcinoma MX-1 *Lipids*, 30, pp. 1035-1045.
- ✓ **Yadav P.V., Rakesh K.N., Shivatare A.S., Nupura S., Narappanawar., Pande A S., Patil M J. (2012).** *Lepidium sativum* : An ethnobotany and phytopharmacological. *International Journal of Drug Formulation and Research*.(3).27-38.
- ✓ **Yalda H., Tulin O., Yalda R.S. (2021).** Evidence for health-promoting properties of *Lepidium sativum* L. : An updated comprehensive review . Review article.18p.
- ✓ **Yogesh chand Y., Srivastav DN., Seth AK., Vipin S., Balaraman R., Tejas KG. (2010).** In vivo antioxidant potential of *Lepidium sativum* L. seeds in albino rats using cisplatin induced nephrotoxicity. *Inter J Phytomed* 2 : 292-298.

Résumés

Résumé

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'activité chimiopréventive in vivo de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur la carcinogenèse du côlon induite par le DMH chez le rat.

Cette étude a été menée sur un groupe de 17 rats wister femelles, qui ont été répartis en 4 groupes : Un groupe témoins a reçu une injection intra péritonéale d'eau physiologique - Un deuxième groupe a reçu une fois par semaine une injection IP de 35 mg/kg du cancérigène DMH par pendant deux semaines. Quant au troisième et au quatrième groupe, ils ont reçu un traitement combiné de (DMH + 200 mg/kg) et (DMH + 400 mg/kg) d'extrait aqueux de *Lepidium sativum* pendant 6 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère augmentation de poids du côlon chez les rats qui ont subi les injections de DMH par rapport aux témoins, qui peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Contrairement aux rats traités par l'extrait aqueux de *lepidium sativum* (400 mg/kg) qui ont présentés une amélioration.

Nos résultats ont révélé aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait aqueux, ont développé des lésions précancéreuses, et que la majorité des FCA. De plus, le nombre total des FCA par côlon chez les rats traités par (400mg/kg et 200mg/kg) de *lepidium sativum*, est diminué par rapport aux rats traités par le DMH, ce qui montre clairement que l'administration de l'extrait aqueux a atténué la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 2 cryptes.

Ces résultats ont montré que *Lepidium sativum* joue un rôle protecteur contre la formation et le développement des lésions précancéreuses chez le rat.

Summary

This study was conducted to evaluate the *in vivo* anticancer activity of aqueous extract of *Lepidium sativum* on DMH-induced colon carcinogenesis in mice. This study was conducted on a group of 17 female wister rats, which were divided into 4 groups: A control group received an intraperitoneal injection of physiological saline - A second group received a dose of 35 mg/kg of the carcinogenic substance DMH by intraperitoneal injection for two weeks. As for the third and fourth groups, they received a combined treatment of (DMH+ 200 mg/kg) and (DMH+ 400 mg/kg) of aqueous extract of *Lepidium sativum* for 6 weeks. The results obtained showed a slight increase in the weight of the colon in the rats which underwent the injections of DMH compared to the controls, which may be due to the presence of precancerous lesions which testify to the existence of inflammation in the colonic tract. Unlike the rats treated with the aqueous extract of *lepidium sativum* (400 mg/kg) which showed an improvement.

Our results also revealed that all the rats treated with DMH alone, or DMH combined with the aqueous extract, developed precancerous lesions. In addition, the total number of FCAs per colon in the rats treated with (400 mg kg and 200 mg kg) of *lepidium sativum* is reduced compared to the rats treated with DMH, which clearly shows that the administration of the aqueous extract attenuated the multiplicity of precancerous lesions, this appears in the reduction of FCA with 2 crypts. These results showed that *Lepidium sativum* has a protective role against the formation and development of pre-neoplastic lesions in rats.

الملخص

أجريت هذه الدراسة لتقييم النشاط المضاد للسرطان في الجسم الحي للمستخلص المائي من *Lepidium sativum* على تسرطن القولون الناجم عن DMH في الفئران. أجريت هذه الدراسة على مجموعة مكونة من 17 أنثى من الجرذان، تم تقسيمها إلى 4 مجموعات: تلقت المجموعة الضابطة حقنة داخل الصفاق من محلول ملحي فسيولوجي - تلقت المجموعة الثانية جرعة مقدارها 35 ملغ / كلغ من المادة المسرطنة DMH عن طريق الحقن داخل الصفاق. لأسبوعين. أما المجموعتان الثالثة والرابعة فقد تلقوا معاملة مشتركة من (DMH + 200 ملغ / كلغ) و (DMH + 400 ملغ / كلغ) من المستخلص المائي من *Lepidium sativum* لمدة 6 أسابيع. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة طفيفة في وزن القولون في الفئران التي خضعت لحقن DMH مقارنة بالضوابط. والتي قد تكون بسبب وجود آفات سرطانية تشهد على وجود التهاب في القولون. على عكس الفئران التي عولجت بالمستخلص المائي من *lepidium sativum* (400ملغ/كلغ) والتي أظهرت تحسناً. كشفت نتائجنا أيضاً أن جميع الفئران التي عولجت بـ DMH وحده، أو DMH جنباً إلى جنب مع المستخلص المائي، طورت آفات سرطانية. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليل العدد الإجمالي لـ FCAs لكل القولون في الفئران المعالجة بـ (400 ملغ / كلغ و 200 ملغ / كلغ) من *lepidium sativum* مقارنة بالفئران المعالجة بـ DMH، مما يدل بوضوح على أن إعطاء المستخلص المائي يخفف من التعددية من الآفات السرطانية، يظهر هذا في الحد من FCA مع 2 خبايا. أظهرت هذه النتائج أن *Lepidium sativum* له دور وقائي ضد تكوين وتطور آفات ما قبل الورم في الفئران.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Makhloufi manel

Bouredrouda hadjer

Leknouche imane

Exploration de l'effet anticancéreux de l'extrait aqueux de la plante *Lepidium sativum* sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'activité chimiopréventive in vivo de l'extrait aqueux de *Lepidium sativum* sur la carcinogénèse du côlon induite par le DMH chez le rat.

Cette étude a été menée sur un groupe de 17 rats wister femelles, qui ont été répartis en 4 groupes : Un groupe témoins a reçu une injection intra péritonéale d'eau physiologique - Un deuxième groupe a reçu une fois par semaine une injection IP de 35 mg/kg du cancérigène DMH par pendant deux semaines. Quant au troisième et au quatrième groupe, ils ont reçu un traitement combiné de (DMH + 200 mg/kg) et (DMH + 400 mg/kg) d'extrait aqueux de *Lepidium sativum* pendant 6 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère augmentation de poids du côlon chez les rats qui ont subi les injections de DMH par rapport aux témoins, qui peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Contrairement aux rats traités par l'extrait aqueux de *lepidium sativum* (400 mg/kg) qui ont présentés une amélioration.

Nos résultats ont révélés aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait aqueux, ont développé des lésions précancéreuses, et que la majorité des FCA. De plus, le nombre total des FCA par côlon chez les rats traités par (400mg/kg et 200mg/kg) de *lepidium sativum* est diminué par rapport aux rats traités par le DMH, ce qui montre clairement que l'administration de l'extrait aqueux a atténué la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 2 cryptes. Ces résultats ont montré que *Lepidium sativum* joue un rôle protecteur contre la formation et le développement des lésions précancéreuses chez le rat.

Mots-clets, cancer colique, *Lepidium sativum*, DMH .

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biochemie ,12 ,15, l'animalerie (Université Frères Mentouri,Constantine 1).

Encadreur : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. ARIBI Boutheyna (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).