

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة الجيلالي بونعاما خميس مليانة  
Université Djilali Bounaama Khemis Miliana  
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre  
Département de : Biologie



## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention d'un diplôme de **Master en**

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

**Filière** : Biologie

**Spécialité** : Régulation endocrinienne et physiopathologie

## Thème du Mémoire

**Histopathogenèse de la néphropathie liée à la dyslipidémie chez  
*Psammomys obesus***

Présenté par :

M. BELKACEMI Mohamed Abdelhak & M. KHADIR Yassine

Soutenu le : 03 Juin 2015, Devant le jury :

**Président** : M. SAHRAOUI Hamid.

MAA (U.D.B Khemis Miliana)

**Promoteur** : M. OUSMAAL Mohamed El Fadel.

MAA (U.D.B Khemis Miliana)

**Examinatrice** : Mme DIDAOUI Hayet.

MAB (U.D.B Khemis Miliana)

**Examinatrice** : Mme GHALEM Meriem.

MAB (U.D.B Khemis Miliana)

Année universitaire : 2014/2015

### Résumé

Plusieurs études épidémiologiques ainsi que des travaux expérimentaux et cliniques ont montré la répercussion de la qualité nutritionnelle sur le développement des maladies cardiovasculaires. Ainsi, un régime hypercalorique constitue un facteur de risque dans la progression des pathologies rénales.

Etant donné l'intérêt que nous portons à un modèle aussi sensible que *Psammomys obesus*, modèle de choix pour l'étude des maladies cardiovasculaires, nous avons estimé intéressant d'analyser l'impact d'un régime hypercalorique sur l'histopathologie rénale pendant 3 mois d'expérimentation.

Pour cela 15 rats des sables ont été divisés en deux lots :

- Témoin, comportant 6 animaux nourris à l'épinard (*Spinacia oleracea*), une plante de la famille des chénopodiacées.
- Traité, composé de 9 animaux soumis au régime hypercalorique riche en l'huile de palme sous forme de cookies en plus des épinards.

Nous avons réalisées la technique histologique en utilisant plusieurs colorations, et les techniques d'histomorphométrie afin d'évaluer les résultats histologiques obtenues.

Chez les rats soumis au régime hypercalorique, nos résultats mettent en évidence plusieurs lésions tissulaires tel que : l'accumulation tubulo-interstitielle et périglomérulaire du collagène indiquant l'installation d'une fibrose, Une inflammation chronique minime due à l'infiltration des cellules inflammatoire de type lymphocytaires au niveau du parenchyme rénale cortical causant parfois des dépressions au niveau de la capsule rénale.

Ce travail indique l'effet délétère du régime hypercalorique riche en l'huile de palme sur l'histopathologie du rein de *Psammomys obesus* pendant 3 mois et par conséquent sa fonction provoquant ainsi des dysfonctions de l'homéostasie hydrominérale.

**Mot clé :** Rein, *Psammomys obesus*, Maladies cardiovasculaires, régime hypercalorique, huile de palme.

# Abstract

Several epidemiological studies as well as experimental and clinical studies have shown the impact of the nutritional quality of the development of cardiovascular diseases. Thus, a high calorie diet is a risk factor in the progression of renal diseases.

Given the interest we take in such sensitive model as sand rat, an ideal model for studying cardiovascular disease we estimated interesting to analyze the impact of a high calorie diet on renal histopathology for 3 months of experimentation.

For this 15 gophers were divided into two lots:

- Witness, with 6 animals fed with spinach (*Spinacia oleracea*), a plant of the family Chenopodiaceae.
- Treaty, consisting of 9 animals subjected to high calorie diet rich in palm oil of cookies in addition to spinach.

We performed histological technique using several colorations and technical histomorphometry in order to evaluate the histological obtained results.

In rats subjected to high calorie diet, our results highlight several tissue damage such as: tubulointerstitial accumulation and periglomerular of collagen showing the installation of fibrosis, a mild chronic inflammation due to lymphocytic infiltration type of inflammatory cells in the cortical renal parenchyma causing sometimes depressions in the renal capsule.

This work shows the deleterious effect of high-calorie diet rich in palm oil on histopathology of kidney *Psammomys obesus* for 3 months and therefore its function causing dysfunction of hydromineral homeostasis.

Keyword : kidney, *Psammomys obesus*, cardiovascular diseases, high calorie diet, palm oil.

### المخلص

إن السبب الرئيسي لاختلال نسبة الدهون في الدم هو نمط الحياة غير منتظم المتمثل في عدم ممارسة الأنشطة الرياضية, وأيضا الحماية الغذائية الغير متوازنة كالغذاء العالي السعرات الحرارية حيث يترجم اختلال نسبة الدهون بما يسمى عسر شحميات الدم الذي يؤثر بطريقة مباشرة في فيزيولوجيا المرضية للوظائف الحيوية فيترتب عنه أمراض القلب, الأوعية والقصور الكلوي. فالتعديلات الناجمة عن إتباع الغذاء العالي السعرات الحرارية والمترجم إلى عسر الشحميات في الدم تجعل منها سببا يتطلب الرصد المنتظم. فكان الهدف الرئيسي هو تحديد واثبات مدى خطورة النمط الغذائي العالي السعرات الحرارية حيث تطرقنا إلى دراسة تم فيها إظهار مفعول الحماية الغذائية عالية السعرات الحرارية الغنية بزيت النخيل لمدة ثلاثة أشهر من العلاج على نسيج الكلية عند جرد الرمال.

حيث تمت الدراسة النسيجية عن طريق إحدى تقنيات البيولوجية الخلوية من بين أهم هذه التقنيات ,هي تقنية علم الانسجة ومن مراحل هذه التقنية : هي استعمال تقنية التلوين النسيجي باستعمال العديد من الصبغ وذلك لتسليط الضوء على بنية النسيج الكلوي وما حل بها من تغيرات عند الجرذان المعالجة مع المقارنة بالجرذان الغير المعالجة وتم تقييم هذه النتائج بدراسة مورفومترية.

إن النتائج التي تحصلنا عليها تكمن في العديد من الإصابات, التي تتمثل في تلف النسيج الكلوي بوجود التليف والمتمثل في اختراق النسيج الضام الليفى داخل النسيج الوظيفي مع اضمحلال الأنابيب البولية للكلية وأيضا تم الكشف عن الالتهاب المزمن في الكلية المترجم إلى تمركز خلايا مناعية لمفاوية في النسيج الكلوي.

من خلال هذه النتائج التي تحصلنا عليها نستنتج بان زيت النخيل هي المتسببة في الحماية الغذائية العالية السعرات الحرارية في نشأة وتطور الاضطرابات النسيجية للكلية فهي مؤثر مهم في اعتلال الكلى.

**الكلمات المفتاحية:** الكلية, عسر الشحميات , جرد الرمال, الالتهاب المزمن, الخلايا المناعية للمفاوية, زيت النخيل, التليف.

## *Remerciements*

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre encadreur **M. OUSMAAL Mohamed El Fadel** pour nous avoir permis de bénéficier de son grand savoir dans la matière, pour sa pédagogie, ses compétences, sa modestie et son aide précieuse tout au long de ce projet même pendant les moments les plus difficile. Vraiment merci pour une qualité d'encadrement si sérieuse et si consistante.

Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer notre travail.

Nous remercions également **M. SAHRAOUI Hamid** d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance.

Nous remercions également **Mme GHALEM Meriem** et **Mme DIDAOUI Hayet** pour l'honneur qu'elles nous ont fait d'avoir acceptées d'examiner ce travail.

Nos sincères remerciement et gratitude s'adressent à tous les enseignants de la spécialité biologie et physiologie animale.

Nous témoignons nos gratitude à l'ensemble de l'équipe de laboratoire d'anatomie pathologie CHU Hussein dey et service Ain Defla. Ainsi que le laboratoire de zoologie de l'université de Djilali Bounaama de Khemis-Miliana et celui de l'UNS Kouba.

Nous tenons à exprimer toutes nos reconnaissances à tous nos amies et collègues de 2<sup>ème</sup> année Master, biologie et physiologie animale.

# *Dédicaces*

*A ceux qui ont sacrifié leur vie pour moi, à ceux qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, à ceux qui leur amour ma donné la volonté pour aller plus toujours en avant, Mes très chers parents, que dieu les protège.*

*A mes très chers frères, Djelloul, Adel, Zakaria,  
Abderrahman.*

*A mes très merveilleuses sœurs, Amel, Ibtissem, Kamar.*

*A mon binome Yassine que dieu le protège.*

*A tous mes amies qui ont rendu ma vie agréable et pleine de  
bons souvenirs.*

*A tous ceux qui j'aime.....*

*Je dédie ce modeste travail.*

*Mohamed Abdelhak*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire*

*A mes chers parents ma mère et mon père pour leur patience, leur amour leur soutien et leurs encouragements.*

*A mes frères : Sid Ali et ses enfants « Ayoub et Meriem », Mohamed et ses enfants « Zine édinne et Abdelmonaim », Amine, Zakaria.*

*A mes sœurs : Rekia et sa fille « Rétedj », Imen*

*A mes amies et mes camarades ; surtout mon ami et binôme Abdelhak qui m'a beaucoup aidé.*

*A mes voisins*

*A toute la famille*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit de primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

*Yassine*

# Index



## Index des figures

<b>Figure 1</b>	Importance des structures dans la digestion des lipides.	3
<b>Figure 2</b>	Les grandes étapes de l'absorption des lipides alimentaire par les entérocytes.	4
<b>Figure 3</b>	La composition structurale des lipoprotéines (A) et leur relation avec le diamètre et la densité.	6
<b>Figure 4</b>	schéma générale expliquant le métabolisme des lipoprotéines.	8
<b>Figure 5</b>	localisation des rein au sein de l'organisme.	10
<b>Figure 6</b>	Les tuniques externes du rein (coupe transversal au niveau abdominal).	11
<b>Figure 7</b>	Anatomie interne du rein et histologie du cortex et de la médulla.	12
<b>Figure 8</b>	Schéma représentatif montant l'histologie du néphron.	14
<b>Figure 9</b>	Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire.	14
<b>Figure 10</b>	vascularisation rénale.	15
<b>Figure 11</b>	Le rat des sables <i>Psammomys obesus</i> .	18
<b>Figure 12</b>	Automate.	21
<b>Figure 13</b>	Inclusion et mise en bloc.	22
<b>Figure 14</b>	Confection et étalement des coupes.	22
<b>Figure 15</b>	Coloration des coupes histologiques.	24
<b>Figure 16</b>	Montage des coupes.	24
<b>Figure 17</b>	Plateforme expliquant les étapes du calcule par l'imagej.	25
<b>Figure 18</b>	Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le tissu fibreux périvasculaire dans le rein entre les <i>P.o</i> soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.	37
<b>Figure 19</b>	Histogramme montrant la différence de la surface occupée par la trame réticulinique dans le rein entre les <i>P.o</i> soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.	38
<b>Figure 20</b>	Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le tissu fibreux interstitiel du rein entre les <i>P.o</i> soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.	39

<b>Figure 21</b>	Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le glomérule rénale entre les <i>P.o</i> soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.	40
<b>Figure 22</b>	Histogramme montrant la différence de la surface occupée par la chambre glomérulaire dans le rein entre les <i>P.o</i> soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.	41
<b>Figure 23</b>	Figures des boîtes à Moustaches des différents paramètres plasmatiques « TG, Chol T, HDL, LDL et Glycémie » en (g/l) chez les rats des sables <i>Psammomys obesus</i> TE et TR pendant 3 mois.	Annexe 1

### Index des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Comparaison des différentes lipoprotéines.	5
<b>Tableau 2</b>	Classifications et caractéristiques des dyslipidémies.	9
<b>Tableau 3</b>	Les causes des dyslipidémies secondaires.	9
<b>Tableau 4</b>	Composition approximative des nutriments organiques et minéraux contenus dans trois espèces de chénopodiacées désertiques (régime naturel de <i>P.o</i> ).	19
<b>Tableau 5</b>	Les différents composants approximatifs du deux régimes alimentaires de rat <i>P.o</i> .	20
<b>Tableau 6</b>	Valeurs moyennes de la surface occupée par le tissu fibreux périvasculaire.	37
<b>Tableau 7</b>	Valeurs moyennes de la surface occupée par la trame réticulinique.	38
<b>Tableau 8</b>	Valeurs moyennes de la surface occupée par le tissu fibreux interstitiel.	38
<b>Tableau 9</b>	Valeurs moyennes de la surface occupée par le glomérule rénale.	39
<b>Tableau 10</b>	Valeurs moyennes de la surface occupée par la chambre glomérulaire.	40
<b>Tableau 11</b>	Valeurs de l'étude morphométrique sur la trame réticulinique dans les coupes histologiques du rein des <i>P.o</i> témoins (TE) et traités (TR).	Annexe 7

<b>Tableau 12</b>	Valeurs de l'étude morphométrique du tissu fibreux interstitiel dans les coupes histologiques du rein des <i>P.o</i> témoins (TE) et traités (TR).	Annexe 8
<b>Tableau 13</b>	Valeurs de l'étude morphométrique sur le tissu fibreux périvasculaire dans les coupes histologiques du rein des <i>P.o</i> témoins (TE) et traités (TR).	Annexe 9
<b>Tableau 14</b>	Valeurs de l'étude morphométrique de la chambre glomérulaire dans les coupes histologiques du rein des <i>P.o</i> témoins (TE) et traités (TR).	Annexe 10
<b>Tableau 15</b>	Valeur de l'étude morphométrique de la taille du glomérule rénale dans les coupes histologiques du rein des <i>P.o</i> témoins (TE) et traités (TR).	Annexe 11

### Index des planches

<b>Planche I</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin.</b> <b>Figure A :</b> Coloration au trichrome de Masson, Gr X 40. <b>Figure B :</b> Coloration au trichrome de Masson, Gr X 100. <b>Figure C :</b> Coloration au trichrome de Masson, GrX 40. <b>Figure D :</b> Coloration au trichrome de Masson, GrX 100.	28
<b>Planche II</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin.</b> <b>Figure A et B :</b> Coloration à l'acide périodique de Schiff (A) et Trichrome de Masson (B), GrX 400. <b>Figure C :</b> Coloration à l'acide périodique de Schiff. GrX 1000. <b>Figure D :</b> Coloration à l'acide périodique de Schiff, GrX 1000.	29
<b>Planche III</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin.</b> <b>Figure A :</b> Coloration de réticuline, GrX 100. <b>Figure B :</b> Coloration de réticuline, GrX 400. <b>Figure C :</b> Coloration de réticuline, GrX 400. <b>Figure D :</b> Coloration de rouge alizarine, GrX 100.	30
<b>Planche IV</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité.</b> <b>Figure A_:</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure B_:</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 40. <b>Figure C_:</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité.	31

	Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure D</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400.	
<b>Planche V</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité.</b> <b>Figure A</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure B</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure C</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. GrX400. <b>Figure D</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400.	32
<b>Planche VI</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité</b> <b>Figure A</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au APS, GrX 100. <b>Figure B</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au APS, Gr X100. <b>Figure C</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au APS, GrX 400. <b>Figure D</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000.	33
<b>Planche VII</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité.</b> <b>Figure A</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure B et C</b> : Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400. <b>Figure D</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000.	34
<b>Planche VIII</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité.</b> <b>Figure A</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. <b>Figure B</b> : Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson GrX 400. <b>Figure C et D</b> : Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000.	35

<b>Planche IX</b>	<b>Coupes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin et traité.</b>  <b>Figure A :</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> témoin. Coloration au réticuline, GrX400. <b>Figure B :</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au réticuline, GrX400. <b>Figure C :</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au réticuline, GrX100. <b>Figure D :</b> Coupe histologique du rein de <i>Psammomys obesus</i> traité. Coloration au réticuline, GrX400.	36
-----------------------	--	----

# Abréviations

**ABCG1** : ATP-binding cassette G1.

**AG** : Acide gras.

**Apo** : Apolipoprotéines.

**APS** : Acide périodique de Schiff.

**CEL** : Carboxyl Ester Lipase.

**CETP** : Cholestérol Ester Transfer Protein.

**CH** : Cholestérol.

**CM** : Chylomicrons.

**Gr** : Grossissement.

**HDL** : High Density Lipoprotein.

**IDL** : Intermediate Density Lipoprotein.

**LCAT** : Lécithine cholestérol Acétyl Transférase.

**LDL** : Low Density Lipoprotein.

**LH** : Lipase Hépatique.

**LP** : Lipase pancréatique.

**LPL** : Lipoprotein Lipase.

**LRP** : LDL-Receptor Related Protein.

**MTP** : Microsomal Transfer Protein

**P.o** : *Psammomys obesus*.

**PL** : Phospholipides.

**PLTP** : phospholipid transfer protein.

**RHC** : Régime hypercalorique.

**SR-B1** : Scavenger receptor – B1.

**TCD** : Tube Contourné Distal.

**TCP** : Tube Contourné Proximal.

**TE** : Témoin.

**TG** : Triglycérides.

**TGF  $\beta$ 1** : Tumor Growth Factor  $\beta$ 1.

**TR** : Traité.

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein.



# Sommaire

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>CHAPITRE I. Lipides et Dyslipidémie</b> .....	2
<b>I.1. Les lipides</b> .....	2
I.1.1. Définition.....	2
I.1.2. Digestion et absorption des lipides.....	2
I.1.3. Formes circulantes des lipides.....	4
I.1.3.1. Cholestérol.....	4
I.1.3.2. Triglycérides.....	4
I.1.3.3. Phospholipides.....	5
<b>I.2. Les lipoprotéines</b> .....	5
I.2.1. Définition et structure générale des lipoprotéines.....	5
I.2.2. Les classes des lipoprotéines.....	5
I.2.3. Métabolisme des lipoprotéines.....	6
I.2.3.1. Voie exogène (entéro-hépatique).....	6
I.2.3.2. Voie endogène d'apport aux tissus périphérique.....	7
I.2.3.3. Voie de retour .....	7
<b>I.3. Dyslipidémie</b> .....	8
I.3.1. Définition.....	8
I.3.2. Classification de la dyslipidémie.....	8
I.3.2.1. Dyslipidémie primaire.....	8
I.3.2.2. Dyslipidémie secondaire.....	9
<b>CHAPITRE II. Les reins</b> .....	10
<b>II.1. Anatomie du rein</b> .....	10
II.1.1. Localisation et anatomie externe .....	10
II.1.2. Anatomie interne du rein .....	11
II.1.2.1 Organisation interne (vue macroscopique).....	11
II.1.2.2 Histologie du cortex et de la médulla .....	12

<b>II.2.</b>	Le néphron.....	12
II.2.1.	Anatomie du néphron .....	12
II.2.1.1.	Le corpuscule rénal .....	12
II.2.1.2.	Le tubule rénal .....	13
II.2.1.2.1	Le tubule contourné proximal .....	13
II.2.1.2.2	L'anse de Henlé .....	13
II.2.1.2.3	Le tubule contourné distal .....	13
<b>II.3.</b>	Le tubule collecteur de Bellini .....	13
<b>II.4.</b>	Vascularisation rénale .....	15
<b>II.5.</b>	Les fonctions du rein .....	15
<b>II.6.</b>	Effets de la dyslipidémie sur les reins.....	16
<b>CHAPITRE III.</b>	<b>Matériel et méthodes</b> .....	18
<b>III.1.</b>	Matériel biologique .....	18
<b>III.2.</b>	Protocole expérimental .....	19
III.2.1.	Capture et élevage des animaux .....	19
III.2.2.	Constitutions des lots.....	19
III.2.3.	Prélèvement des organes .....	21
<b>III.3.</b>	Méthodes d'études .....	21
III.3.1.	Techniques histologiques .....	21
III.3.1.1.	Fixation .....	21
III.3.1.2.	La circulation .....	21
A.	Déshydratation .....	21
B.	Eclaircissement .....	21
C.	Imprégnation.....	21
III.3.1.3.	Inclusion et confection du bloc de paraffine .....	22

III.3.1.4. Confection et étalement des coupes .....	22
III.3.1.5. Coloration .....	23
III.3.1.5.1. Déparaffinage.....	23
III.3.1.5.2. Hydratation .....	23
III.3.1.5.3. Colorations des coupes .....	23
A. Trichrome de Masson .....	23
B. Acide Périodique de Schiff .....	23
C. Coloration de réticuline.....	23
D. Rouge alizarin .....	23
III.3.1.5.4. Déshydratation et éclaircissement .....	24
III.3.1.6. Montage des coupes .....	24
III.3.1.7. Observation Microscopique et acquisition des images .....	24
<b>III.3.2. Etude morphométrique.....</b>	<b>25</b>
<b>III.3.3. Etude statistique.....</b>	<b>25</b>
<b>IV. Résultats .....</b>	<b>26</b>
IV. 1. Résultats histologiques.....	26
IV.1.1. Etudes histologiques du rein de <i>Psammomys obesus</i> soumis au régime naturel et hypercalorique.....	26
IV.1.1.1. Les coupes du rein de <i>Psammomys obesus</i> soumis au régime naturel.....	26
IV.1.1.2. Les coupes du rein de <i>Psammomys obesus</i> soumis au régime hypercalorique.....	27
IV.2. Résultats histomorphométriques.....	37
IV.2.1. Quantification du tissu fibreux périvasculaire.....	37
IV.2.2. Quantification de la trame réticulinique.....	38

IV.2.3. Quantification du tissu fibreux interstitiel.....	38
IV.2.4. Mesure de la taille du glomérule rénale.....	39
IV.2.5. Mesure de la surface de la chambre glomérulaire.....	40
<b>V. Discussion</b> .....	41
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	45
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

# Introduction

### Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont les principales causes de décès dans le monde, avec une augmentation rapide dans les pays développés (Yusuf S *et al.*, 2001).

Une ration lipidique trop riche en acides gras saturés conduit progressivement à l'apparition d'un syndrome métabolique (Ieray C, 2013), de maladies cardiovasculaires, de dyslipidémie et de nombreuses autres pathologies (Seidelin K N, 1995).

La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies tel que l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, diminution de HDL cholestérol, augmentation de LDL cholestérol (ANAES, 2000).

Elle constitue un facteur de risque pour le développement des maladies rénales. Des données récentes ont montré l'effet de la dyslipidémie dans le développement et la progression de maladies rénales, des études expérimentales ont démontrées que la dyslipidémie peut induire plusieurs lésions glomérulaire et tubulointerstitielle, et que le traitement hypolipémiant améliore ces lésions rénales (Aleix C et Elisabet C, 2005).

