**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**


**Université Salah Boubnider Constantine 3**

**Faculté de Médecine**

**Département de Pharmacie**


**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Thème :**

# Effet protecteur de l'extrait de mollusque terrestre *Helix aspersa* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite par les antituberculeux chez le rat.


**Réalisé par :**

**Boulala Amani**

**Boulkroune Randa Achouak**

**Encadré par :**

**Dr.Mebirouk Romeila**


**Membres de jury :**

**Présidente : Dr Aidouni Hachemi Zoubida**

**Examinateur : Pr Gueroui Mehdi**

**Année universitaire : 2024-2025**

**Table des matières**

**Liste des tableaux** ..... i

**Liste des figures** ..... ii

**Résumé** ..... iv

**Introduction** ..... 1

**Synthèse bibliographique** ..... 3

**Chapitre 1 : Les antituberculeux** ..... 4

1.1 Introduction ..... 5

1.2 Physiopathologie de la tuberculose ..... 5

1.3 Agent pathogène (*Mycobacterium tuberculosis*) ..... 6

1.4 Manifestations cliniques de la maladie ..... 7

1.5 Mode de transmission ..... 7

1.6 Épidémiologie ..... 7

1.7 La découverte des traitements de la tuberculose ..... 7

1.8 Classification des antituberculeux et leurs mécanismes d'action ..... 8

1.8.1 Les antituberculeux de 1ère ligne ..... 8

1.8.2 Les antituberculeux de seconde ligne ..... 9

1.8.3 Nouvelles cibles et molécules en développement ..... 10

1.9 Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique des antituberculeux ..... 10

1.10 Les facteurs influençant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ..... 11

1.11 Effets secondaires et toxicité des antituberculeux ..... 12

**Chapitre 2: L'hépatotoxicité** ..... 14

2.1 Introduction ..... 15

2.2 Anatomie et physiologie du foie ..... 15

2.2.1 Anatomie du foie ..... 15

2.2.2 Physiologie du foie ..... 17

2.3 L'hépatotoxicité ..... 17
2.3.1 Types de toxicité hépatique médicamenteuse ..... 18
2.3.2 Causes et facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuse ..... 18
2.4 Mécanismes moléculaires principaux des antituberculeux ..... 18
2.5 Manifestations cliniques et biologiques de l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux ..... 20
2.5.1 Manifestations cliniques ..... 20
2.5.2 Manifestations biologiques ..... 20
2.6 Diagnostic de l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux ..... 20
2.7 Conduite à tenir en cas de toxicité hépatique ..... 21
**Chapitre 3 : La néphrotoxicité ..... 22**
3.1 Introduction ..... 23
3.2 Le rein ..... 23
3.2.1 Description morphologique du rein ..... 23
3.2.2 Etude microscopique du rein ..... 24
3.2.3 Le néphron ..... 24
3.2.4 Pathologie du rein et de l'appareil urinaire ..... 25
3.3 La néphrotoxicité ..... 27
3.3.1 Contexte clinique de la néphrotoxicité ..... 27
3.3.2 Physiopathologie de la néphrotoxicité induite par les antituberculeux ..... 28
3.4 Prévention de la néphrotoxicité ..... 33
**Chapitre 4 : Le mollusque *Helix aspersa* ..... 34**
4.1 Introduction ..... 35
4.2 Classification ..... 35
4.3 Description morphologique et anatomique d'*Helix aspersa* ..... 35
4.3.1 Morphologie externe ..... 35
4.3.2 Anatomie interne ..... 37

4.4 Composants bioactifs ..... 38
4.4.1 Vitamines ..... 38
4.4.2 Collagène ..... 39
4.4.3 Glycoprotéines ..... 39
4.4.4 Mucopolysaccharides ..... 39
4.4.5 Acides gras insaturés ..... 39
4.4.6 Minéraux ..... 39
4.4.7 Composés phénoliques et flavonoïdes ..... 40
4.5 Activités biologiques ..... 40
4.5.1 Activité antioxydante ..... 40
4.5.2 Propriétés anti-inflammatoires ..... 40
4.5.3 Activité anticancéreuse ..... 40
4.5.4 Activité antibactérienne ..... 40
4.5.5 Activité antifongique ..... 41
4.6 Applications pharmaceutiques d'*Helix aspersa* ..... 41
4.7 Effets secondaires et précautions ..... 41
**Partie expérimentale ..... 43**
1. Préparation de l'extrait hydroalcoolique et évaluation de son activité antioxydante *in vitro* ..... 44
1.1 Préparation de l'extrait hydroalcoolique du gastéropode *Helix aspersa* ..... 44
1.1.1 Matériel biologique : l'escargot *Helix aspersa* ..... 44
1.1.2 Préparation de l'homogénat du pied d'*Helix aspersa* ..... 44
1.1.3 Préparation de l'extrait hydroalcoolique (EH) ..... 44
2. Etude des activités biologiques de l'extrait hydroalcoolique *in vitro* ..... 51
2.1 Activité antioxydante *in vitro* ..... 51
2.1.1 Activité antioxydante déterminée par la méthode du piégeage du radical DPPH• ..... 51