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressées à évaluer l'impact d'un régime hypercalorique riche en l'huile de palme sur l'histopathologie du rein chez *Psammomys obesus* através la mesure du tissu fibreux interstitiel, la chambre glomérulaire, la trame réticulinique et du tissu fibreux périvasculaire.

Ce travail est réparti en deux parties :

La première partie, sectionnée en deux chapitres, un premier chapitre qui aborde l'état de connaissances sur les lipides et la dyslipidémie, suivi d'un deuxième chapitre dans lequel on décrit le rein et l'effet de la dyslipidémie sur ce dernier.

La deuxième partie est consacrée à l'exploration de l'ensemble des expériences faite sur *Psammomys obesus*. Un chapitre consacré à la présentation des matériels et des procédés méthodologique et autre qui cite les résultats et la discussion suivie d'une conclusion et des perspectives que laissent entrevoir ce modeste travail, qui se continue par la bibliographie et les Annexes.

**Revue  
bibliographique**



## CHAPITRE I. Lipides et dyslipidémie

### I.1. Les lipides

#### I.1.1. Définition

Les aliments qu'ils soient d'origine animale ou végétale contiennent des graisses (Venesson J, 2014). Les lipides sont des substances organiques hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques (Guimont M C, 1998). Ils constituent une part importante des apports énergétiques de l'organisme ; ils interviennent dans la composition des membranes cellulaires et exercent les propriétés de messagers chimiques. Ils sont également les précurseurs des molécules biologiques très importantes jouant un rôle de second messager intracellulaire ou d'hormone (Hennen G, 2002).

#### I.1.2. Digestion et absorption des lipides

La détection des lipides dans la bouche serait la première étape stimulant la digestion des lipides (Mattes R D, 2009). L'hydrolyse des lipides est un processus qui s'effectue en deux étapes : la lipolyse prépancréatique et lipolyse pancréatique (Manirakiza M, 2011).

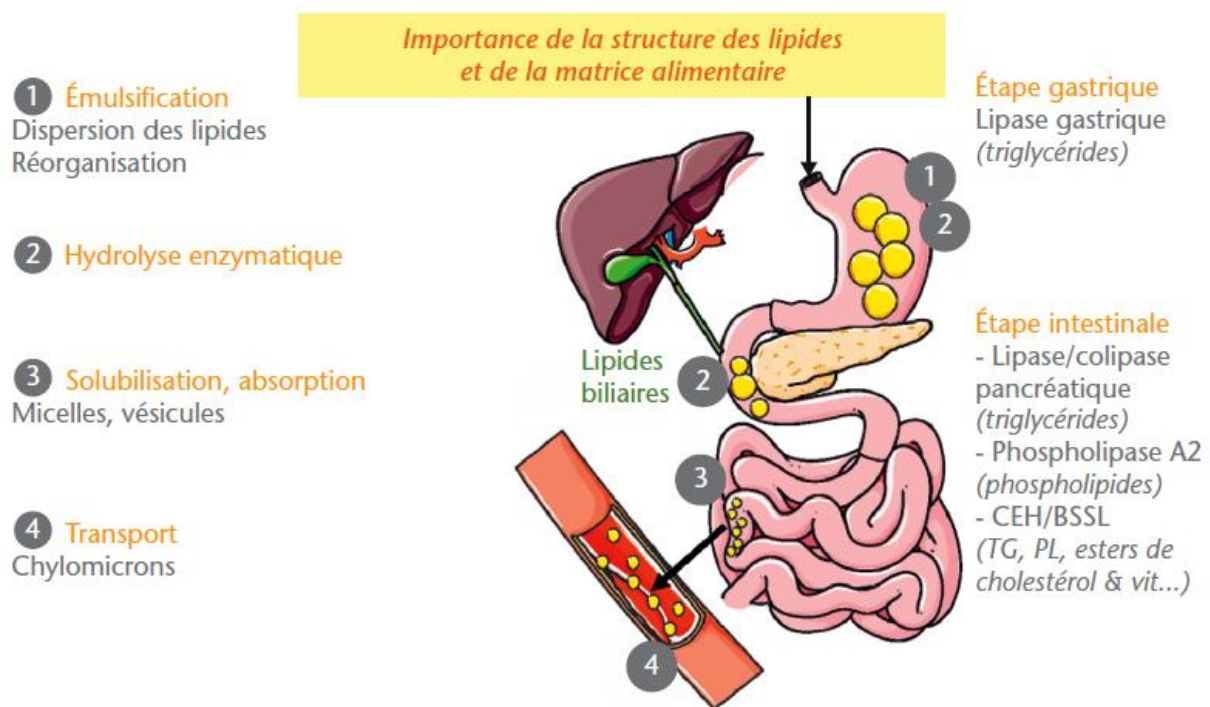
La lipase salivaire est la première enzyme hydrolysant les lipides, elle est active en milieu acide (estomac), son rôle n'est probablement pas major. La lipase gastrique active également en milieu acide a une spécificité pour la position externe des triglycérides (TG). Son rôle est important dans l'initiation de la lipolyse pancréatique (Lecleire S, 2008).

Le suc pancréatique contient trois enzymes lipolytiques. **La lipase pancréatique (LP)** est l'enzyme principale, elle hydrolyse uniquement les TG et libère deux molécules d'acides gras (AG) et un monoglycéride, elle nécessite une émulsification préalable des TG par la motricité antropylorique et les sels biliaires. La LP requiert également l'action d'un cofacteur la colipase sécrétée par le pancréas (Lecleire S, 2008). **La carboxyl ester lipase (CEL)** a une action préférentielle sur les esters de cholestérol (CH) et les esters de vitamines A et E en présence d'acides biliaires mais peut hydrolyser des TG, tandis qu'en absence des acides biliaires, la CEL est active sur les phospholipides (PL). **La phospholipase A2** hydrolyse les PL, elle est sécrétée sous forme de proenzyme, et est activée par la trypsine, elle est dépendante de l'action des acides biliaires. Son action, est de catalyser spécifiquement l'hydrolyse de la liaison ester des AG située en position 2 (interne) sur la molécule de phosphoglycéride (Lecleire S, 2008).

Les produits de la digestion des lipides sont des monoglycérides, des AG, du CH, et des lysophospholipides. Ces nutriments sont associés aux sels biliaires sous forme de micelles (Picone O, 2011).

A la surface de la bordure en brosse des entérocytes se trouvent un microenvironnement acide (PH 5,3-6) créé par les échanges  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  de la membrane. Les AG sont alors dissociées des micelles et protonés pour passer selon deux processus actif et passif. Le transport des lipides dans le milieu cytosolique aqueux depuis la bordure en brosse jusqu'au réticulum endoplasmique requiert l'implication de transporteurs protéiques (Manirakiza M, 2011).

Les AG de 18 carbones et plus sont immédiatement réestérifiés en TG. Ces dernières ainsi que le CH sont associés à l'apoprotéine (Apo) B48 par le réticulum endoplasmique et l'appareil de golgi afin de synthétiser des chylomicrons (CM) immatures (Blavy P, 2010). Les CM quittent l'entérocyte par exocytose au profit de la lymphe contenue dans le vaisseau chylifère des villosités intestinales (Christèle M, 2008).



**Figure 1 : Les étapes de la digestion des lipides**  
(Genot C et Michalski M C, 2010).

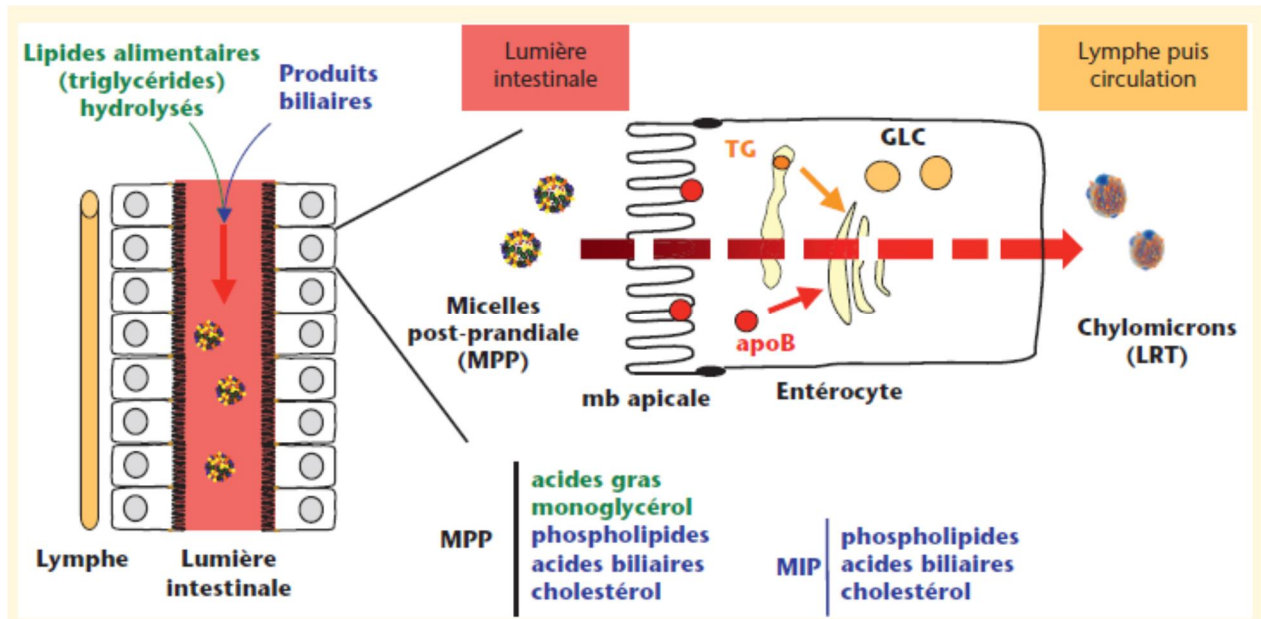


Figure 2 : Les grandes étapes de l'absorption des lipides alimentaire par les entérocytes. LRT : Lipoprotéines riches en TG, GLC : gouttelettes lipidiques cytosolique, Mb : membrane plasmique, MIP : micelles interprandiales, MPP : micelles postprandiales (Beaslas O *et al.*, 2012).

### I.1.3. Formes circulantes des lipides

Ils sont constitués essentiellement de CH, de TG, et de PL (Guimont M C, 1998).

#### I.1.3.1. Cholestérol

Le CH est un lipide, fabriqué par le foie ou apporté par les aliments. Il joue un rôle structural au niveau des membranes cellulaires (Venesson J, 2011). Il est aussi le précurseur de nombreuses molécules douées d'une activité biologique importante, tels que les sels biliaires qui interviennent dans la digestion des graisses, les hormones stéroïdes et la vitamine D qui régulent l'expression de certains gènes (Weinman S et Méhul P, 2004).

#### I.1.3.2. Triglycérides

Les triacylglycérols ou TG représentent la grande majorité de l'apport lipidique présent dans l'alimentation. Ils sont une source d'énergie très importante pour l'organisme. Lorsqu'ils ne sont pas immédiatement requis pour le métabolisme, ils sont stockés dans les adipocytes du tissu adipeux. Une molécule de TG est formée d'une molécule de glycérol (un alcool à trois carbonnes) et de trois AG (Lamant M, 2006).

### I.1.3.3. Phospholipides

La structure des PL est proche de celle des TG, ils sont formés par un glycérol lié à deux AG et à un groupement phosphate. Le groupement phosphate de la molécule est hydrophile alors que les AG sont hydrophobes (Benadda H M *et al.*, 2013).

## I.2. Les lipoprotéines

### I.2.1. Définition et structure générale des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des bionanoparticules constituées d'un noyau hydrophobe contenant le CH estérifié, des TG et entourés d'une enveloppe amphiphile composé de PL, de CH libre, et différents types d'Apo (Skajaa T *et al.*, 2011) (Figure 3).

### I.2.2. Les classes des lipoprotéines

Les lipoprotéines diffèrent dans leur composition en protéines et lipides et sont classées en 5 catégories selon leur densité ; CM, lipoprotéines de très faible densité (VLDL), lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéines de faible densité (LDL), lipoprotéines de haute densité (HDL) (Wasan K M et Cassidy S M, 1998) (Tableau 1).

Dans le tableau ci-dessous sont résumées les différentes caractéristiques des lipoprotéines.

**Tableau 1 : Comparaison des différentes lipoprotéines (Murray *et al.*, 2008).**

Nom	HDL	LDL	VLDL	CM
<b>Origine</b>	Tissu périphérique	Métabolisme des VLDL	Foie	Intestin
<b>Densité (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1,1	1,05	1	0,95
<b>Diamètre (nm)</b>	10	20	50	500
<b>Lipide /protéine %</b>	50/50	75/25	90/10	99/1
<b>Composition des lipides présents</b>	PL : 50% TG :25% CH :25%	PL :16,5% TG :16,5% CH :67%	PL : 25% TG : 50% CH : 25%	PL : 10% TG : 80% CH : 10%
<b>Compositions des Apo Présents</b>	A+++ C + D E	B100 ++++ C D E	A + B100 ++ C-I, C-II, C-III E	A-I, A-II, A-IV B48 ++ C-I, C-II, C-III E

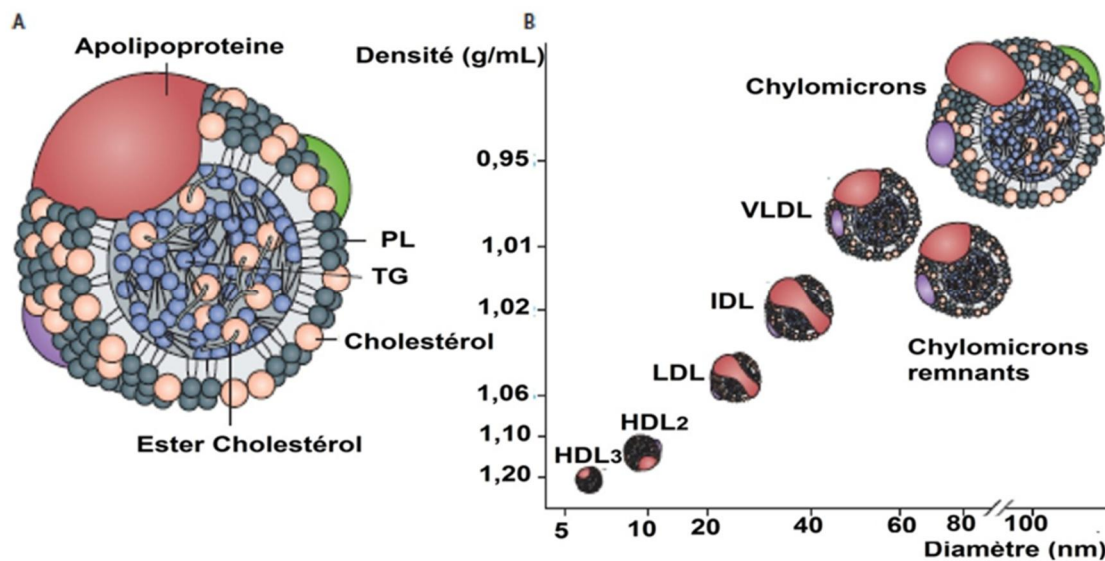


Figure 3 : La composition structurale des lipoprotéines(A) et leur relation avec le diamètre et la densité (Genest J et Libby P, 2012).

### I.2.3. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines s'articule autour de trois voies essentielles : la voie entéro-hépatique, permettant le transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie, la voie d'apport, assurant le transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques, et la voie de retour ou *Reverse Cholestérol Transport*, permettant le transport centripète du CH des tissus périphériques vers le foie (Gautier T *et al.*, 2011).

#### I.2.3.1 Voie exogène (entéro-hépatique)

Les CM sont les lipoprotéines les plus larges, en charge du transport des TG et du CH d'origine alimentaire (Vergès B, 2007). Ils ne sont retrouvés qu'en période post-prandiale dans le sérum du sujet sain qu'ils rendent lactescent. Leur synthèse a lieu dans les entérocytes (Couderc R *et al.*, 1988). Au sein desquels l'association des composants lipidiques (TG, esters de CH, PL) à l'ApoB48 est réalisée par la MTP (Microsomal Transfer Protein) (Vergès B, 2007). La sécrétion des particules de CM par l'intestin est aussi régulée par la MTP (Jiang Z G *et al.*, 2008). Dans le plasma, les TG des CM sont rapidement hydrolysés sous l'effet d'une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL), donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en TG appelées CM remnants. Ces dernières sont captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LRP (LDL-Receptor Related Protein) (Vergès B, 2007). Avant que les CM soient captés par le foie, ils assurent un apport lipidique vers les

adipocytes pour le stockage, les muscles ou autres cellules comme source d'énergie (Tomkin G H et Owens D, 2011).

### I.2.3.2. Voie endogène d'apport aux tissus périphérique

Elle répartit les TG et le CH du foie vers l'ensemble des tissus par l'intermédiaire des VLDL et des LDL (Wémeau J L *et al.*, 2014). Sous l'action de la MTP, les TG vont être associés au CH et à l'Apo-B100, formant alors les VLDL qui passent ensuite dans la circulation. Le contenu en TG des VLDL est peu à peu hydrolysé par la LPL, libérant des AG et aboutissant à des particules issues des VLDL, les IDL qui sont elles-mêmes la cible de lipases, lipase hépatique (LH) (Hegele R A, 2009). La LH hydrolyse les glycérides des VLDL et IDL qu'elle transforme en LDL plus concentrées en CH, achève l'hydrolyse des lipoprotéines légères et prépare le captage des LDL par leur récepteur (Wémeau J L *et al.*, 2014).

### I.2.3.3. Voie de retour

Les HDL natives, ou HDL discoïdales, ou préβHDL constituent les accepteurs initiaux du CH cellulaire à travers un mécanisme impliquant le transporteur membranaire ABCA1 (*ATP-binding cassette – A1*). Les particules matures αHDL contribuent également à l'efflux du CH cellulaire *via* le transporteur ABCG1 (*ATP-binding cassette – G1*) et le récepteur SR-B1 (*scavenger receptor – B1*). Dans le compartiment intravasculaire, les préβHDL subissent une maturation sous l'influence de la *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) qui, à travers sa capacité à estérifier le CH, génère un cœur hydrophobe et permet l'émergence de particules αHDL sphériques. Durant leur transit intravasculaire les αHDL subissent des remaniements sous l'influence des enzymes lipolytiques (*hepatic lipase ; endothelial lipase*) et des protéines de transfert des lipides (*cholesteryl ester transfer protein, CETP ; phospholipid transfer protein, PLTP*). Enfin, le CH des HDL peut être capté sélectivement par les hépatocytes et éliminé par voie biliaire (Gautier T *et al.*, 2011).



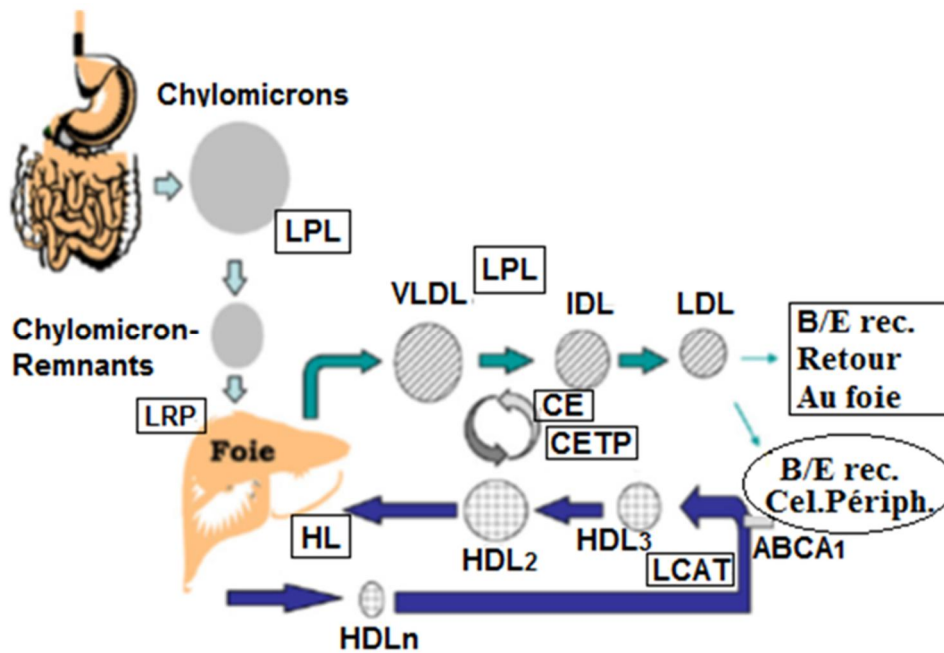


Figure 4 : Métabolisme des Lipoprotéines (Vergès B, 2007).

### I.3. Dyslipidémie

#### I.3.1. Définition

Les dyslipidémies sont un des paramètres majeurs du risque cardiovasculaire (Ferrières J, 2010). Ils correspondent à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques (Benadda H M *et al.*, 2013).

La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies suivantes hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, augmentation du LDL-cholestérol (Benadda H M *et al.*, 2013). Les patients dyslipidémiques sont définis par une augmentation des taux sériques de CH et/ou des TG (Lamant M, 2006).

#### I.3.2. Classification de la dyslipidémie

On distingue deux grandes classes (Beauvais V, 2014) : Les dyslipidémies primaires et secondaires.

##### I.3.2.1. Dyslipidémie primaire

Essentiellement génétiques, les dyslipidémies primitives sont renforcées ou compliquées par une dépendance aux régimes gras ou sucrés (Manirakiza M, 2011). Elles sont classées selon les critères définis par Fredrickson. Cette classification reprend 6 critères. Une classification simplifiée permet de regrouper ces 6 items en 3 catégories selon De Gennes : les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes (Beauvais V, 2014). Dans le tableau ci-dessous sont résumées ces deux classifications.

**Tableau 2 : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies (Le Bras M et Cariou B, 2011).**

Classification de De Gennes	Classification de Frederickson	Lipoprotéines élevées	CH plasmatiques	TG plasmatiques	Complications
Hypercholestérolémie	Ila	↑LDL	↑↑	N	Athérome ++ IDM, AVC
Hypertriglycéridémie	I	↑CM	N ou ↑	↑↑	Pancréatite++
	IV	↑VLDL	N ou ↑	↑↑	Athérome+ Pancréatite+
	V	↑CM et VLDL	↑	↑↑	Pancréatite ++ Athérome++
Dyslipidémies mixtes	III	↑IDL	↑↑	↑↑	Athérome ++
	Iib	↑VLDL et IDL	↑	↑	Athérome ++

### I.3.2.2. Dyslipidémie secondaire

Elle constitue un ensemble de perturbations du métabolisme des lipoprotéines dépendantes d'une autre maladie ou d'une cause extérieure (iatrogène) (Benadda H M *et al.*, 2013) (Tableau 3). Ces dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des troubles du métabolisme lipidique chez le sujet adulte (Fredenrich A, 2010).

**Tableau 3 : Les causes des dyslipidémies secondaires (Fredenrich A, 2010).**

Endocrinopathie	Troubles nutritionnel	Affections hépatocellulaires	Affections rénales	Divers
Diabète	Anorexie mentale	Cholestase	Syndrome néphrotique	Myélome
Hyperthyroïdie	Alcoolisme	Insuffisance hépatocellulaires	Insuffisance rénale chronique	Porphyrie
Syndrome de cushing				Glycogénoses
Acromégalie				Médicaments ; Immunosuppresseurs, corticoïdes, hormones sexuelles, diurétique.



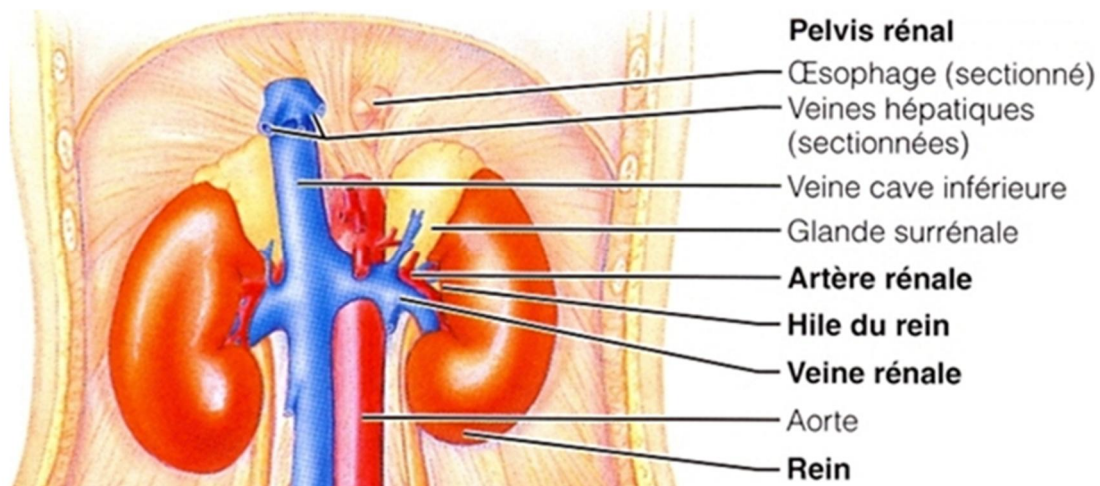
## CHAPITRE II. Les reins

### II.1. Anatomie du rein

#### II.1.1. Localisation et anatomie externe

En forme de haricots, les reins occupent une position rétropéritonéale dans la région lombaire supérieure ; autrement dit, ils sont situés entre la paroi dorsale et le péritoine pariétal. Comme ils s'étendent à peu près de la 12<sup>ème</sup> vertèbre thoracique à la 3<sup>ème</sup> vertèbre lombaire (Marieb E N, 2005).

Le rein droit se trouve sous un organe volumineux le foie, tandis que le rein gauche est situé sous la rate, ainsi le rein droit est localisé légèrement plus bas que le rein gauche. Chaque rein est coiffé dans sa partie supérieure d'une glande endocrine portant le nom de glande surrénale (Christèle M, 2008).

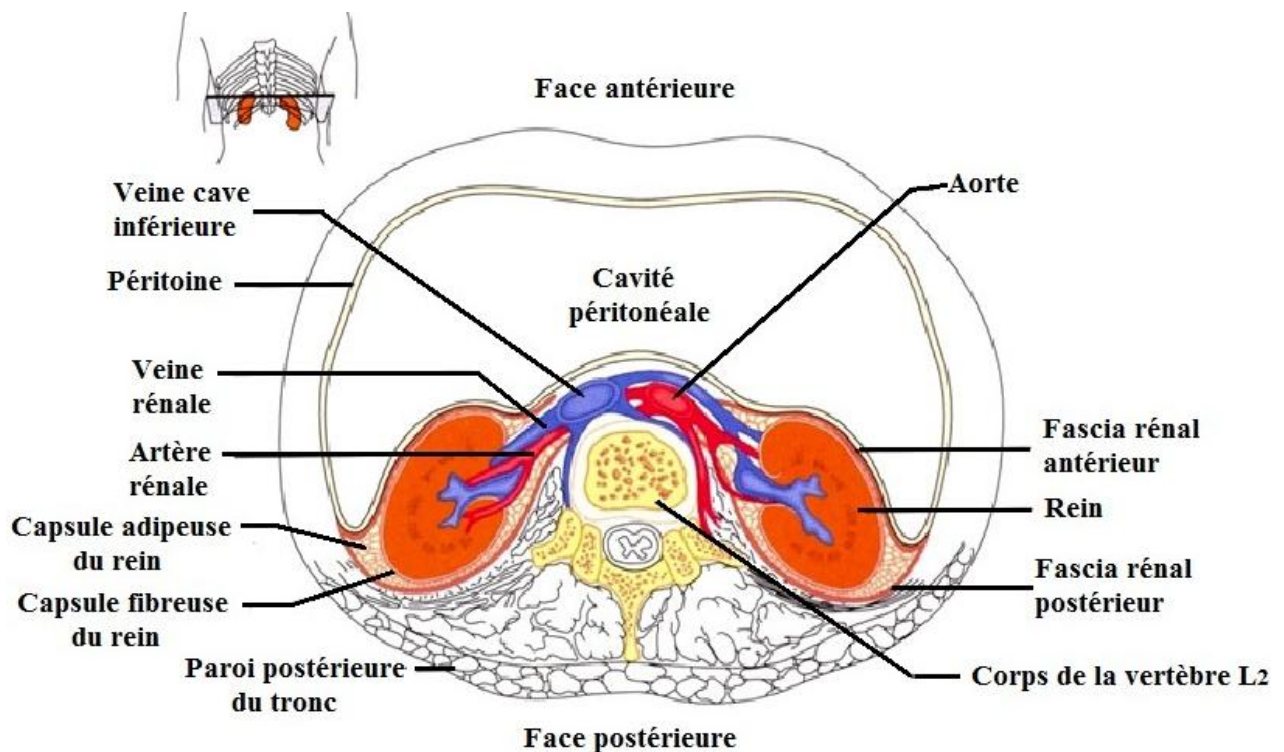


**Figure 5 : localisation des reins au sein de l'organisme (Marieb E N, 2005).**

Exterieurement, le rein est recouvert de trois couches tissulaires :

- **Le fascia rénal** (couche externe), formé de tissu conjonctif et enveloppant à la fois le rein et la glande surrénale, il assure leur fixation aux structures avoisinantes.
- **La capsule adipeuse** (couche moyenne), formée de tissu adipeux, elle maintient fermement le rein en place et elle le protège contre les chocs, en l'appuyant contre les muscles de la partie postérieure de l'abdomen (muscles psoas majeurs).
- **La capsule fibreuse** (couche interne), formée de tissu conjonctif transparent, elle épouse la surface externe du rein ; elle sert de barrière de protection en interdisant la propagation d'agents infectieux vers le rein (Christèle M, 2008).

En raison de sa forme en haricot, le rein est pourvu d'une face externe convexe et d'une face interne concave. Cette dernière fait face à la colonne vertébrale et elle présente une échancrure appelée **hile rénal** permettant l'entrée et la sortie des vaisseaux sanguins (artères et veines rénales), des vaisseaux lymphatiques, des fibres nerveuses végétatives et d'un conduit urinaire (l'urètre) (Christèle M, 2008).



**Figure 6 : Les tuniques externes du rein (coupe transversal au niveau abdominal)**  
(Marieb E N, 2005).

### II.1.2. Anatomie interne

#### II.1.2.1. Organisation interne (vue macroscopique)

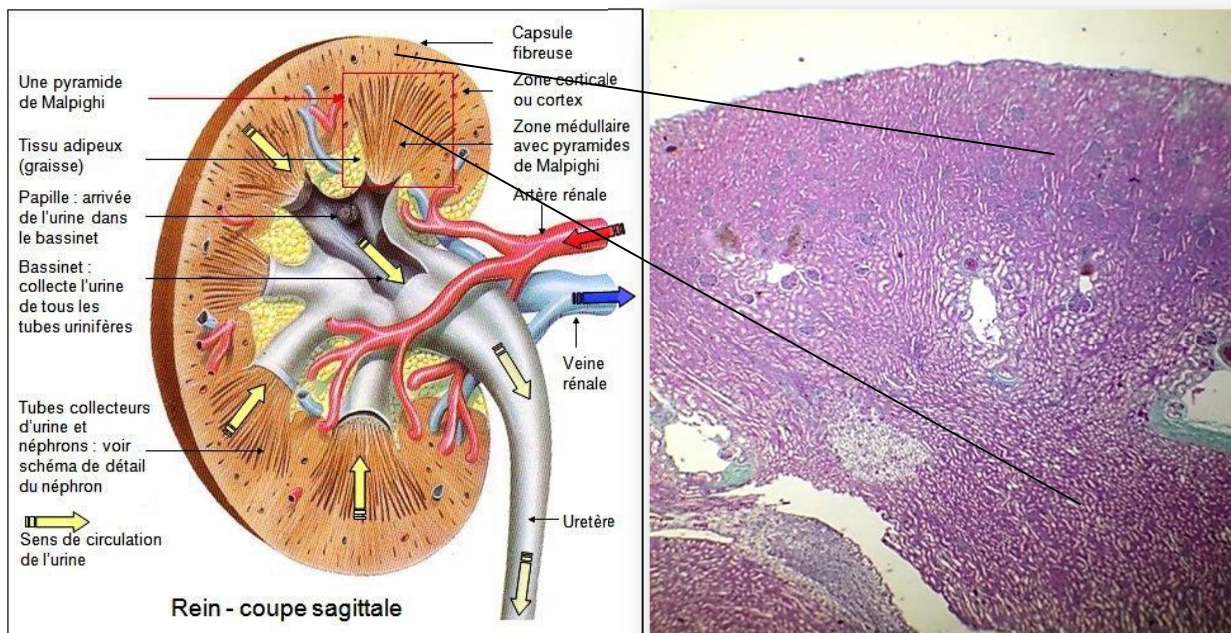
Une coupe frontale du rein révèle l'existence de trois régions distinctes :

- **Le cortex rénal** qui s'étend sous la capsule fibreuse, il forme une couche périphérique d'un centimètre d'épaisseur puis il s'ensinue entre des structures pyramidales (les pyramides de Malpighi) ; ces expansions sont appelées colonnes de Bertin (ou colonnes rénales).
- **La médulla rénale** qui est formée d'environ huit pyramides de Malpighi (pyramides rénales) ; la base de chacune d'entre elles est orientée vers le cortex rénal tandis que le sommet, est dirigé vers l'intérieur du rein et est pourvu de nombreux orifices.
- **Le sinus rénal** qui correspond à une cavité comblée par de tissu adipeux et renfermant des éléments constitutifs des voies urinaires hautes (les calices et le bassinet (ou pelvis rénal)).

### II.1.2.2. Histologie du cortex et de la médulla

L'étude histologique du cortex et de la médulla révèle l'existence d'un tissu fonctionnel appelé **parenchyme rénal**. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques (environ un million par rein) portant le nom de **néphron** au sein desquels les urines sont élaborées.

Il est soutenu par une fine charpente de tissu conjonctif, **l'interstitium (ou tissu interstitiel)** renfermant les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les fibres nerveuses végétatives (**Christèle M, 2008**).



**A- Coupe sagittale montre l'anatomie Interne du rein (Sy H N et al., 2008).**

**B- Histologie de cortex et de la Médulla.**

**Figure 7 : Anatomie interne du rein et histologie du cortex et de la médulla.**

## II.2. Le néphron

Chaque néphron est formé d'un **corpuscule rénal** associé à un **tubule rénal**.

### II.2.1. Le corpuscule rénal

Le corpuscule rénal est constituée d'une capsule de Bowman et d'un bouquet de capillaires artériels appelé glomérule. L'endothélium des capillaires glomérulaires est fenestré, la capsule de Bowman est formée de deux feuillets séparés par une cavité -la chambre glomérulaire- et se prolonge par le tubule rénal. Le feuillet pariétal externe de la capsule glomérulaire rénale est composé d'un épithélium simple squameux, son rôle est strictement structural et ne contribue pas à la formation du filtrat. Le feuillet viscéral, qui s'attache aux capillaires du glomérule, est composé de cellules épithéliales modifiées et

ramifiées appelées **podocytes** ; ces cellules constituent une partie de la membrane de filtration.

Les prolongements cytoplasmiques des podocytes se terminent en pédicelles ; formations enchevêtrées qui s'attachent à la lame basale des capillaires glomérulaires. Dans les espaces -appelés **fente de filtration**- délimités par les pédicelles, s'étend le diaphragme de la fente de filtration qui permet au filtrat de passer dans la chambre glomérulaire (**Marieb E N, 2005**).

### II.2.2. Le tubule rénal

Le tubule rénal se compose de trois parties distinctes (**Christèle M, 2008**) :

#### II.2.2.1. Le tubule contourné proximal (TCP)

Localisé dans le cortex rénal, le TCP a un aspect sinueux et se trouve en continuité avec la capsule de Bowman. Sa paroi est pourvue d'une couche unique de cellules épithéliales spécifiques caractérisées par la présence d'expansions digitiformes appelées microvillosités et de nombreuses mitochondries.

#### II.2.2.2. L'anse de Henlé

Faisant suite au segment précédant, l'anse de Henlé décrit une boucle en épingle à cheveux s'enfoncent moins ou plus profondément dans la médulla rénale (néphrons courts et longs). L'anse de Henlé présente :

- **Une branche descendante** dont la paroi est formée d'une simple couche de cellules épithéliales aplaties.
- **Une branche ascendante** dont la paroi est formée de monocouche de cellules épithéliales cubiques.

#### II.2.2.3. Le tubule contourné distal (TCD)

Localisé dans le cortex rénal, le TCD a un aspect sinueux et fait suite à la branche ascendante de l'anse de Henlé. Sa paroi est formée d'une couche unique de cellules épithéliales. En raison de son agencement, une petite région du tubule contourné distal vient s'accoler à la paroi de l'artériole glomérulaire afférente constituant **l'appareil juxtaglomérulaire** où :

- Les cellules de TCD deviennent **cylindriques** et sont appelées **macula densa**.
- Les **cellules musculaires lisses** de l'artériole glomérulaire afférente deviennent des **myoépithéliocytes**.

### II.3. Tubule collecteur de Bellini

Recueillant les urines définitives élaborées par plusieurs néphrons, chaque **tubule collecteur de Bellini** parcourt la médulla rénale. A l'approche de la papille rénale, il s'élargit et devient



le conduit papillaire, qui déverse les urines dans les voies urinaires hautes (les petits calices). Sa paroi est constituée d'une couche unique de cellules épithéliales de forme cubique (Christèle M, 2008).

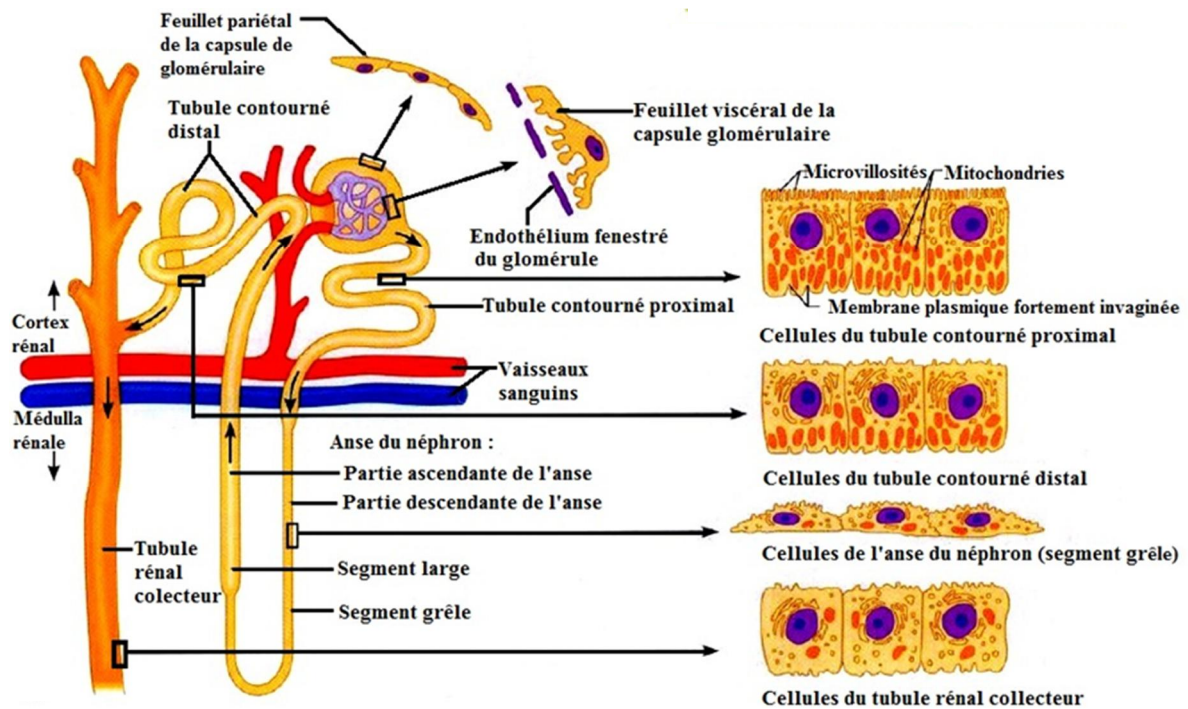


Figure 8 : Schéma représentatif montrant l'histologie du néphron (Marieb E N, 2005).

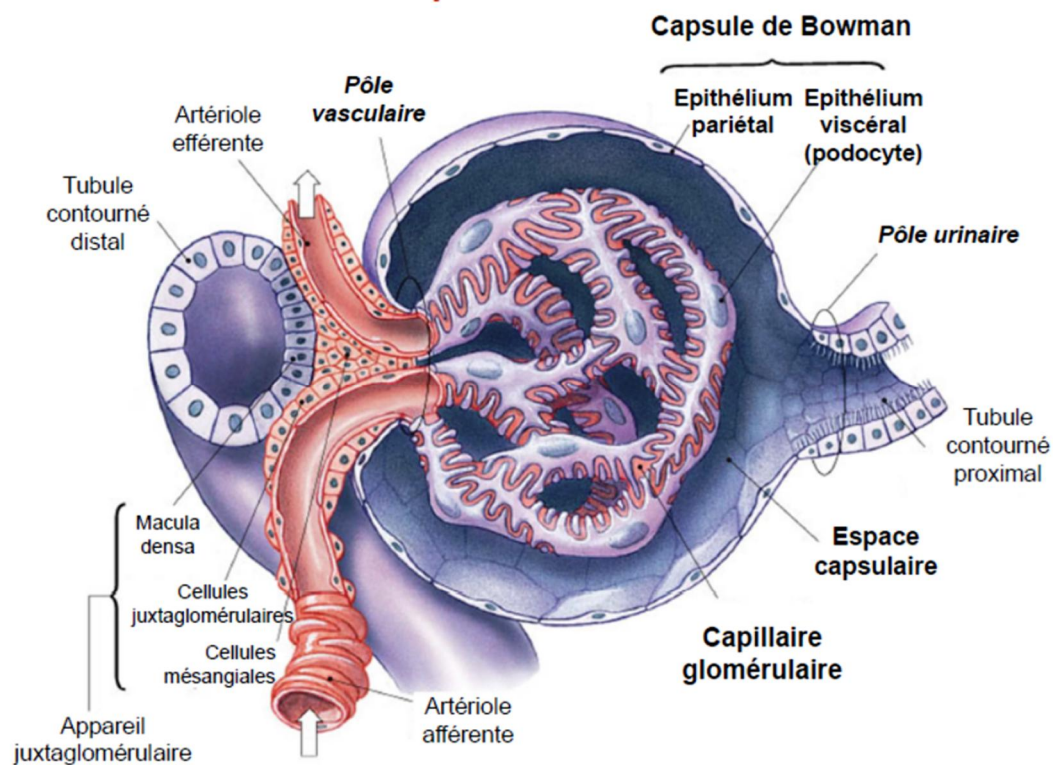


Figure 9 : Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire (Godin Ribuot D, 2011).

## II.4. Vascularisation rénale

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale qui se divise au niveau du hile en deux branches principales. Chacune d'elles donne naissance à plusieurs artères interlobaires qui montent entre les pyramides jusqu'à la jonction cortico-médullaire. A ce niveau, elle se ramifient pour former les artères arciformes qui cheminent parallèlement à la capsule rénale. Les artères arciformes donnent naissance à de nombreuses artères radiales (interlobulaires) corticales qui se ramifient en artérioles afférentes des glomérules. Les artérioles éfferentes se dévisent pour former le plexus capillaire entourant les tubes du cortex rénal. Les capillaires se drainent par l'intermédiaire des veines interlobulaires corticales dans les veines arciformes puis dans la veine rénale (Heath J W *et al.*, 2008).