2.1.2 Activité antioxydante déterminée par la méthode du piégeage du radical d'ABTS• ..... 52

2.1.3 Activité antiinflammatoire *in vitro* ..... 53

3. Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait hydroalcoolique contre l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite par des antituberculeux *in vivo* ..... 53

3.1 Matériels utilisés ..... 53

3.1.1 Matériel biologique ..... 53

3.1.2 Les antituberculeux ..... 54

3.2 Protocole expérimental ..... 54

3.2.1 Induction de l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité ..... 54

3.2.2 Répartition des groupes expérimentaux ..... 55

3.2.3 Sacrifice des animaux et prélèvement des organes ..... 55

3.2.4 Etude histopathologique des organes (foie/rein) ..... 58

3.3 Evaluation de l'effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur de l'EH *in vivo* ..... 58

3.3.1 Homogénéisation des organes ..... 58

3.3.2 Effet sur la peroxydation lipidique (dosage du MDA) ..... 59

3.3.3 Dosage du glutathion réduit ..... 60

**Résultats et discussion ..... 61**

**I. Résultats ..... 62**

1. Etude des activités biologiques de l'EH ..... 62

1.1 Activité antioxydante de l'extrait hydroalcoolique *in vitro* ..... 62

1.2 Activité anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait hydroalcoolique ..... 64

2. Effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur de l'extrait EH contre la toxicité induite par la RIF et INH ..... 66

2.1 Données générales des animaux : Poids corporel ..... 66

2.2 Poids des organes (foie et reins) ..... 67

2.3 Effets de l'extrait EH sur la peroxydation lipidique et le glutathion réduit *in vivo* 69

2.3.1 Effet sur le taux des protéines totales ..... 69

2.3.2 Effet sur la peroxydation lipidique (dosage du MDA) ..... 70

2.3.3 Effet sur le taux du glutathion réduit ..... 71

2.4 Effet de l'extrait EH sur l'histopathologie du foie et des reins induite par les antituberculeux ..... 72

**II. Discussion ..... 76**

**Conclusion et perspectives ..... 80**

**Annexes ..... 82**

**Références bibliographiques ..... 87**

**Résumé**

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique, et son traitement repose sur une polychimiothérapie prolongée associant l'isoniazide et la rifampicine. Bien que ces médicaments soient efficaces, ils sont souvent responsables d'effets indésirables sévères, en particulier au niveau hépatique et rénal, liés à un stress oxydatif important. Cette étude vise à évaluer le potentiel protecteur d'un extrait hydroalcoolique de *Helix aspersa* contre la toxicité induite par ces antituberculeux chez le rat.

Les animaux ont été répartis en plusieurs groupes et soumis à un traitement médicamenteux seul ou associé à l'extrait. Les paramètres évalués incluaient : l'activité antioxydante *in vitro* (tests DPPH et ABTS), l'activité anti-inflammatoire *in vitro*, les protéines totales, la peroxydation lipidique et le glutathion réduit *in vivo,* ainsi que l'analyse histopathologique du foie et des reins. Les résultats montrent que l'extrait de *Helix aspersa* possède une forte capacité antioxydante, exerce une activité anti-inflammatoire notable, chez les animaux traités par les antituberculeux, l'extrait réduit la peroxydation lipidique en réduisant le MDA, restaure les niveaux de GSH hépatique et rénale, et améliore l'architecture tissulaire hépatique et rénale.

Ces effets suggèrent que *Helix aspersa* possède un effet protecteur contre la toxicité induite par des antituberculeux et constitue une source prometteuse de composés bioactifs, pouvant être envisagée comme adjuvant pour limiter les effets secondaires de la polychimiothérapie antituberculeuse.

**Mots-clés :** Antituberculeux, Rifampicine, Isoniazide, *Helix aspersa,* extrait hydroalcoolique, hépatotoxicité, néphrotoxicité, stress oxydatif, activité antioxydante, activité anti-inflammatoire.

**Abstract**

Tuberculosis remains a major public health problem, and its treatment relies on prolonged polychemotherapy combining isoniazid and rifampicin. Although these drugs are effective, they are often associated with severe adverse effects, particularly hepatic and renal toxicity, which are linked to significant oxidative stress. This study aimed to evaluate the protective potential of a hydroalcoholic extract of *Helix aspersa* against drug-induced toxicity in rats. The animals were divided into several groups and subjected to either drug treatment alone or in combination with the extract. The evaluated parameters included: *in vitro* antioxidant activity (DPPH and ABTS assays), *in vitro* anti-inflammatory activity, total protein levels, the lipid peroxidation and reduced glutathione *in vivo*, as well as histopathological analysis of the liver and kidneys. The results showed that *Helix aspersa* extract exhibited strong antioxidant capacity and significant anti-inflammatory activity. In animals treated with antitubercular drugs, the extract reduced lipid peroxidation by lowering MDA levels, restored hepatic and renal GSH levels, and improved hepatic and renal tissue architecture. These findings suggest that *Helix aspersa* exerts a protective effect against antitubercular drug-induced toxicity and represents a promising source of bioactive compounds, potentially useful as an adjuvant to reduce the side effects of antitubercular polychemotherapy.