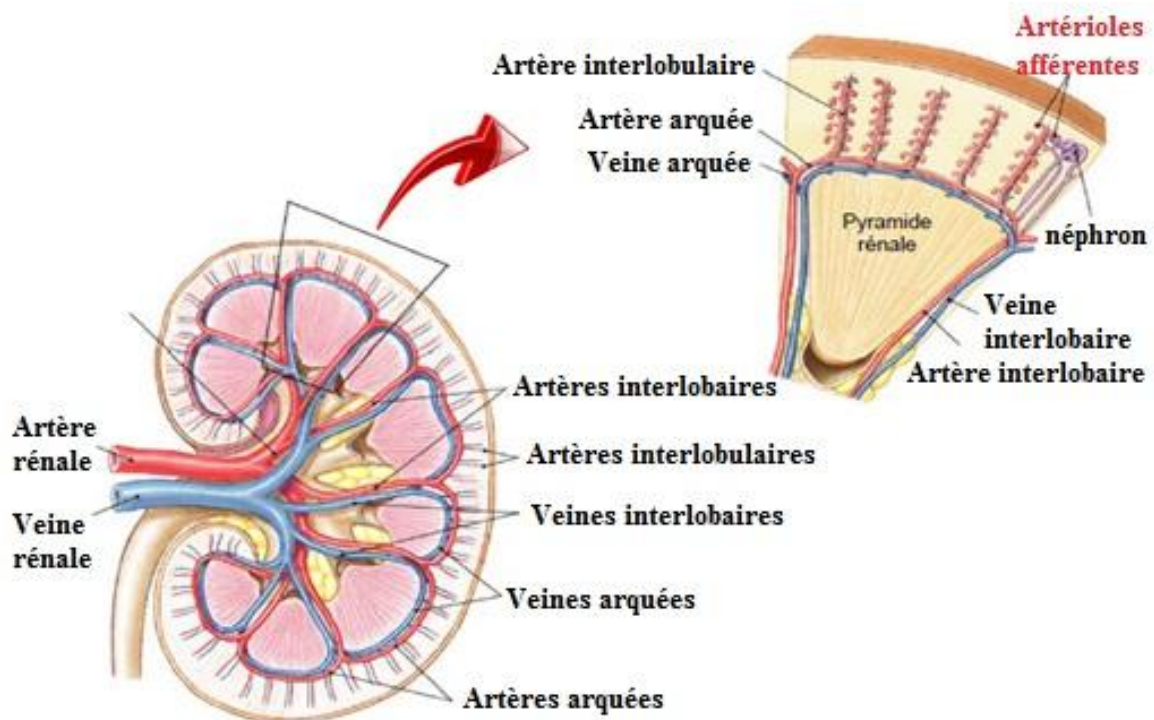


Figure 10 : vascularisation rénale (Godin Ribuot D, 2012).

## II.5 Les fonctions du rein

D'après (Sherwood, 2006), le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme.

- 1- Maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme.
- 2- Maintien de l'osmolarité appropriée des liquides de l'organisme essentiellement par l'ajustement de l'élimination de l'eau.

- 3- Régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des ions dans le Liquide extra cellulaire, y compris  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , et  $\text{H}^+$ .
- 4- Maintien du volume plasmatique normal, ce qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle et est aussi lié à l'effet des reins sur l'équilibre de l'eau et du sel ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ ).
- 5- Contribution au maintien de l'équilibre acido-basique grâce aux ajustements de l'élimination de  $\text{H}^+$  et du  $\text{HCO}_3^-$  dans l'urine.
- 6- Excrétion de produits de déchet du métabolisme tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine.
- 7- Excrétion de substances étrangères telles que les médicaments, les additifs alimentaires et les pesticides.
- 8- Sécrétion de la rénine, un enzyme qui est à l'origine d'une chaîne de réactions importante pour la conservation du sel par les reins.
- 9- Sécrétion d'érythropoïétine, une hormone qui stimule la production des globules rouges.
- 10- Conversion de la vitamine D en sa forme active.

### II.6. Effets de la dyslipidémie sur les reins

La présence d'une dyslipidémie tend à aggraver la glomérulopathie et il a été décrit une augmentation du risque de néphropathie chez les diabétiques dyslipidémiques. Un autre mécanisme passerait par la captation par les cellules mésangiales des LDL modifiées. Les cellules mésangiales rénales possèdent, en effet, des récepteurs identiques aux récepteur scavengers des macrophages leur permettant de capter les LDL modifiées (**Farnier M, 2002**). La captation de LDL modifiées à la fois par les macrophages de la paroi artérielle et les cellules mésangiales rénales expliquerait l'association très fréquente entre diabète, néphropathie et athérosclérose. une augmentation des LDL oxydées a d'ailleurs pu être mise en évidence chez des diabétiques de type 2 qui présentent soit une macroangiopathie, soit une néphropathie, soit l'association des deux (**Picard S et al., 1996**). La stimulation de la prolifération de cellules mésangiales rénales induite par des cytokines dont la sécrétion est stimulée par les LDL modifiée pourrait également jouer un rôle. Le *Tumor Growth Factor*  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ) semble tenir une place particulièrement importante dans ces phénomènes. Mais les LDL modifiées peuvent également stimuler la sécrétion par les cellules endothéliales de facteur chimiotactique ou d'adhésion comme la M-CSF ou le Vcam-1 qui favorisent le

recrutement de nouveaux macrophages et l'infiltration monocyttaire. Cela participerait aussi à l'aggravation de la glomérulosclérose et de la fibrose tubulaire. La stimulation de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> pourrait également jouer un rôle dans l'altération hémodynamique intraglomérulaire et dans l'aggravation des lésions rénales. Mais des interactions complexes entre lipoprotéine et système rénine angiotensine ont aussi également une part très importante dans le développement des lésions glomérulaire et tubulo-interstitielle (**Farnier M, 2002**).



# **Matériel & méthodes**

### III. Matériel et méthodes

La partie pratique de notre mémoire a été réalisée de 18/09/2014 à 03/05/2015 au centre hospitalier universitaire -Naffissa Hamoud- d'Hussein Dey, au laboratoire de biologie et physiologie animale de l'école normale supérieure (Kouba) et au laboratoire de zoologie de l'université Djilali Bounaama de Khemis Miliana.

#### III.1 Matériel biologique

Nous avons choisi comme modèle expérimentale le rat des sables *Psammomys obesus* (*P.o*) décrit pour la première fois par CRETZCHMAR en 1828 (**Figure 11**).

La gerbille de désert, *P.o*, est un modèle animal polygénique unique de syndrome métabolique (insulino-résistance, l'obésité et le diabète de type 2), et ces pathologies ressemblent à ceux des êtres humains (**Atek Mebarki F et al., 2015**).

Le *P.o* est un rongeur déserticole strictement diurne, vit dans des terriers très profonds, se nourrit de plantes halophiles de la famille des chénopodiacées pauvre en calories (**Petter F, 1961**) et très riche en eau et en sels minéraux (**Binet P, 1955**).

#### Classification

Règne : Animalia

Sous phylum : Vertebrata

Classe : Mammalia

Ordre : Rodentia

Famille : Muridae

Sous famille : Gerbillinae

Genre : *Psammomys*

Espèce : *Psammomys obesus*



**Figure 11 : Le rat des sables *Psammomys obesus*.**

### III.2. Protocol expérimental

#### III.2.1. Capture et élevage des animaux

La capture des animaux consiste à inonder les terriers à partir du trou le plus élevé à l'aide d'un camion-citerne. Les animaux sont saisis à la main gantée à la sortie des autres orifices puis ils sont mis en cages.

A leur arrivée à l'animalerie de l'ENS, les rats sont répartis dans des cages individuelles en plastique équipées d'une litière renouvelée 3 fois par semaine, munies de deux ouvertures qui permettent à l'animal d'entrer et de sortir et de recréer les conditions naturelles de son terrier, la température de l'animalerie est de 25°C.

#### III.2.2. Constitution des lots

Après une période d'adaptation de 2 mois, 15 Rats males et femelles ont été répartis en deux lots :

**A- Lot témoin :** au nombre de 6 reçoivent un régime naturel à base des épinards (famille de chénopodiacées) pendant 3 mois.

**B- Lot traité :** au nombre de 9, soumis pendant 3 mois à un régime hypercalorique riche en l'huile de palme sous forme de cookies.

Ci-dessous sont présentés sous forme de tableau les différents constituants du régime naturel et hypercalorique.

**Tableau 04 : Composition approximative des nutriments organiques et minéraux contenus dans trois espèces de chénopodiacées désertiques (régime naturel de *P.o*) (Daly M et Daly S, 1974).**

	<i>Traganumnudatum</i>	<i>Salsolafoetida</i>	<i>Suaeda mollis</i>
<b>Eau</b>	84,0	85,0	88,1
<b>Azote</b>	3,6	2,9	4,6
<b>Protéines</b>	2,5	1,9	2,8
<b>Acides aminés</b>	0,2	0,1	0,4
<b>Sucres réducteurs</b>	2,4	1,8	4,9
<b>Amidon</b>	0,4	0,0	0,2
<b>Cellulose</b>	11,2	9,0	8,7
<b>Na</b>	7,8	11,8	12,2
<b>K</b>	3,9	3,8	1,6
<b>Ca</b>	1,1	1,0	0,6
<b>Mg</b>	2,4	2,1	1,4
<b>Cl</b>	1,0	3,8	7,1
<b>P</b>	0,2	0,2	0,2

**Tableau 05 : Les différents composants approximatifs du deux régimes alimentaires de rat *P. o.***

Composition chimique des ingrédients alimentaires	Régime naturel « épinard »	Régime hypercalorique riche en huile de palme « cookies »
Eau	91,40	13,00
Contenants énergétique (KJ/g)	0,97	18,00
Carbohydate	3,63	54,00
Protéine	2,86	23,00
Lipide	0,39	10,00
Autres	1,72	/
Cholestérol (mg %)	0,00	175,00
<b>Composition en acide gras (%)</b>		
Acide palmitique C <sub>16=0</sub>	0,049	39,72
Acide palmitoleique C <sub>16=1</sub>	0,005	0,170
Acide margarique C <sub>17=0</sub>	0,00	0,09
Acide margaroleique C <sub>17=1</sub>	0,00	0,03
Acide stéarique C <sub>18=0</sub>	0,004	4,960
Acide oléique C <sub>18=1</sub>	0,005	38,88
Acide linoléique C <sub>18=2</sub>	0,026	14,86
Acide linoleneique C <sub>18=3</sub>	0,138	0,56
Acide archaïque C <sub>20=0</sub>	0,00	0,33
Acide gadoleique C <sub>20=1</sub>	0,00	0,17
Acide behenque C <sub>22=0</sub>	0,00	0,09
Acide lignocerique C <sub>24=0</sub>	0,00	0,13
<b>Pourcentage des acides gras saturés et insaturés (%)</b>		
Acides gras mono-saturés	0,010	39,25
Acides gras polyinsaturés	0,165	15,42
Acides gras saturés	0,063	45,32

### III.2.3. Prélèvement des organes

Les animaux sont euthanasiés par une injection intra-péritonéale de kétamine (150mg /kg), les reins sont prélevés après dissection et rapidement plongés dans le mélange fixateur.

### III.3. Méthodes d'études

#### III.3.1. Techniques histologiques

##### III.3.1.1. Fixation

Dans notre étude on a réalisé une fixation chimique par le formol dilué à 10 %. La fixation chimique consiste à protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des enzymes contenus dans les lysosomes cellulaires (Kalem K, 2013).

##### III.3.1.2. La circulation

Elle s'effectue en trois étapes, réalisée par un automate constitué de 12 cuves disposées en cercle (Figure 12).

###### A- Déshydratation

Cette étape permet l'élimination de l'eau des tissus afin de les préparer à une inclusion dans un milieu hydrophobe (la paraffine). Elle s'effectue par le passage d'échantillon contenu dans des cassettes par 5 cuves remplies d'alcool à teneur croissante (70 ° à 100°).

###### B- Eclaircissement

L'éclaircissement permet l'élimination totale de traces d'alcool par un passage des pièces dans 5 bains de toluène ou de xylène.

###### C- Imprégnation

Dernière étape, s'effectue par passage des échantillons dans 2 bains de paraffine.



Figure 12 : Automate de circulation.

### III.3.1.3. Inclusion et confection du bloc de paraffine

Les échantillons ont été prélevés des cassettes à l'aide d'un pince puis placés dans des moules en inox immergés dans la paraffine chauffée. Après refroidissement, le bloc est démoulé et ce bloc est ferme et facile à couper (**Figure 13**).



A- Inclusion en paraffine.



B- Refroidisseur.



C- Moules en inox.

**Figure 13 : Inclusion et mise en bloc.**

### III.3.1.4. Confection et étalement des coupes

La confection est réalisée à l'aide d'un microtome de type Leica, après l'installation de bloc, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 15 ou à 20  $\mu\text{m}$ , celle-ci est ramenée à 4  $\mu\text{m}$  pour obtenir des coupes fines contenant le tissu.

Le ruban de coupe est étalé dans un bain marie à 37°C, récupéré sur des lames ordinaires, puis mis dans un étuve pour sécher et faire adhérer la paraffine à la lame (**Figure 14**).



A- Confection des coupes.



B- Bain Marie.



C- Etuve.

**Figure 14 : Confection et étalement des coupes.**

### III.3.1.5. Coloration

La coloration permet l'analyse de l'architecture du tissu, des cellules, de leur noyau, de leur cytoplasme et des constituants extracellulaires (**Figure 15**). Les coupes ne seront pas prêtes à recevoir les colorants qu'après les deux étapes suivantes : le déparaffinage et l'hydratation.

#### III.3.1.5.1. Déparaffinage

Le déparaffinage sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants hydrophiles puissent pénétrer. Les coupes sont passées par un bain de toluène pendant 20 minutes.

#### III.3.1.5.2. Hydratation

L'hydratation permet l'apport de l'eau, les coupes sont passées dans des bains d'alcool à concentration décroissante (100°, 90°, 70°), puis rincées à l'eau distillée.

#### III.3.1.5.3. Colorations des coupes

##### A- Trichrome de Masson (Annexe 03)

Coloration histologique trichromique associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline, une coloration cytoplasmique par un mélange de colorants acides (Fuschine-Ponceau) et une autre du collagène par le vert lumière ou le bleu d'aniline (**Ganter P et Jollés G, 1970**).

Les résultats : le collagène coloré en bleu ou en vert, le cytoplasme en rose à rouge, les noyaux en bleu foncé ou brun, les hématies et la granulation éosinophile en rouge (**Marck V, 2010**).

##### B- Acide Périodique de Schiff (APS) (Annexe 04)

Cette méthode met en évidence les glucides, le mécanisme est le suivant : un agent oxydant, l'acide périodique rompt les liaisons entre 2 carbones de certains groupements chimiques en faisant apparaître des aldéhydes. Ces aldéhydes sont visualisés par le réactif de schiff en rouge (**Ganter P et Jollés G, 1970**).

##### C- Coloration de Réticuline (Annexe 05)

Cette coloration permet de mettre en évidence les fibres de réticuline, et identifier une augmentation de celles-ci dans diverses fibroses pathologiques (**Blumenkrantz M et Chicoine D, 2012**).

##### D- Rouge Alizarine (Annexe 06)

Cette coloration met en évidence l'accumulation du calcium tissulaire.





**Figure 15 : Coloration des coupes histologiques.**

### **III.3.1.5.4. Déshydratation et éclaircissement**

La déshydratation s'effectue par passage des lames dans un bain d'alcool absolu (100°). L'éclaircissement se fait dans le toluène.

### **III.3.1.6. Montage des coupes**

Le montage entre lame et lamelle à l'aide de l'Eukit permet d'observer les lames et de les conserver (**Figure 16**).



**Figure 16 : Montage des coupes.**

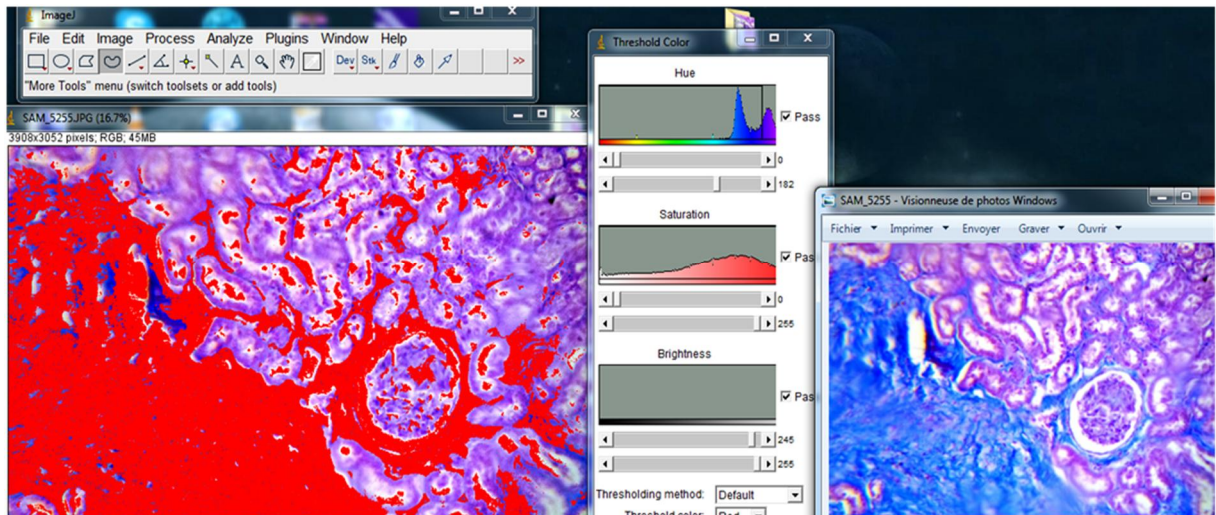
### **III.3.1.7. Observation des coupes et acquisition des images**

Les lames sont observées grâce au microscope optique Optica, Motic et Leica et prises en photos par un appareil photo numérique de type Samsung ES95.



### III.3.2. Etude morphométrique

Nous avons mesuré le tissu fibreux périvasculaire, tissu fibreux interstitiel, le réseau réticulinique, la chambre glomérulaire ainsi que le glomérule en utilisant le logiciel Imagej. Le calcul du pourcentage de chaque paramètre par rapport à la surface totale de l'image a été fait sur des images dont le grossissement est le même. Ci-dessous la plateforme du logiciel Imagej et les étapes du calcul (**Figure 17**).



**Figure 17 : Plateforme expliquant les étapes du calcul par l'imagej.**

### III.3.3. Etude statistique

Le test statistique utilisé est le test non-paramétrique de Mann-Whitney réalisé sur Graph PAD InStat (package Prism 5.0, San Diego, CA) pour la comparaison des moyennes des paramètres morphométrique entre le groupe des rats soumis au RHC et celui au RN.

La valeur de test nous donne le degré de signification lu sur la table, ou P selon :

- Si  $P \leq 0.0001$ : la différence est hautement significative \*\*\*.
- Si  $P \leq 0.001$  : la différence est très significative \*\*\*.
- Si  $P \leq 0.01$  : la différence est significative \*\*.
- Si  $P \leq 0.05$  : la différence est peu significative \*.
- Si  $P \geq 0.05$  : la différence est non significative.

# Résultats

### IV.1. Résultats histologiques

#### IV.1.1. Etudes histologiques du rein de *Psammomys obesus* soumis au régime naturel et hypercalorique

##### IV.1.1.1. Les coupes du rein de *Psammomys obesus* soumis au régime naturel

L'analyse des coupes histologiques du rein de *P.o* témoin à différents grossissement permet de comprendre l'architecture rénale.

Le parenchyme rénal est divisé en une zone corticale externe appelée **le cortex rénal** et une zone centrale appelée **médulla rénale**. Chaque rein est enveloppé par une **capsule fibreuse** interne et une **capsule adipeuse** externe. Des portions du cortex se prolonge entre les pyramides de Malpighi (médulla rénale) pour former les **colonnes de Bertin**.

- **Le cortex rénal**

Au grossissement moyen du cortex rénal, les **glomérules** apparaissent comme des structures denses arrondies entourés d'un espace étroit clair, la **chambre glomérulaire** ou **espace de Bowman** ainsi que les **tubules rénaux**.

Le fort grossissement permet de visualiser la touffe glomérulaire, les feuillets pariétal et viscéral de la capsule de Bowman et de distinguer les tubules rénaux en **tubules contournés proximal** formé d'un **épithélium cylindrique simple a bordure en brosse** et **tubules contournés distal** constitué d'un **épithélium cubique simple**. **Les artères et les veines interlobulaires** ainsi que les **artérioles afférentes** dans le cortex externe, les **artères et les veines arqués** au niveau de la **jonction cortico-médullaire**.

Le fort grossissement permet d'observer **l'appareil juxtaglomérulaire** où ; **les cellules de TCD deviennent cylindrique** (appelées **macula densa**) au contact de l'artériole afférente (**myoépithéliocytes**).

- **La médulla rénale**

Au moyen grossissement, nous observons la médulla rénale formée par les **pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein**. Chaque pyramide de Malpighi est une structure triangulaire possédant une base tournée vers le cortex rénale et une sommet ou **papille** qui fait saillie dans la lumière d'un **petit calice**, le **grand calice** puis le **bassin**. Les pyramides de

Ferrein sont visibles sous forme de striations émis par les pyramides de Malpighi vers le cortex rénal.

Au fort grossissement de la médulla nous observons **les segments larges et fines de l'anse de Henlé** et **les tubes collecteurs de Bellini** au niveau des **rayons médullaires** et les pyramides de Malpighi ainsi que les **canaux papillaires** au niveau de la papille rénale.

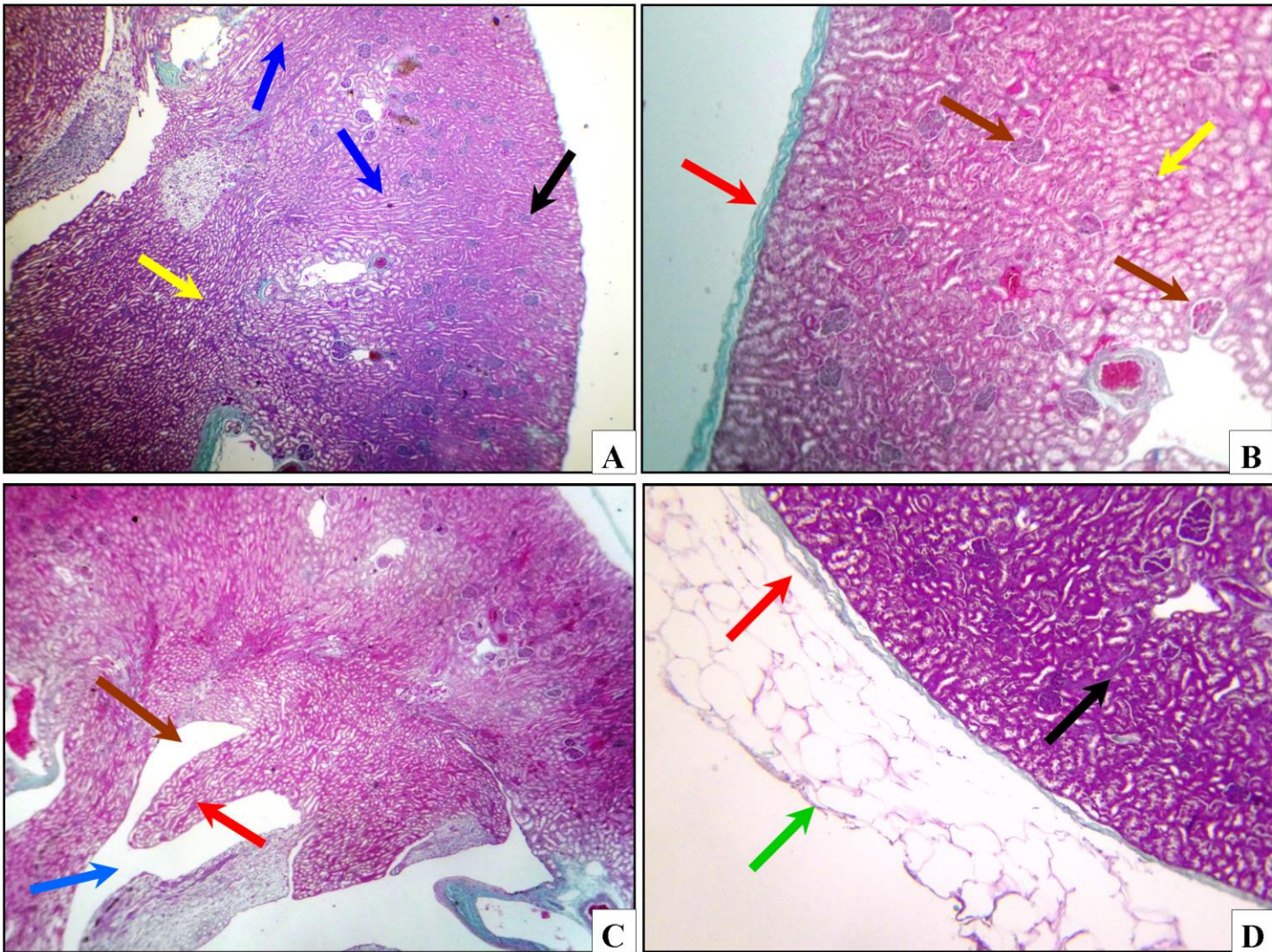
### **IV.1.1.2. Les coupes du rein de *Psammomys obesus* soumis au régime hypercalorique**

L'utilisation de plusieurs colorations nous a permis de révéler la présence de nombreuses altérations structurales et cellulaires après analyse des coupes histologiques du rein par le microscope photonique à différents grossissements. Ces altérations sont comme suit :

- Une dépression de la capsule fibreuse et du parenchyme rénale corticale.
- Un épaissement de la capsule fibreuse externe.
- Une inflammation chronique minime due à l'infiltration des cellules inflammatoires monomorphes à prédominance lymphocytaires au niveau du parenchyme rénale cortical.
- Une augmentation de l'accumulation des fibres de collagène interstitiel constituant majeur de la matrice extracellulaire conduisant à la formation d'une fibrose périglomérulaire et tubulo-interstitielle.
- Une densification du réseau réticulinique.



**PLANCHE I**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TEMOIN.**



**Figure A : Coloration au trichrome de Masson, GrX40.**

Cette coupe représente une vue d'ensemble du rein à faible grossissement. Nous observons une zone périphérique foncée, le cortex rénale(—→) entourant une zone centrale, la médulla rénale(—→). Les striations visibles sont les rayons médullaires (—→).

**Figure B : Coloration au trichrome de Masson, GrX100.**

Cette coupe montre le parenchyme rénal cortical. Nous observons les glomérules de Malpighi (—→) et les tubules rénaux (—→) ainsi que la capsule fibreuse (—→).

**Figure C : Coloration au trichrome de Masson, GrX40.**

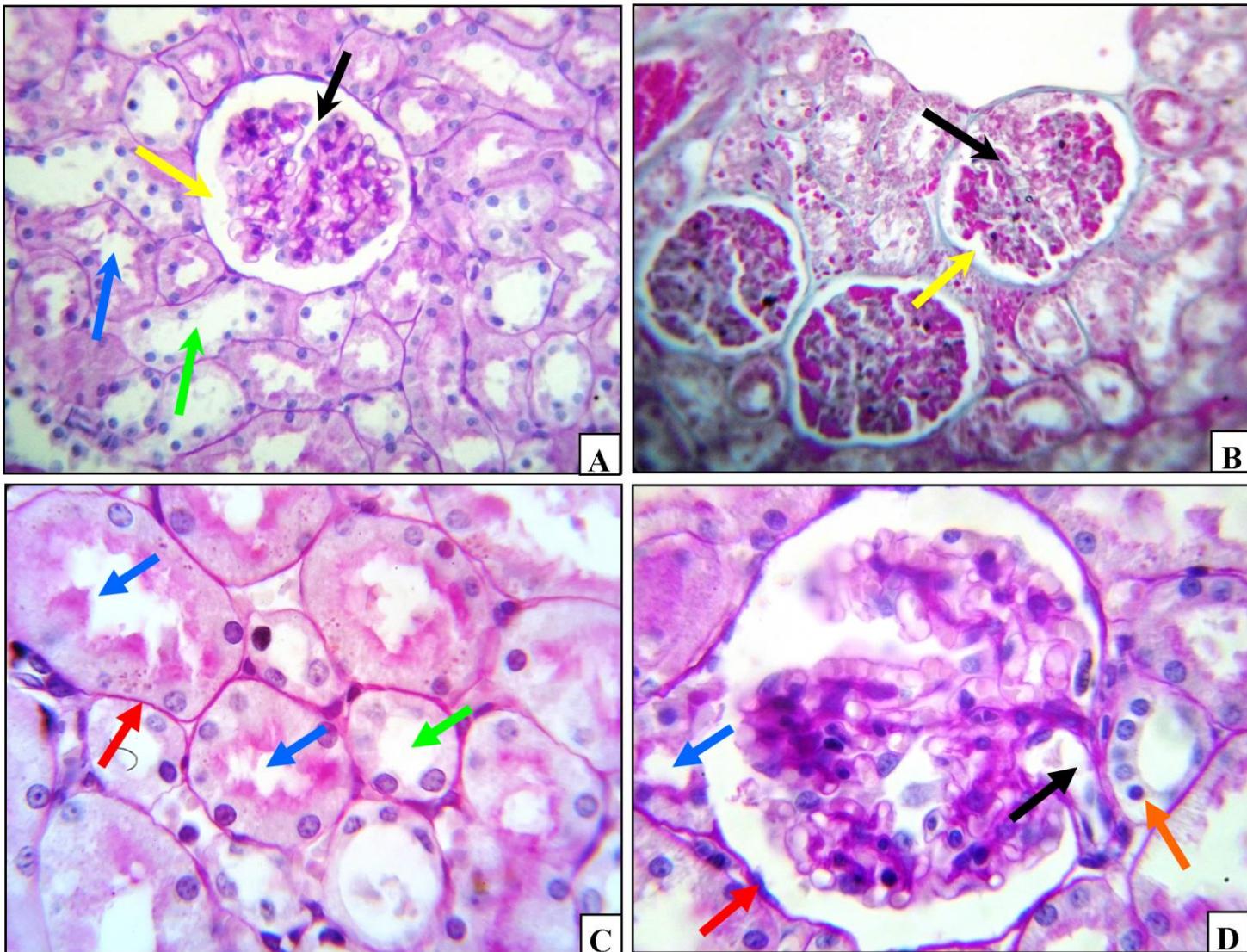
Cette coupe met en évidence la médulla rénale(—→). Nous observons une papille rénale (—→), une lumière du calice (—→) et le bassinnet (—→).

**Figure D : Coloration au trichrome de Masson, GrX 100.**

Cette coupe montre la capsule fibreuse (—→) interne et la capsule adipeuse externe(—→). Nous observons aussi une portion du cortex rénale (—→).



**PLANCHE II**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TEMOIN.**



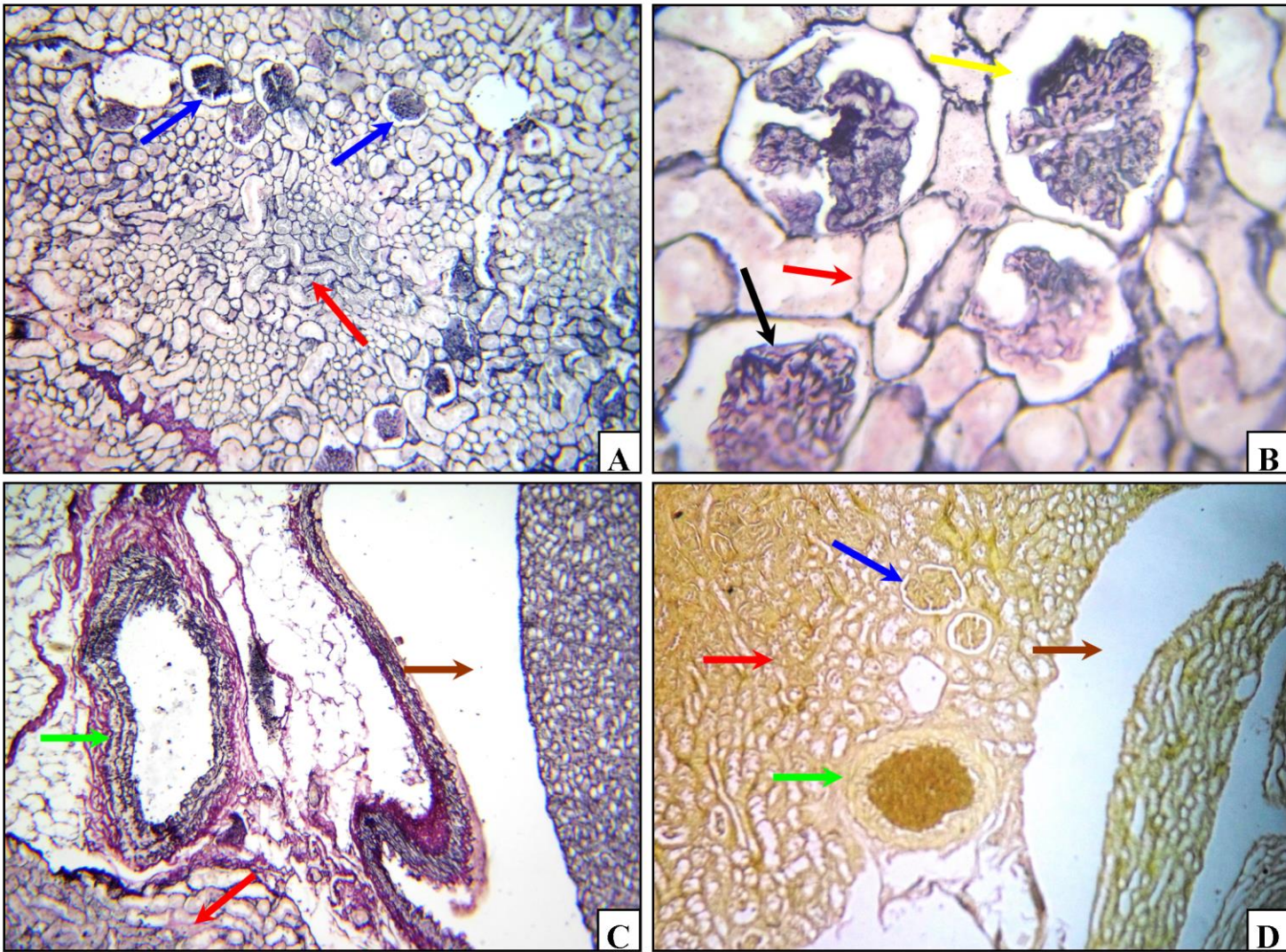
**Figure A et B : Coloration à l'acide périodique de Schiff (A) et Trichrome de Masson (B), GrX 400.**  
 Au fort grossissement nous observons les glomérules de Malpighi (—→), l'espace de Bowman (—→) et les tubules contournés proximaux (—→) et distaux (—→).

**Figure C : Coloration à l'acide périodique de Schiff, GrX 1000.**  
 Nous observons au fort grossissement du cortex rénale, l'épithélium cylindrique simple a bordure en brosse du TCP (—→) et l'épithélium cubique simple de TCD (—→). La lame basale est visible (—→).

**Figure D : Coloration à l'acide périodique de Schiff, GrX 1000.**  
 Cette coupe met en évidence l'appareil juxtaglomérulaire. Nous observons les cellules de macula densa (—→) de TCD au contact de l'artéiole afférente (—→), le feuillet pariétal de la capsule de Bowman qui repose sur la lame basale (—→) et le pole urinaire (TCP) (—→).



**PLANCHE III**  
**COUPES HISTOLOGIQUE DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TEMOIN.**



**Figure A : Coloration de réticuline, GrX 100.**

Cette coupe met en évidence le cortex rénale au moyen grossissement. Nous observons les corpuscules de Malpighi (→) et les tubules rénaux (→).

**Figure B : Coloration de réticuline, GrX 400.**

Nous observons au fort grossissement la réticuline dans autour des corpuscules de Malpighi et des tubules Rénales (→). Les glomérules (→) ainsi que l'espace de Bowman (→) sont bien visibles.

**Figure C : Coloration de réticuline, GrX 400.**

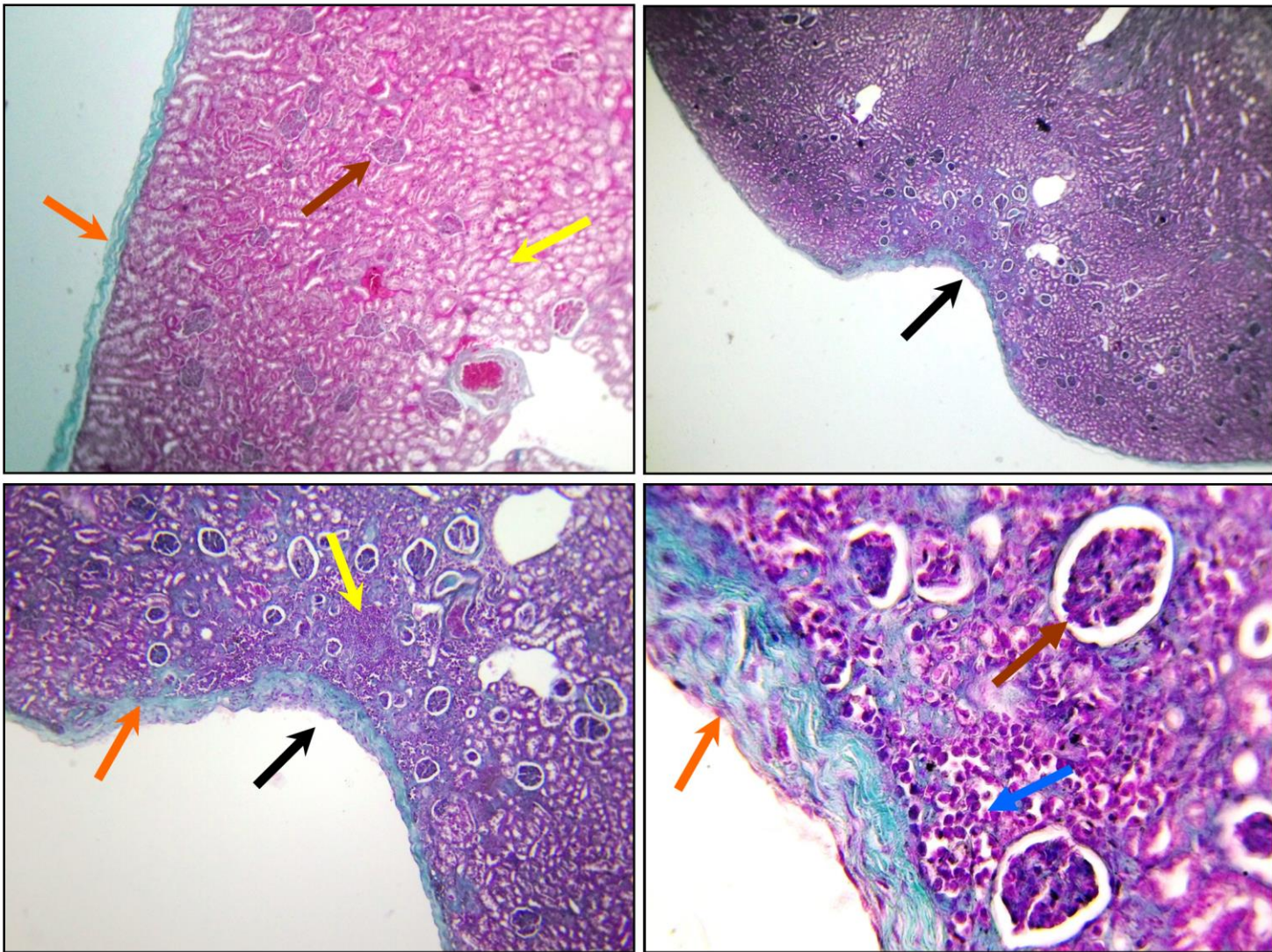
Au fort grossissement, nous observons une artère entourée d'une trame réticulinique (→), des tubules Rénaux (→), ainsi que la lumière (→) du bassinnet.

**Figure D : Coloration de rouge alizarine, GrX 100.**

Au moyen grossissement nous observons les tubules rénaux (→) et les corpuscules de Malpighi (→), un artère interlobaire (→) ainsi que la lumière du bassinnet (→).



**PLANCHE IV**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TEMOIN ET TRAITE.**



**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Cette coupe montre l'histologie du cortex rénale sein. Nous observons une capsule Fibreuse (→) d'épaisseur homogène, des glomérules (→) entre les tubules rénaux (→).

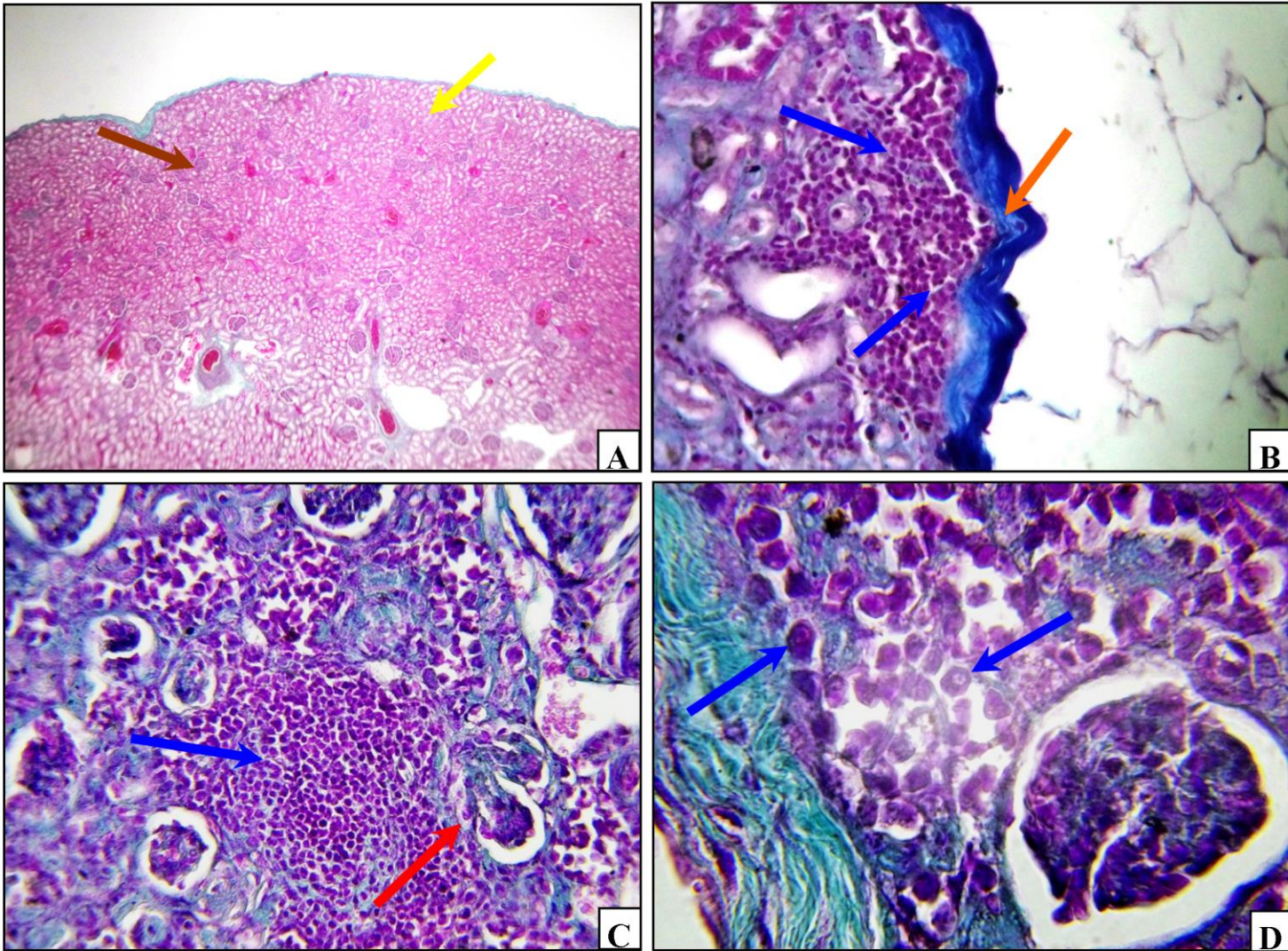
**Figure B :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 40. Au faible grossissement nous observons une dépression (→) de la capsule fibreuse et du parenchyme rénale corticale.

**Figure C :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Au moyen grossissement, nous observons au niveau de la dépression (→) du parenchyme rénale corticale l'absence des tubules rénaux (→) avec un épaissement de la capsule fibreuse (→).

**Figure D :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400. Au fort grossissement du cortex rénale, nous observons des glomérules rénales (→) entourés par un amas de cellules inflammatoires (→). Ces cellules inflammatoires ont infiltré la capsule fibreuse conduisant a son épaissement (→).



**PLANCHE V**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TÉMOIN ET TRAITÉ.**



**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Cette coupe au faible grossissement, montre un parenchyme rénale cortical sain. Nous observons une absence d'infiltrats inflammatoire. Les glomérules (→) et les tubules rénales (→) sont bien visibles.