**Keywords:** Antituberculosis, Rifampicin, Isoniazid, *Helix aspersa*, hydroalcoholic extract, hepatotoxicity, nephrotoxicity, oxidative stress, antioxidant activity, anti-inflammatory activity.

**ملخص**

تظل السل مشكلة صحية عامة كبيرة، ويعتمد علاجه على علاج كيميائي متعدد المكونات لفترة طويلة يجمع بين الأيزونيازيد والريفامبيسين. على الرغم من فعالية هذه الأدوية، إلا أنها غالبًا ما تكون مسؤولة عن آثار جانبية شديدة، ضد خصوصًا في الكبد والكلى، ويرجع ذلك إلى إجهاد تأكسدي كبير. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الإمكانات الوقائية السمية الناجمة عن هذه الأدوية المضادة للسل عند الجرذان لمستخلص كحولي مائي من الحلزون

تم تقسيم الحيوانات إلى عدة مجموعات وتعرضت لعلاج دوائي منفرد أو مع المستخلص. شملت المعايير المقيمة: ، النشاط المضاد للالتهاب، مؤشرات الإجهاد التأكسدي في (ABTSو DPPH اختبارات) النشاط المضاد للأكسدة ، البروتينات الكلية، بالإضافة إلى التحليل النسيجي المجهري للكبد والكلى. أظهرت (GSH، MDA) الجسم الحي يمتلك قدرة مضادة للأكسدة قوية، ويمارس نشاطًا مضادًا للالتهابات ملحوظًا، وعند النتائج أن مستخلص الحلزون ، ويعيد MDA الحيوانات المعالجة بالأدوية المضادة للسل، يقلل المستخلص من تأكسد الدهون من خلال خفض مؤشر .في الكبد والكلى، ويحسن من البنية النسيجية للكبد والكلى GSH مستويات

يمتلك تأثيرًا وقائيًا ضد السمية الناجمة عن الأدوية المضادة للسل، *Helix aspersa* تشير هذه التأثيرات إلى أن ويشكل مصدرًا واعدًا للمركبات النشطة حيوياً، يمكن النظر إليه كمساعد للحد من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي متعدد .المكونات المضاد للسل

**الكلمات المفتاحية:**

مضاد حيوي ضد السل, ريفامبيسين, ايزونيازيد, هيليكس اسبرسا, مستخلص كحولي مائي, سميه كبدية, سميه كلويه,اجهاد اكسدي, نشاط مضاد اكسدة, نشاط مضاد التهاب.

**Présenté par** : Boulala Amani

Boulkroune Randa Achouak

**Encadré par** : Dr. Mebirouk Romeila

**Intitulé** : Effet protecteur de l'extrait de mollusque terrestre *Helix aspersa* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite par les antituberculeux chez le rat.

**Résumé** La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique, et son traitement repose sur une polychimiothérapie prolongée associant l'isoniazide et la rifampicine. Bien que ces médicaments soient efficaces, ils sont souvent responsables d'effets indésirables sévères, en particulier au niveau hépatique et rénal, liés à un stress oxydatif important. Cette étude vise à évaluer le potentiel protecteur d'un extrait hydroalcoolique de *Helix aspersa* contre la toxicité induite par ces antituberculeux chez le rat. Les animaux ont été répartis en plusieurs groupes et soumis à un traitement médicamenteux seul ou associé à l'extrait. Les paramètres évalués incluaient : l'activité antioxydante *in vitro* (tests DPPH et ABTS), l'activité anti-inflammatoire *in vitro*, les protéines totales, la peroxydation lipidique et le glutathion réduit *in vivo,* ainsi que l'analyse histopathologique du foie et des reins. Les résultats montrent que l'extrait de *Helix aspersa* possède une forte capacité antioxydante, exerce une activité anti-inflammatoire notable, chez les animaux traités par les antituberculeux, l'extrait réduit la peroxydation lipidique en réduisant le MDA, restaure les niveaux de GSH hépatique et rénale, et améliore l'architecture tissulaire hépatique et rénale. Ces effets suggèrent que *Helix aspersa* possède un effet protecteur contre la toxicité induite par des antituberculeux et constitue une source prometteuse de composés bioactifs, pouvant être envisagée comme adjuvant pour limiter les effets secondaires de la polychimiothérapie antituberculeuse.

**Mots-clés :** Antituberculeux, Rifampicine, Isoniazide, *Helix aspersa,* extrait hydroalcoolique, hépatotoxicité, néphrotoxicité, stress oxydatif, activité antioxydante, activité anti-inflammatoire.

**Année Universitaire :** 2024-2025