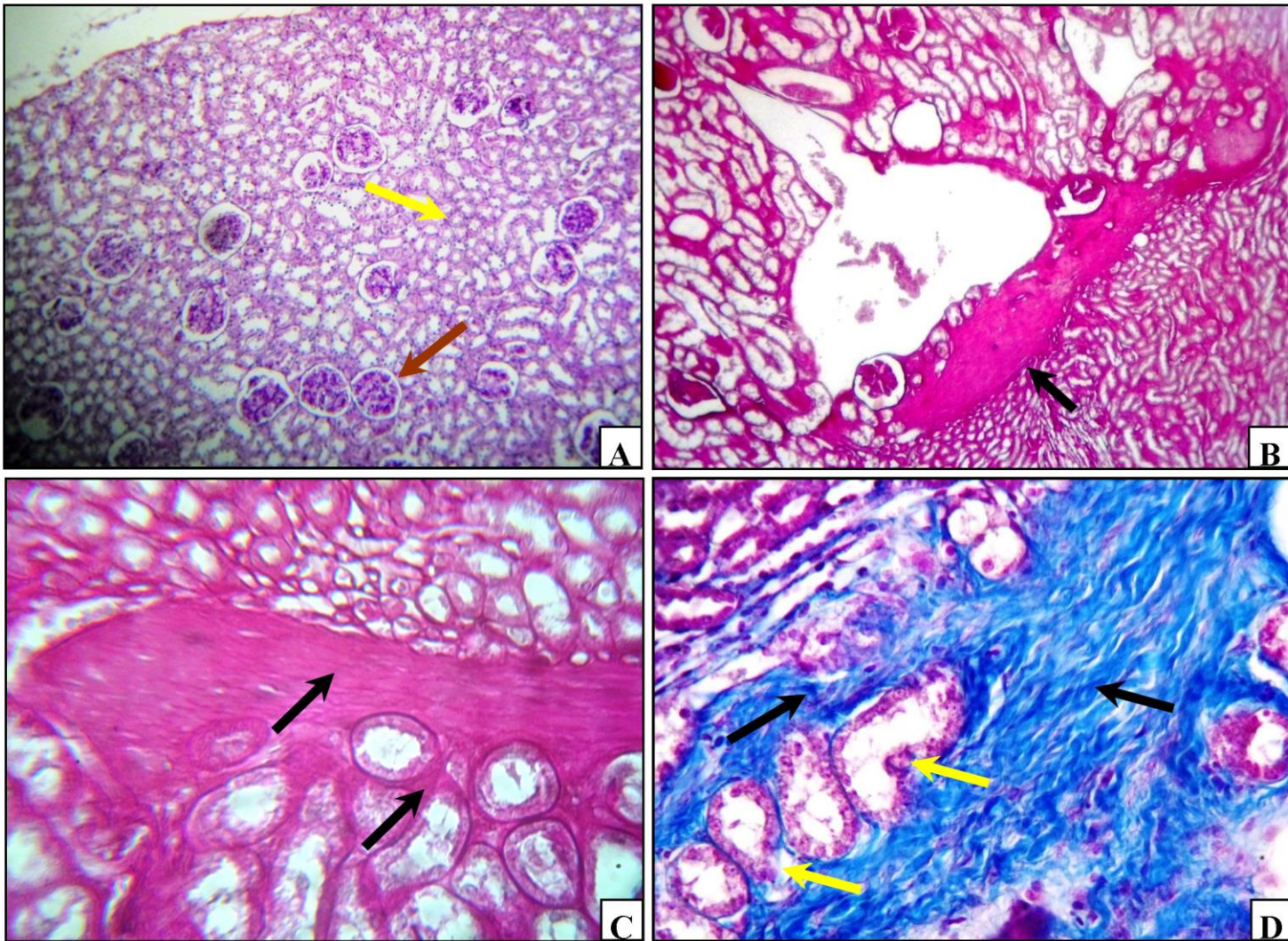
**Figure B :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Au moyen grossissement, cette coupe montre un amas de cellules inflammatoires (→) au niveau du cortex rénale sous une capsule rénale épaisse (→).

**Figure C :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX400. Au fort grossissement nous observons des glomérules dégénérés et atrophiés (→) entourés par un amas de cellules inflammatoire (→) au niveau du cortex rénale.

**Figure D :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400. Le fort grossissement permet de mettre en évidence le type de cellules inflammatoires. Ainsi nous observons un amas de cellules lymphocytaires (→) confirmant l'installation d'une inflammation chronique à prédominance lymphocytaire.



**PLANCHE VI**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TÉMOIN ET TRAITÉ.**



**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au APS, GrX 100. Cette coupe du rein de *Psammomys obesus* témoin montre l'histologie saine du cortex rénal. Nous observons les corpuscules de Malpighi (→) et les tubules rénaux (→).

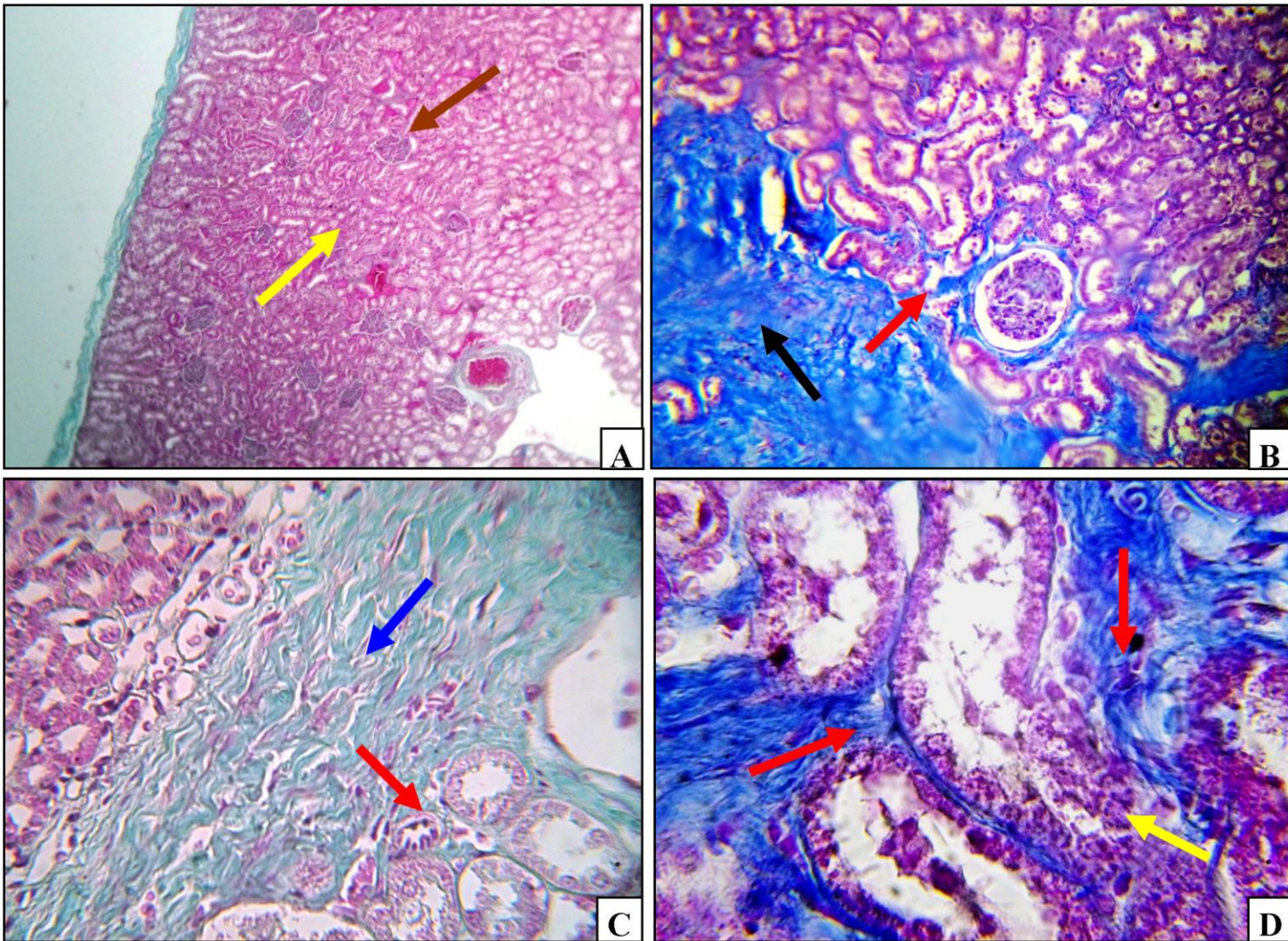
**Figure B :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au APS, Gr X 100. Nous observons dans cette coupe une accumulation du matériel APS positif (glycoprotéines matricielles) entre les tubules rénaux (→).

**Figure C :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au APS, GrX 400. Au fort grossissement nous observons une accumulation du matériel APS positif de nature homogène indiquant une fibrose tubulo-interstitielle (→).

**Figure D :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000. Cette coloration nous montre bien que le matériel APS positif est un dépôt de fibres de collagène (→) indiquant une fibrose tubulo-interstitielle occupant le parenchyme rénal et conduisant à une atrophie des tubules rénaux (→).



**PLANCHE VII**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TÉMOIN ET TRAITÉ.**



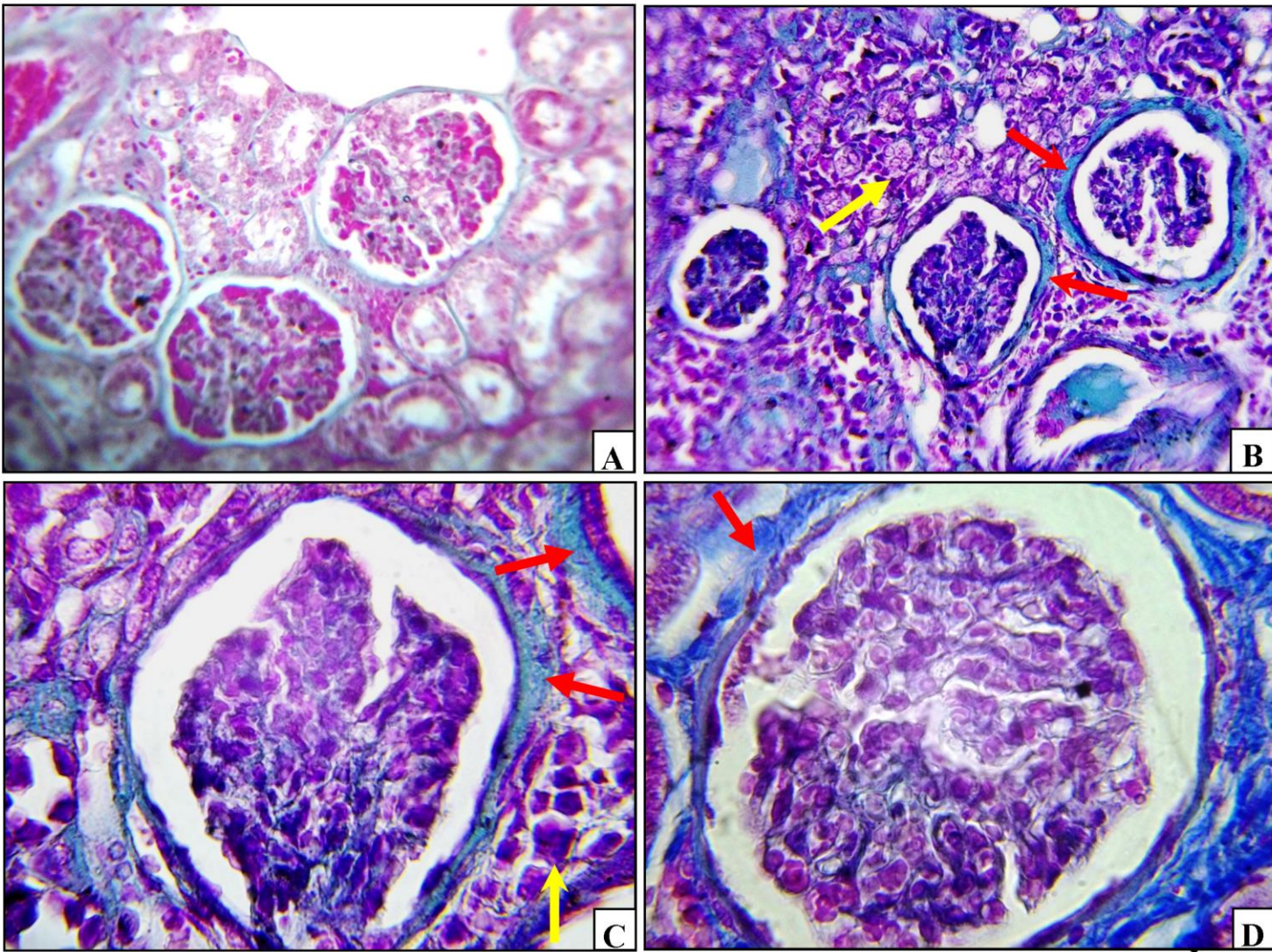
**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Nous observons au faible grossissement une portion du cortex rénale normale. Nous observons un parenchyme rénale sain caractérisé par une absence des dépôt de tissu fibreux entre les glomérules (→) et les tubules rénaux (→).

**Figure B et C :** Coupes histologiques du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 400. Ces deux coupes représentent une portion du cortex rénale au fort grossissement. Nous observons une accumulation tubulo-interstitielle (→) très importante du collagène coloré par bleu d'aniline (→) et le vert lumière (→) respectivement.

**Figure D :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000. Cette coupe au fort grossissement montre une portion du rein d'animaux traité. Nous observons une fibrose tubulo interstitielle (→) envahissant le parenchyme rénale et provoquant une atrophie des tubules rénaux (→).



**PLANCHE VIII**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TÉMOIN ET TRAITÉ.**



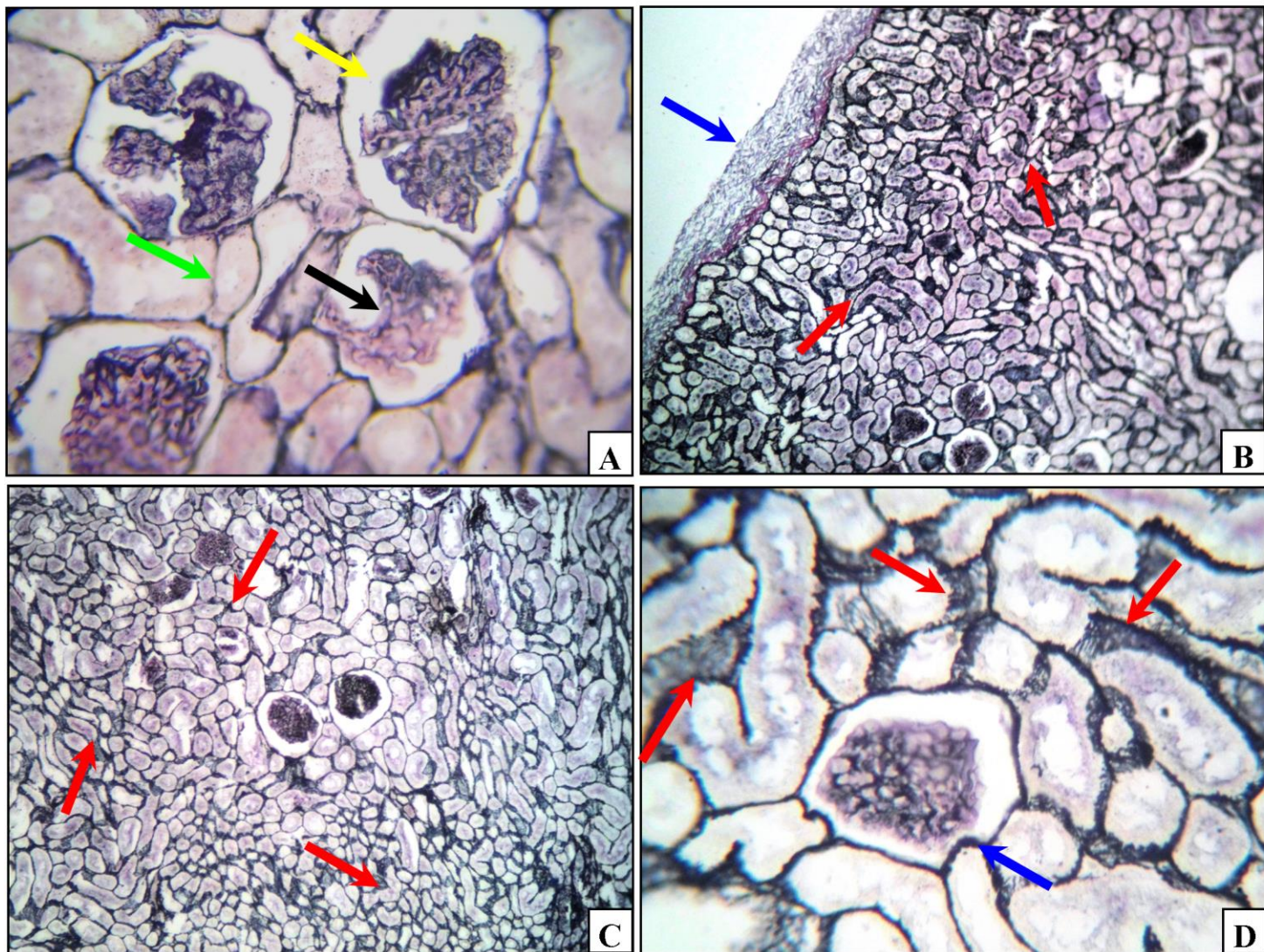
**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 100. Cette coupe représente une portion du parenchyme rénale corticale. Nous observons l'absence du tissu fibreux et des cellules inflammatoires autour des glomérules rénaux.

**Figure B :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson GrX 400. Dans cette coupe nous observons une augmentation des dépôts de collagène autour des glomérules (→) et une présence des cellules inflammatoires périglomérulaire et intraglomérulaire (→).

**Figure C et D :** Coupes histologiques du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au Trichrome de Masson, GrX 1000. Au fort grossissement nous observons une augmentation du tissu fibreux périglomérulaire (→) entouré de cellules inflammatoires de type lymphocytaire (→).



**PLANCHE IX**  
**COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE *PSAMMOMYS OBESUS* TEMOIN ET TRAITE.**



**Figure A :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* témoin. Coloration au réticuline, GrX400. La figure A nous montre une partie du cortex rénale de *Psammomys obesus* témoin. Nous observons les glomérules de Malpighi ( ———> ), l'espace de Bowman ( ———> ) et les tubules rénales entouré par un réseau fin de fibres de réticuline ( ———> ).

**Figure B :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au réticuline, GrX400. Cette coupe représente une partie du parenchyme rénale corticale du rein de *Psammomys obesus* traité. Nous observons une augmentation de la trame réticulinique ( ———> ) entre les tubules rénales. La capsule fibreuse est très visible ( ———> ) et elle ne présente aucune altération du matériel réticulinique.

**Figure C :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au réticuline, GrX100. Au moyen grossissement du cortex rénale, nous observons un réseau très dense de la trame réticulinique entre les tubules rénaux ( ———> ).

**Figure D :** Coupe histologique du rein de *Psammomys obesus* traité. Coloration au réticuline, GrX400. Au fort grossissement du cortex rénale, cette coupe montre un réseau densifié de la trame réticulinique entre les tubules rénaux ( ———> ) et autour du corpuscule rénale ( ———> ). Cette coloration nous montre aucune accumulation du matériel réticulinique au niveau de la touffe glomérulaire.

## IV.2. Résultats histomorphométrique

Les résultats de l'analyse morphométrique des coupes histologiques réalisés sur le rein de *P.o* soumis au RN et celui soumis au RHC sont représentés sous forme d'histogrammes.

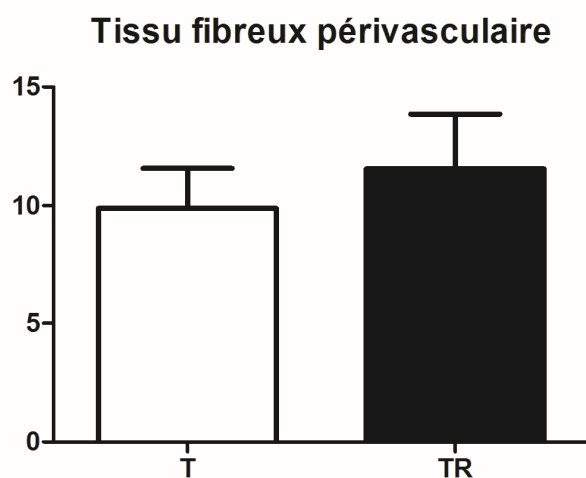
### IV.2.1. Quantification du tissu fibreux périvasculaire

**Tableau 6 : Valeurs moyennes de la surface occupée par le tissu fibreux périvasculaire.**

	TE	TR
Moyenne	9,875	11,4
ESM	1,688	2,315

**Différence non significative entre les rats soumis au RN et ceux soumis au RHC,  $P > 0.05$ .**

Nous remarquons que les *P.o* soumis au RHC présentent une augmentation non significative ( $P=0,4767$ ) du tissu fibreux périvasculaire par rapport au *P.o* soumis au RN.



**Figure 18 : Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le tissu fibreux périvasculaire dans le rein entre les *P.o* soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.**



#### IV.2.2. Quantification de la trame réticulinique

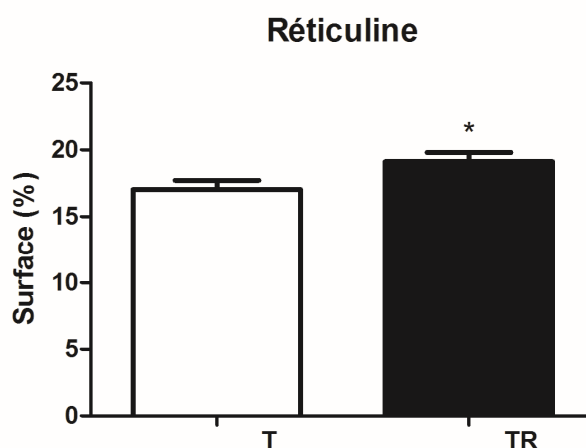
Voici ci-dessous la Moyenne  $\pm$  ESM concernant la quantification de la trame réticulinique.

**Tableau 7 : Valeurs moyennes de la surface occupée par la trame réticulinique.**

	TE	TR
Moyenne	17,03	19,11
ESM	0,6945	0,6812

**Différence peu significative entre les rats soumis au RN et ceux soumis au RHC,  $P > 0.05$ .**

Nous remarquons que les *P.o* soumis au RHC présentent une augmentation peu significative (\* $P=0.014$ ) de la trame réticulinique par rapport au *P.o* soumis au RN.



**Figure 19 : Histogramme montrant la différence de la surface occupée par la trame réticulinique dans le rein entre les *P.o* soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.**

#### IV.2.3. Quantification du tissu fibreux interstitiel

**Tableau 8 : Valeurs moyennes de la surface occupée par le tissu fibreux interstitiel.**

	TE	TR
Moyenne	12,25	29,82
ESM	5,023	6,201

**Différence très significative entre les rats soumis au RN et ceux soumis au RHC,  $P > 0.05$ .**

Nous remarquons que les soumis au RHC présentent une augmentation très significative (\*\* $P=0,0049$ ) du tissu fibreux interstitiel par rapport au *P.o* soumis au RN.

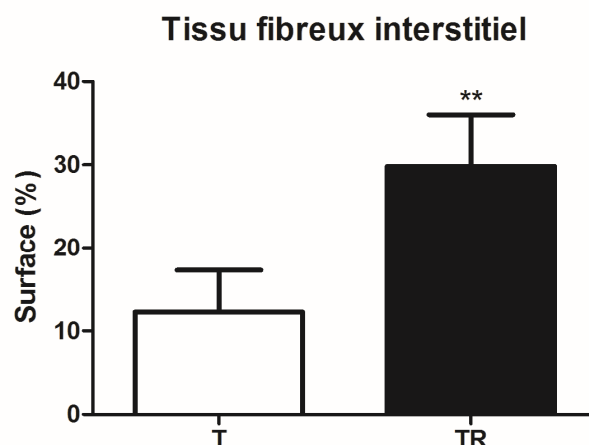


Figure 20 : Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le tissu fibreux interstitiel du rein entre les *P.o* soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.

#### IV.2.4. Mesure de la taille du glomérule rénale

Tableau 9 : Valeurs moyennes de la surface occupée par le glomérule rénale.

	TE	TR
Moyenne	74,22	78,59
ESM	1,893	1,795

Différence non significative entre les rats soumis au RN et ceux soumis au RHC,  $P > 0.05$ .

Nous remarquons que les *P.o* soumis au RHC présentent une augmentation non significative ( $P=0,0850$ ) de la touffe glomérulaire par rapport au *P.o* soumis au RN.

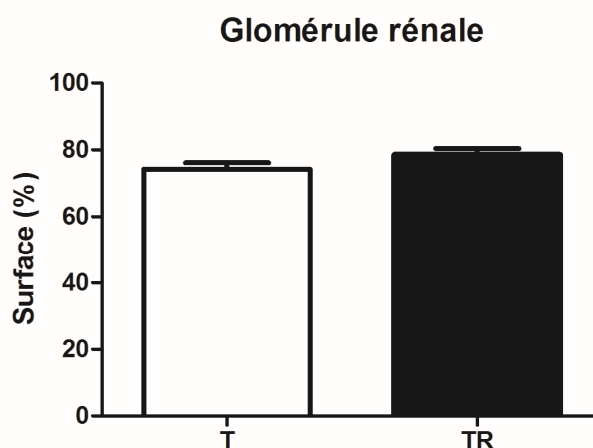


Figure 21 : Histogramme montrant la différence de la surface occupée par le glomérule rénale entre les *P.o* soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.



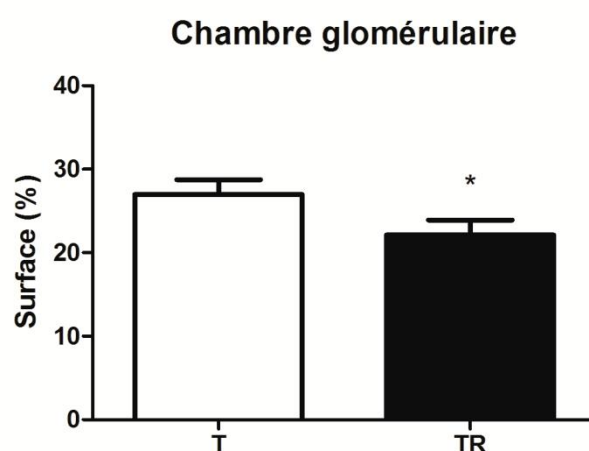
IV.2.5. Mesure de la surface de la chambre glomérulaire

**Tableau 10 : Valeurs moyennes de la surface occupée par la chambre glomérulaire.**

	TE	TR
Moyenne	26,97	22,12
ESM	1,792	1,796

Différence peu significative entre les rats soumis au RN et ceux soumis au RHC,  $P > 0.05$ .

Nous remarquons que les *P.o* soumis au RHC présentent une diminution peu significative (\* $P=0,0360$ ) de la chambre glomérulaire par rapport au *P.o* soumis au RN.



**Figure 22 : Histogramme montrant la différence de la surface occupée par la chambre glomérulaire dans le rein entre les *P.o* soumis au RHC comparés à ceux soumis au RN.**

**Conclusion**

Un régime hypercalorique riche en huile de palme induit au niveau du rein de *P.o* plusieurs altérations histologiques représentées par : une fibrose périvasculaire et interstitielle caractérisée par une densification de la trame réticulinique interstitielle ; une inflammation chronique à prédominance lymphocytaire au niveau de parenchyme rénale témoignant d'une inflammation chronique et un épaissement de la capsule fibreuse externe.

L'étude morphométrique a confirmée les altérations histologiques. En effet, nous avons observé, après analyse des images obtenus, une augmentation très significative de tissu fibreux interstitiel et non significative du tissu fibreux périvasculaire, une diminution peu significative de la chambre glomérulaire et une augmentation peu significative de la trame réticulinique par rapport au rat soumis un RN.

# Discussion

### V. Discussion

Les hyperlipidémies comportent un risque élevé d'athérosclérose, elles sont d'origines alimentaires (régime riche en graisses saturées) et/ou associées à divers étiologies (diabète, néphropathie, obstruction des vois biliaires, médicament) (Asselah F, 2013). La dyslipidémie joue un rôle important dans le développement et la progression de la néphropathie diabétique (Prakash J, 2012).

La prévalence de la dyslipidémie augmente chez les patients avec une insuffisance rénale chronique et contribue à un risque élevé de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le profil lipidique de ces patients montre une augmentation des triglycérides, une accumulation de lipoprotéines athérogènes et une diminution du HDL-cholestérol (Ponte B *et al.*, 2009).

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet d'un régime hypercalorique riche en huile de palme, sur le développement des lésions rénales chez les rats de sables *P.o* durant 3 mois de régime.

L'hyperlipidémie est connue pour être un facteur de risque majeur pour la progression des maladies rénales dans le diabète. Des études récentes ont montré que les profils lipidiques anormaux sont généralement tôt diabète de type 2 à la néphropathie diabétique (He L *et al.*, 2015). Cependant, les premiers effets des anomalies des triglycérides et de cholestérol sur les lésions rénales dans les modèles animale de diabète de type 1 ne sont pas entièrement suffisantes et nécessitent des modèles animaux plus fiables pour l'exploration des mécanismes sous-jacents.

Les modèles de hamster, un rongeurs de la famille des Muridés, sont des outils importants pour l'étude du métabolisme des lipides en raison de leur ressemblance avec les humains en termes d'utilisation des lipides et une forte sensibilité aux taux de cholestérol et de graisses alimentaires (He L *et al.*, 2015). Dans ce travail, nous avons choisi le *P.o* comme modèle animale car il mime les mêmes étapes de développement des maladies d'origines métaboliques et leurs complications. En effet, *P.o* peut développer un syndrome métabolique semblable à l'être humain accompagné d'une néphropathie diabétique (Scherzer P *et al.*, 2011).

Notre régime alimentaire administré à nos animaux est riche en huile de palme dont sa composition est caractérisée par la présence de quatre AG : l'acide palmitique (39.72%), l'acide oléique (38.88%), l'acide linoléique (14.86%) et de moindre quantité en acide stéarique (4.96%). Ces derniers sont réparties en trois classes d'AGs : les acides gras saturés (AGS ; 45.32%), les acides gras monoinsaturés (AGMS ; 39.25%) et les acides gras polyinsaturés (AGPI ; 15.42%). Cependant, la ration lipidique trop riche en acides gras saturés conduit

progressivement à l'apparition d'un syndrome métabolique et le développement des complications liées à l'insulinorésistance, caractéristique majeur de diabète de type 2. L'effet de l'acide palmitique, un des composants majeur de l'huile de palme, sur la sensibilité à l'insuline et le développement de la dyslipidémie représente un mécanisme très important dans l'insulinorésistance. Cet effet pourrait être lié aux acides gras saturés à travers leurs activités pro-inflammatoires sur les tissus adipeux et musculaire (Ieray C, 2013). Selon Ryu S *et al* en 2009 une augmentation à la fois des TG et un taux bas de HDL-C sont associés à un risque accru de manière significative de l'insuffisance rénale chronique.

La relation entre la sensibilité à l'insuline et l'ingestion des lipides saturés a été clairement mise en évidence chez des sujets souffrant de maladie coronarienne indépendamment de l'obésité. En revanche, la relation avec l'obésité a été démontrée chez les sujets porteurs du gène FTO, gène considéré comme l'un des plus importants dans les formes communes de l'obésité. Les mécanismes impliquant l'acide palmitique dans la régulation de la captation des molécules de glucose par les cellules musculaires ou les adipocytes sont de mieux en mieux connus. En effet, l'acide gras intervient au niveau de la phosphatidylinositol 3- Kinase, étape essentielle de la chaîne enzymatique activée par l'insuline (Ieray C, 2013).

La dyslipidémie est délétère pour le rein et sa fonction (Li L *et al.*, 2014). Dans notre étude nous avons observé une infiltration des cellules inflammatoires au niveau du parenchyme rénale corticale. D'après (Gluba A *et al.*, 2012), La réabsorption des phospholipides, d'acide gras et du cholestérol par les cellules épithéliales tubulaires peut induire une inflammation tubulo-interstitielle, la formation des cellules spumeuses et favorise des lésions tissulaire. L'inflammation chronique peut avoir des effets délétères par le biais de plusieurs mécanismes causant une nécrose tissulaire extensive et une cicatrisation défectueuse. La principale cause de cette dernière est la perturbation métabolique. (Asselah F, 2013).

Nos résultats obtenus montrent que l'inflammation est de type chronique unimorphe accompagnée d'une fibrose tubulo-interstitielle et périglomérulaire. En effet, Les inflammations chroniques présentent des infiltrats cellulaires mononucléés (lymphocyte, monocytes, macrophage) causant une fibrose. Parmi les fibroses, on cite les fibroses liée à l'inflammation chronique caractérisée par une nécrose tissulaire et infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire (Asselah F, 2013). Nos résultats rejoins les résultats de Tian Y *et al* en 2014, Sleeman P *et al* en 2013 et Ding W Y *et al* en 2014 qui ont révélé qu'un régime hyper gras provoque une inflammation causant une fibrose rénale. L'infiltrat inflammatoire observé dans notre étude est de type lymphocytaire, ce dernier peut

sécréter le TNF (**Asselah F, 2013**) qui pourrait provoquer et impliqués dans la mort cellulaire (**Ashkenazi A, 2008**).

Selon **Sun S F et al** en **2015**, l'inflammation rénale est associée aux voies de signalisation impliquant la NF-kB, et régule positivement la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) et de chimiokines (MCP-1). En outre, le régime hyper-gras active la voie de signalisation de TGF- $\beta$  / Smad3 ce qui induit la fibrose rénale après expression de la fibonectine, le collagène de type I et IV (**Sun S F et al., 2015**).

Le régime riche en acides gras saturés affecte profondément l'expression de très nombreux gènes dans les adipocytes. Parmi ceux-ci l'augmentation de la transcription des gènes impliqués dans la réaction immunitaire. L'inflammation qui peut en découler est renforcée par le manque d'affinité des récepteurs PPAR $\gamma$  pour les acides gras saturés. En effet, une diminution de l'activité de ces récepteurs est reliée fortement à une inflammation intense (**Ieray C, 2013**).

Le diagnostic de la fibrose est histologique en utilisant la microscopie optique, la fibrose apparaît comme des faisceaux de fibre grêle se colorant par le trichrome de Masson en bleu par le bleu d'aniline ou en vert par le vert lumière (**Asselah F, 2013**). Dans ce travail, La fibrose rénale est caractérisée par l'augmentation du nombre des fibroblastes et le dépôt excessif des protéines de la MEC avec une perte importante du fonctionnement des néphrons, est une caractéristique pathologique de la maladie rénale progressive. Cette dernière est sous le contrôle du TGF- $\beta$ 1 qui joue un rôle clé dans le développement de la fibrose rénale (**Bottinger E P, 2007**). Le TGF- $\beta$ 1 ainsi que la production des ROS représentent quelques mécanismes par lesquels les lipides peuvent induire des lésions au niveau glomérulaire (**Prakash J, 2012**).

Dans notre étude, nous n'avons pas enregistré une modification du mésangium, hors les cellules mésangiales peuvent aussi être affecté par le régime hypercalorique. En effet, L'influence défavorable des lipoprotéines riches en TG sur les cellules mésangiales rénales a été bien décrite selon l'étude faite par **Chang I H et al** en **2009**. L'accumulation de ces lipoprotéines dans le mésangium peut stimuler la production de la matrice extracellulaire et induisant ainsi la glomérulosclérose (**Gluba A et al., 2012**). La dyslipidémie peut endommager en plus des cellules mésangiales, des cellules endothéliales (capillaires glomérulaire) et des podocytes (**Aleix C et Elisabet C, 2005**) perturbant ainsi la filtration glomérulaire.

Les lipoprotéines peuvent également contribuer au phénomène de glomérulosclérose en modulant le renouvellement de la matrice mésangiale. *In vitro*, les LDL stimulent la production de fibronectine et de collagène IV par les cellules mésangiales. Dans les modèles humains de glomérulosclérose, un accroissement de la synthèse d'ARN messager (ARNm) du collagène IV a été observé. Le TGF- $\beta$ , cytokine profibrotique, dont la synthèse est favorisée par les LDL natives oxydées, est un médiateur important de ce phénomène (Durlach V, 2008).

En plus, Les dépôts lipidiques altèrent directement la membrane basale glomérulaire et stimulent la prolifération des cellules mésangiales. Ceci entraîne une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et profibrotiques par les macrophages ce qui permet l'oxydation des LDL. L'oxydation des LDL et la génération de radicaux libres provoquent la dysfonction endothéliale (Agrawal R, 2007).

Nos résultats histologiques montrent chez le rat de sable *P.o* des lésions de rein révèle la fibrose et inflammation chronique avec dégénérescences des tubules de rein. D'après Asselah F en 2013, parmi les circonstances de formation des fibroses il ya l'inflammation chronique. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par Dai Y *et al* en 2014, qui a révélé les effets de l'augmentation du taux de LDL-cholestérol sur le développement d'une fibrose rénale. D'après Yu Y *et al* en 2015, l'augmentation de LDL dans le plasma est associée à l'inflammation systémique, qui est un facteur important dans la pathogenèse de la maladie rénale chronique. Finalement, Il faut noter que l'huile de palme utilisée dans notre travail est l'huile de palme raffinée. Par conséquent plusieurs composants bénéfiques décrites dans la littérature sont éliminées dans les processus de raffinage tandis qu'il pourrait rester une quantité faible en tocophérol (vitamine E), cette vitamine qui a des effets protecteurs pour le rein et plus particulièrement le néphron (Siddiqui S *et al.*, 2010) par son pouvoir antioxydant et hypoglycémiant (Odia O J *et al.*, 2015).

# **Conclusion & perspectives**

### Conclusion

Une alimentation riche en lipides et en calories est une mauvaise habitude de vie sous-jacente à l'apparition de phénomènes épidémiques indésirables tels que les maladies métaboliques.

Dans cette étude nous avons essayé de déterminer l'effet d'un régime hypercalorique riche en l'huile de palme sur l'histopathologie rénale durant 3 mois d'expérimentation en utilisant un excellent modèle animale d'étude dans les maladies cardiovasculaires le *Psammomys obesus*.

L'étude histologique nous a permis de révéler que le régime hypercalorique riche en l'huile de palme engendre les altérations suivantes :

- Une infiltration des cellules inflammatoires de types lymphocytaires au niveau du parenchyme rénale corticale.
- Une accumulation du collagène périglomérulaire et tubulo-interstitielle traduisant l'installation d'une fibrose interstitielle confirmé par une densification de la trame réticulinique interstitielle.
- Une dépression du parenchyme rénale corticale et épaissement de la capsule fibreuse.

L'étude histomorphométrique a confirmé nos résultats histologiques, ainsi nous avons constaté après analyse des images par les logiciel de morphométrie une augmentation significative du tissu fibreux interstitiel, une augmentation peu significative de la chambre glomérulaire et une augmentation peu significative de la trame réticulinique par rapport au rat soumis un régime naturelle.

Cependant pour confirmer nos résultats, il serait nécessaire de :

- Prolonger la durée de régime jusqu'à 6 mois.
- Confirmer les altérations tissulaires par l'immunohistochimie en utilisant des marqueurs de l'inflammation comme le COX-2, de fibrose tel que le TGF  $\beta$  et l'apoptose tel que le cytochrome C, caspase 3 et 8 et le BAX.



# **Références bibliographiques**

### (A)

**Agarwal R. (2007).** Effects of statins on renal function. *Mayo Clinic Proceedings* ; 82 (11) : P1381-1390.

**Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (2000).** Service de communication et diffusion -159, Rue nationale, 75640 paris cedex 13.

**Ashkenazi A. (2008).** Directing cancer cells to self-destruct with pro-apoptotic receptor agonists. *Nature Reviews Drug Discovery* ; 7 : P1001-1012.

**Asselah F. (2013).** Bases anatomo pathologique des maladies médecine 3<sup>ème</sup> année, P45-65-131.

**Atek Mebarki F., Hichami A., Souleymane A A., Arezki B., Kocëir E A., Khan N A. (2015).** Eicosapentaenoic acid modulates fatty acid metabolism and inflammation in *Psammomys obesus*. *Biochimie* ; 109 : P60-66.

### (B)

**Beaslas O., Cueille C., Delers F., Chateau D., Chambaz J., Rousset M., Carriere V. (2012).** Détection lumineuse des micelles lipidiques. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids* ; 19 (4) : P196-199.

**Beauvais V. (2014).** Les dyslipidémies, leurs prises en charge, et l'éducation thérapeutique du patient à l'officine. Thèse Pour le diplôme d'état de Docteur de Pharmacie université angers. P23.

**Benadda H M., Mostefaoui M., Ouadah M A., Tayeb A. (2013).** Impact de la dyslipidémie sur l'hypertension artérielle. Thèse pour l'obtention du diplôme de pharmacie université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen. P5-6.

**Binet P. (1955).** Action du climat désertique sur *Zillamacroptera* (cross). Trau. Du Centre de Rech. Sahar., N° 1, C.N.R.S., Paris.

**Blavy P. (2010).** Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs. Thèse de doctorat de l'université européenne de bretagne. P27.

**Blumenkrantz M., Chicoine D. (2012).** Cibles, critères d'évaluation et optimisation de la réticuline. Institut national de santé publique Québec. [www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca).

**Bottinger E P. (2007).** TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* ; 27 : P309-320.

### (C)

**Cases A., Coll E. (2005).** Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney International Supplement* ; 99 : P S87–S93.

**Chang I H., Han J H., Myung S C., et al. (2009).** Association entre le syndrome métabolique et maladie rénale chronique dans la population coréenne. *Néphrologie*, P321-326.

**Christèle M. (2008).** Les 5 fonctions vitales (anatomo-physiopathologie). Edition LAMMARE. P186-191.

**Couderc R., Dehoux S M., Tallet F. (1988).** Apolipoprotéines et métabolisme plasmatique des lipoprotéines. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 2 : P134-141.

### (D)

**Dai Y., Palade P., Wang X., Mercanti F., Ding Z., Dai D., Mehta J L. (2014).** High fat diet causes renal fibrosis in LDLr-null mice through MAPK-NF-κB pathway mediated by Ox-LDL. *J Cardiovasc Pharmacol* ; 63 (2) : P158-66.

**Daly M., Daly S. (1974).** Spatial distribution of the leaf eating saharien gerbil (*Psammomys obesus*) in relation to its food. *Mammalia*, Tome 38, P591-603.

**Ding W Y., Li WB., Ti Y., Bi X P., Sun H., Wang Z H., Zhang Y., Zhang W., Zhong M. (2014).** Protection from renal fibrosis, putative role of TRIB3 gene silencing. High fat diet causes renal fibrosis in LDLr-null mice through MAPK-NF-κB pathway mediated by Ox-LDL ; 96 (1) : P80-84.

**Durlach V. (2008).** Dyslipidémie et complications micro-angiopathiques du diabète sucré. *Médecine des maladies Métaboliques* ; 2 (1). P23-27.

### (F)

**Farnier M. (2012).** Dyslipidémie du diabétique. édition jhon libbey eurotexte, P63.

**Ferrières J. (2010).** Dyslipidémie et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 10-638-F-50.

**Fredenrich A. (2010).** Dyslipidémies secondaires. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 10-368-F-10.

### (G)

**Ganter P., Jollés G. (1970).** Histologie Normale et Pathologique. Edition Gauthier-Villars. Vol. 1-2.

**Gautier T., Masson D., Lagrost L. (2011).** Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). Archives of Cardiovascular Diseases Supplements ; 3 : P267-272.

**Genest J., Libby P. (2012).** Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. Braunwald's Heart Disease : a text book of cardiovascular medicine, 9<sup>ème</sup> édition. London, Elsevier. P975-95.

**Genot C., Michalski M C. (2010).** Structure et oxydation des lipides, impact métabolique. Innovations Agronomiques : P43-67.

**Gluba A., Michaïlidis D P., Hannam S., Rysz J., Banach M. (2012).** Le syndrome métabolique et la maladie rénale.

**Godin Ribuot D. (2011).** La filtration glomérulaire et sa régulation, Physiologie rénale. Université joseph fourier. Www. medatice. com.

**Godin Ribuot D. (2012).** Le néphron et la circulation rénale. Physiologie rénale. Université joseph fourier. Www. medatice. com.

**Guimont M C. (1998).** La lipoprotéine Lp (a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université paris V rené descartes. P11.

### (H)

**He L., Hao L., Fu X., Huang M., Li R. (2015).** Severe hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia accelerating renal injury: a novel model of type 1 diabetic hamsters induced by short-term high-fat / high-cholesterol diet and low-dose streptozotocin. *BMC Nephrology* ; 16 : P51.

**Heath J W., Lowe J., Stevens A., Young B. (2008).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. Edition De Boeck. P305.

**Hegele R A. (2009).** Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Servir Medical Art. Nat Genet Review* ; 10 : P109-121.

**Hennen G. (2002).** Endocrinologie. Editions de boeck. 1<sup>ère</sup> édition.

### (J)

**Jiang Z G., Liu Y., Hussain M M., Atkinson D., McKnight C J. (2008).** Reconstituting initial events during the assembly of apolipoprotein B-containing lipoproteins in a cell-free system. *Journal of Molecular Biology* ; 383 (5) : P1181-1194.

### (K)

**Kalem K. (2013).** Précis d'anatomie pathologique du laborantin. Office des publications universitaires. Édition : 3.01.5410. P73-89.

### (L)

**Lamant M. (2006).** Caractérisation d'une nouvelle apolipoprotéine humaine, l'Apo O. Thèse de doctorat de l'université PAUL SABATIER –Toulouse III. P51-121.

**Le Bras M., Cariou B. (2011).** Dyslipidémies. *Rev Prat* ; 61 : P93-102.

**Lecleire S. (2008).** Digestion et absorption des nutriments. *Cah Nutr Diét* ; 43 (1) : P45-50.

**Leray C. (2013).** Les lipides « nutrition et santé ». Edition lavoisier. P185.

**Li L., Yin Q., Tang X., Bai L., Zhang J., Gou S., Zhu H., Cheng J., Fu P., Liu F. (2014).** C3a receptor antagonist ameliorates inflammatory and fibrotic signals in type 2 diabetic nephropathy by suppressing the activation of TGF- $\beta$ /smad3 and IKK $\alpha$  pathway. *PLoS One* ; 9 (11) : e113639.

### (M)

**Manirakiza M. (2011).** La dyslipidémie du diabétique de type 2 : profil lipidique et évaluation du traitement hypolipémiant. Pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université Mohammed V. P20-21.

**Marck V. (2010).** Manuelle de techniques d'anatomo-cytopathologie. 1<sup>ère</sup> édition. Edition Masson. P114.

**Marieb E N. (2005).** Anatomie et physiologie humaines. 6<sup>ème</sup> édition, PEARSON Education. P1024-1028.

**Mattes R D. (2009).** Oral Fat Exposure Pattern and lipid loading Effects on the serum Triacylglycerol Concentration of Humans. *Chemosensory Perception* ; 2(4) : P180-185.

**Murray., Granner., Rodwell. (2008).** Biochimie de Harper, 27<sup>ème</sup> édition. Editions De Boeck, Bruxelles, P848.

### (O)

**Odia O J., Ofori S., Maduka O. (2015)** Palm oil and the heart. *World J cardiol* ; 7 (3) : P149.

### (P)

**Petter F. (1961).** Répartition géographique et écologique des rongeurs désertiques (du Sahara occidental à l'Iran oriental). *Mammalia*, Paris 5, P62.

**Picard S., Talussot C., Serusclat A., Ambrosio N., Berthezène F. (1996).** minimally oxidised LDL as estimated by a new method increases in plasma of type 2 diabetic patients with atherosclerosis or nephropathy. *Diabetes & Metabolism* ; 22 (2) : P25-30.

**Picone O. (2014).** Influence de l'alimentation hyperlipidique hypercholestérolémique sur l'expression génique embryonnaire et le développement de maladies à long terme. Etudes sur le modèle lapin. Thèse pour obtenir le grade de docteur en sciences de l'université Paris XI. Université Paris XI.

**Ponte B., Bourquin V., Stoermann Chopard C. (2009).** Statins: what is their place in the treatment of chronic kidney insufficiency?. Rev Med Suisse ; 5 (192) : P463-4, 463-8.

**Prakash J (2012).** Dyslipidemia in diabetic kidney disease. clinical queries nephrology ; 1 (2) : P115-118.

### (R)

**Robert A. Hegele. (2009).** Plasma lipoproteins : genetic influences and clinical implications. Nature Reviews Genetics ; 10 : P109-121.

**Ryu S., Chang Y., Woo H Y., Lee K B., Kim D I., Kim W S., Suh B S., Jeong C., Yoon K. (2009).** Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. American Journal of Kidney Diseases ; 53 (1) : P59-69.

### (S)

**Scherzer P., Katalan S., Got G., Pizov G., Londono I., Gal Moscovici A., Popovtzer M M., Ziv E., Bendayan M. (2011).** *Psammomys obesus*, a particularly important animal model for the study of the human diabetic nephropathy. Anatomy and cell biology ; 44 (3) : P176-185.

**Siddiqui S., Rashid Khan M., Siddiqui W A. (2010).** Comparative hypoglycemic and nephroprotective effects of tocotrienol rich fraction (TRF) from palm oil and rice bran oil against hyperglycemia induced nephropathy in type 1 diabetic rats. Chemico-Biological-Interactions ; 188 (3) : P651-658.

**Skajaa T., Cormode D P., Jarzyna P A., Delshad A., Blachford C., Barazza A., Fisher E A., Gordon R E., Fayad Z A., Mulder W J. (2011).** The biological properties of iron oxide core high-density lipoprotein in experimental atherosclerosis. Biomaterials ; 32 (1) : P206-213.

**Sleeman P., Patel N N., Lin H., Walkden G J., Ray P., Welsh G I., Satchell S C., Murphy G J. (2013).** High fat feeding promotes obesity and renal inflammation and protects against post cardiopulmonary by pass acute kidney injury in swine. *Critical Care* ; 17 (5) : R262.

**Sun S F., Zhao T T., Zhang H J., Huang X R., Zhang W K., Zhang L., Yan M H., Dong X., Wang H., Wen Y M., Pan X P., Lan H Y., Li P. (2015).** Renoprotective Effect of Berberine on Type 2 Diabetic Nephropathy in Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* ; 42 (6) : P662-670.

**Seidelin K N. (1995).** Fatty acid composition of adipose tissue humans. Implications for the dietary fat-serum cholesterol-CHD issue. *Progress in Lipid Research* ; 34 (3) : P199-217.

**Sherwood. (2006).** Physiologie humaines. 2<sup>ème</sup> édition. Edition de boeck. P406.

**Sy H N., Sy N., Bourouina R. (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie. Editions Lamarre.

### (T)

**Tian Y., Lv G., Yang Y., Zhang Y., Yu R., Zhu J., Xiao L., Zhu J. (2014).** Effects of vitamin D on renal fibrosis in diabetic nephropathy model rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* ; 7(6) : P3028-3037.

**Tomkin G H., Owens D. (2011).** The chylomicron : Relationship to atherosclerosis. *International journal of vascular medicine* ; 2012 : P1-13.

### (V)

**Venesson J. (2011).** Nutrition de la force. Edition Thierry Souccar. P38.

**Venesson J. (2014).** Paléo nutrition. Edition Thierry Souccar. P50.

**Vergès B. (2007).** Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 21 : P9-16.

### (W)



**Wasan K M., Cassidy S M. (1998).** Role of plasma lipoproteins in modifying the biological activity of hydrophobic drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* ; 87 (4) : P411–423.

**Weinman S., Méhul P. (2004).** *Toute la biochimie.* Edition DUNOD, Paris. P86.

**Wémeau J L., Vialettes B., Schlienger J L. (2014).** *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition.* Edition Elsevier Masson. P473.

### (Y)

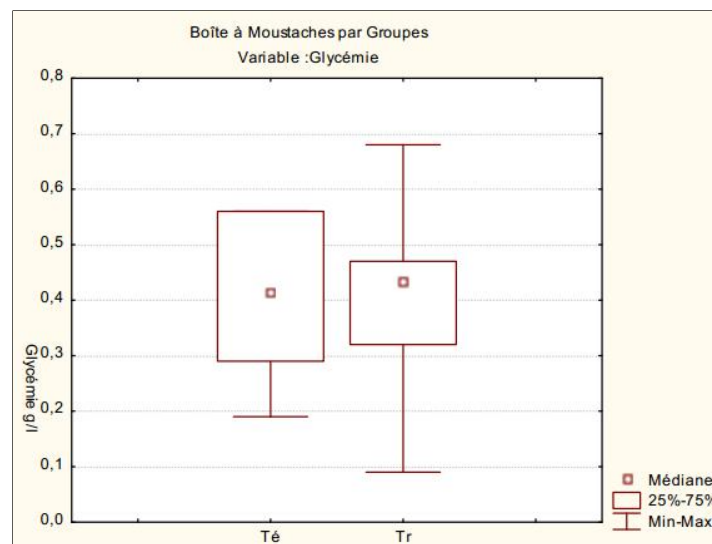
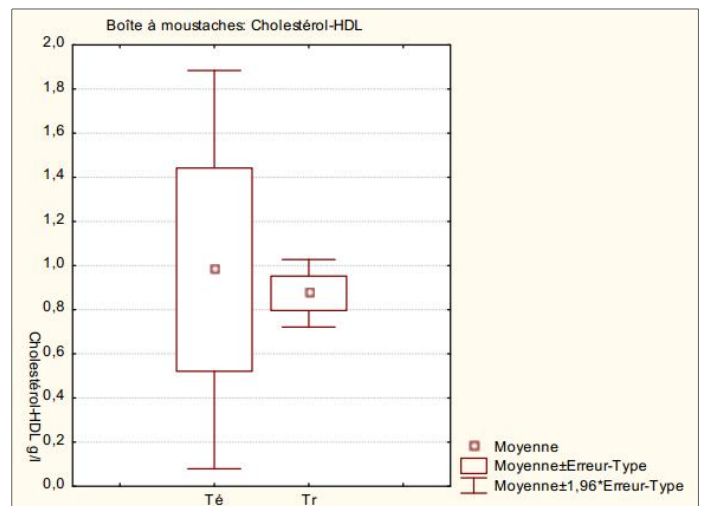
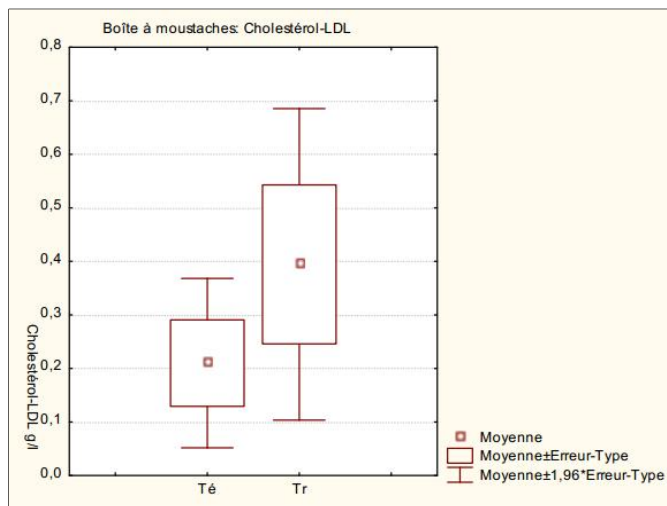
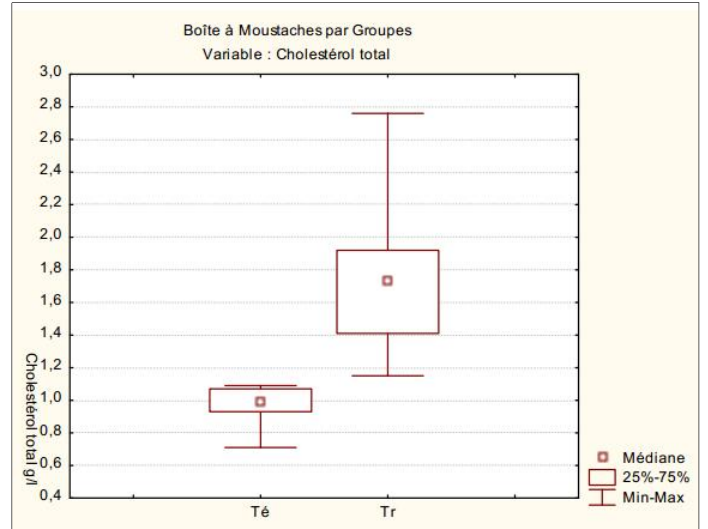
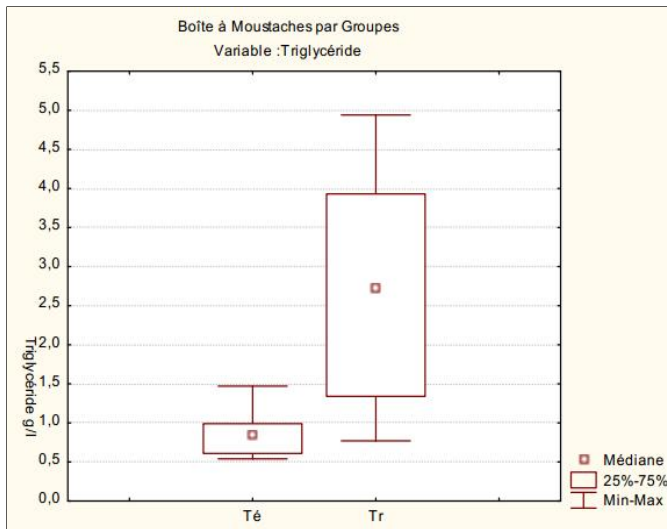
**Yu Y., Zhang L., Liu Q., Tang L., Sun H., Guo H. (2015).** Endoplasmic reticulum stress preconditioning antagonizes low-density lipoprotein-induced inflammation in human mesangial cells through upregulation of XBP1 and suppression of the IRE1 $\alpha$ /IKK/NF- $\kappa$ B pathway. *molecular medicine reports* ; 11 (3) : P2048-2054.

**Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S., Anand S. (2001).** Global burden of cardiovascular Diseases : Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* ; 104 (22) : P2855-2864.

# Annexes

## ANNEXE N° 01

Figures des boîtes à Moustaches des différents paramètres plasmatiques « TG, Chol T, HDL, LDL et Glycémie » en (g/l) chez les rats des sables *Psammomys obesus* TE et TR pendant 3 mois.



**ANNEXE N° 02**  
**FIXATION AU FORMOL 10% AU PBS**

**Composition**

- Form.....10ml.
- PBS ..... 90ml

**Composition de PBS**

- Nacl.....08g.
- Kcl..... 0,2g.
- Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.....1,15g.
- KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>..... 0,2g.
- Eau distillée .....100ml.

**Ajuster le PH de solution à 7,4 et conservée à température de 4 °C.**

**ANNEXE N° 03**  
**COLORATION DE TRICHOME DE MASSON**

**Réactifs**

- Hématoxyline de Groat.
- Fuchsine de Ponceau.
- Acide phosphomolybdique.
- Vert lumière ou Bleu d'aniline.
- Solution aqueuse à 1% d'acide acétique

**Mode opératoire**

- Déparaffiner et hydrater.
- Laver à l'eau distillée..... 01 min.
- Colorer par l'Hématoxyline de Groat..... 04 min.
- Laver à l'eau courante ..... 02 min.
- Colorer par Fuchsine de Ponceau ..... 30 sec
- Laver à l'eau distillée .....quelques sec.
- Colorer par l'acide phosphomolybdique..... 05 min.
- Colorer par vert lumière ou le bleu d'aniline..... 04 min.
- Laver à l'eau acétique de 1% ..... 01min.
- Déshydrater, éclaircir puis monter.

**Résultats : les noyaux sont colorés en bleu nuit, et le cytoplasme en rose à rouge. Les hématies et kératines en rouge vifs. Les fibres de collagènes en verts ou en bleu par le remplacement de verte lumière en bleu d'aniline.**

**Préparation des réactifs :**

**1. Fuch sine de Ponceau**

- Fuch sine acide..... 0,1g.
- Ponceau..... 0,2g.
- Eau distillée..... 300ml.

Après dissolution, on ajoute :

- Acide acétique..... 0,6ml.

**2. Acide phosphomolybdique**

- Orange G.....02g.
- Eau distillée..... 100ml.
- Acide phosphomolybdique..... 01g.

**3. Vert lumière**

- Vert lumière..... 0,1g.
- Eau distillée..... 100ml.
- Acide acétique..... 02ml.

**ANNEXE N° 04**

**COLORATION A L'ACIDE PERIDIQUE DE SCHIFF**

**Réactifs**

- Hématoxyline de Groat
- Acide Périodique
- Réactif de Schiff

**Mode opératoire**

- Déparaffiner et hydrater.
- Colorer par l'acide Périodique..... 15 min.
- Laver à l'eau distillée ..... 10 min.
- Colorer par le Réactif de Schiff à l'obscurité.....30 min.
- Laver à l'eau distillée ..... 03min.
- Colorer par l'Hématoxyline de Groat... .....01min.
- Laver à l'eau distillée ..... 02min.
- Déshydrater, éclaircir puis monter.

**Résultats : les noyaux sont colorés en bleu nuit, le cytoplasme en rose et les résidus polysaccharidiques en rose fuchsien à rouge vifs.**



**Préparation des réactifs :****1. Acide périodique**

- Acide périodique..... 01g.
- Eau distillée..... 100ml.

**2. Réactifs de Schiff**

Dans 200ml d'eau distillée bouillante, on dissolue :

- Fuchsine basique..... 01g.

Laisser refroidir et filtrer, ajouter :

- Métabisulfite de sodium..... 02g.
- HClde 1N..... 01g.

Laisser la solution se décolore en l'agitant de temps à l'autre (pendant 24h), on ajoute :

- Charbon active..... 0,5g.

Agiter, laisser reposer puis filtrer.

**ANNEXE N° 05****COLORATION DE LA RETICULINE****Mode opératoire**

- Déparaffiner et hydrater à l'eau distillée.
- Oxyder avec le potassium permanganate 0,5% .....5 min.
- Rincer à l'eau du robinet pendant .....2 min.
- 2% de métabisulfite de potassium pendant.....2 min.
- Rincer à l'eau du robinet pendant.....2 min.
- Sensibiliser en 2% sulfate d'ammonium ferrique..... 10 min.
- bien rincer à l'eau distillée.....1 min.
- solution ammoniacal de nitrate d'argent.....5 min.
- Rincer rapidement 3 x d'eau distillée..... 30 sec.
- traiter dans le chlorure d'or 0,2%..... 10 min.
- rincer à l'eau courante.....1 min.
- métabisulfite de potassium 2%..... 2 min.
- rincer à l'eau courante.....1 min.
- éliminer l'argent excédent en sodium thiosulfate 2%.....2 min.
- rincer à l'eau courante.....1 min.
- déshydrater, et monter.

## ANNEXE N° 06

### COLORATION DE ROUGE ALIZARIN

#### Réactifs

- Rouge Alizarin
- Ammoniaque de 0,1%
- Fast Green
- Acétone

#### Mode opératoire 01

- Déparaffiner et hydrater.
- Colorer sur les lames par le rouge alizarin de 2% à PH=4, 3 .....05 min.
- Jeter l'excès et essuyer doucement avec papier absorbant.
- Rincer à l'eau distillée rapidement et délicatement.
- Déshydrater par l'acétone.....30sec.
- éclaircir puis monter.

**Résultats : accumulation de calcium présentée par précipite rouge-orange.**

#### Mode opératoire 02

- Déparaffiner et hydrater.
- Colorer sur les lames par le rouge alizarin de 2% à PH=4, 1 .....02 min.
- Rincer à l'eau distillée rapidement et délicatement.
- Colorer par le Fast Green de 0,1% ..... 01min.
- Déshydrater, éclaircir puis monter.

**Résultats : accumulation de calcium présentée par précipite rouge-orange, le fond des tissus en vert et les fibres élastiques en marron à noir.**

#### Préparation des réactifs :

##### 1. Rouge Alizarin de 2%

- Rouge Alizarin sulfonique..... 01g.
- Eau distillée..... 50ml.

##### 2. Ammoniaque de 0,1%

- Ammoniaque de 34%.....0,15ml.
- Eau distillée..... 49,85ml

##### 3. Fast Green de 0,1%

- Fast Green..... 0,05g.
- Eau distillée..... 50ml.

## ANNEXE N° 07

Valeurs de l'étude morphométrique sur la trame réticulinique dans les coupes histologiques du rein des *P.o* témoins (TE) et traités (TR).

TE	TR
20,019	18,568
14,916	17,895
12,616	27,936
13,588	20,620
16,272	20,268
21,110	14,135
12,139	17,397
13,563	13,864
19,630	20,303
18,199	15,650
14,922	21,653
14,269	15,573
11,968	14,924
15,946	16,499
14,480	18,451
12,090	15,113
16,755	20,588
23,671	19,686
17,137	19,206
15,124	11,155
23,005	16,926
26,047	18,176
22,372	20,438
20,492	20,247
16,015	22,433
14,049	24,853
13,958	22,449
20,429	20,110
19,694	26,497
16,369	21,721

## ANNEXE N° 08

Valeurs de l'étude morphométrique du tissu fibreux interstitiel dans les coupes histologiques du rein des *P.o* témoins (TE) et traités (TR).

TE	TR
8,324	5,300
5,949	13,218
2,948	23,178
4,186	30,160
7,212	65,813
7,031	86,374
11,096	64,690
91,598	9,961
10,748	55,404
0,000	9,335
9,227	3,148
10,979	10,418
9,498	18,909
6,586	29,548
11,996	50,555
7,750	3,021
3,105	27,896

## ANNEXE N° 09

Valeurs de l'étude morphométrique sur le tissu fibreux périvasculaire dans les coupes histologiques du rein des *P.o* témoins (TE) et traités (TR).

TE	TR
22,82600	5,826
9,90800	29,360
5,38100	2,888
7,05300	0,619
4,62600	3,095
2,08900	6,799
5,86500	0,000
32,17000	13,966
4,09300	6,776
7,71100	3,672
10,64700	7,962
15,43600	2,331
10,84100	23,610
9,47000	9,218
2,96400	20,060
7,66700	15,726
11,21700	26,459

<b>13,81400</b>	<b>9,253</b>
<b>3,85200</b>	<b>31,667</b>

**ANNEXE N° 10**

**Valeurs de l'étude morphométrique de la chambre glomérulaire dans les coupes histologiques du rein des *P.o* témoins (TE) et traités (TR).**

<b>TE</b>	<b>TR</b>
25,194	18,485
21,532	17,758
21,059	16,967
23,866	35,485
12,289	26,528
18,415	8,886
26,171	18,198
21,576	22,901
19,044	23,059
32,507	12,984
25,693	20,787
19,214	27,318
43,960	23,359
36,962	34,939
36,281	32,607
28,752	7,366
26,652	31,487
33,305	28,127
39,238	15,871
27,709	19,346

**ANNEXE N° 11**

**Valeur de l'étude morphométrique de la taille du glomérule rénale dans les coupes histologiques du rein des *P.o* témoins (TE) et traités (TR).**

<b>TE</b>	<b>TR</b>
70,888	88,247
57,751	73,513
57,824	73,508
82,625	72,061
78,515	88,556
65,531	90,950
70,724	89,197
86,891	84,921
80,159	89,195
68,155	77,532
84,973	69,090
78,426	77,378
73,479	70,283
82,230	74,106



---

68,929	74,157
74,089	76,621
79,147	83,250
77,492	74,474