

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université Dr. MoulayTaher Saida
Faculté des Sciences
Département De Biologie



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE MASTER EN BIOLOGIE

Option : **Biochimie et Physiologie Cellulaire**

Intitulé :

« Contribution à l'étude de l'effet d'une exposition subchronique au 5-phenyl-1, 2,4-triazole-3-thiol(khacinothyonil) sur la fonction Rénale chez les jeunes rats Wistar. Etude biochimique et histologique ».

Présenté par :

- ARABI Wafaa
- TAIBI Narimane

Soutenue le 16-06-2015

Devant le jury composé de :

Mr Hachem Kada Maître - conférence « B » U de Saida Président

Mr Adli Djallel eddine houari Maître - assistant « A » U de Saïda Examineur

Mr Halla Nourredine Maître - assistant « A » U de Saïda Examineur

Mr Kahloula Khaled Maître - conférence « A » U de Saida Encadreur

M^{elle} Hadjadj Hassina Maître - assistante « B » U de Saida Co.Encadreur

Année Universitaire : 2014-2015

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous remercions Dieu qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'études.

*Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury, monsieur **Hachem.K** en qualité de président et messieurs **Adli.D** et **Halla.N** en qualité d'examineurs pour l'intérêt qu'il ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs observations.*

*Nous tenons aussi à remercier très chaleureusement monsieur **Kahloula.K** pour son encadrement, ces conseils, sa patience et son dévouement pour nous dispenser de tous les directives ainsi que la confiance qu'il nous a témoignée dans la réalisation de notre travail de recherche.*

*Nous remercions également notre chère co-encadreur **Mlle Hadjaj.H** qui nous a suivies de près pour assurer ce travail.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à monsieur **Adli** et monsieur **Amam** pour leurs conseils et pour leur aide à la réalisation de notre expérimentation.*

*Nous tenons à remercier monsieur **Benali** et monsieur **Ouici** pour la synthèse de la molécule.*

Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs sans distinction pour leurs savoirs et savoir-faire dont nous avons pu tirer profit et qui, par leurs compétences, nous ont soutenues dans la poursuite de nos études.

*Enfin, nous exprimons notre gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier nos amis **Talatizi.M**, **Mostefai.Z** et **Lardjani.K**.*

Merci.

Dédicace

Je dédie ce travail comme preuve de respect et de gratitude :

À mes très chers parents qui m'ont fourni au quotidien un soutien et une confiance sans faille ;

À ma chère mère qui n'a jamais épargné un effort pour m'aider et m'encourager ;

Et à mon cher père qui a été toujours près de moi, pour m'écouter et me soutenir ;

Puisse ce travail exprimer le respect et l'amour que je vous porte. Que dieu vous protège et vous garde pour nous. Je vous aime.

À ma très chère sœur Zahira et son mari ;

À ma petite sœur Malak;

À mon petit neveu Amine;

À toute ma famille, grande mère, tantes et oncles de m'avoir soutenue au cours de mes études;

Je le dédie bien sur à ma chère binôme Wafaa et sa famille;

À tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Narimane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents qui m'ont soutenus et accompagnés pendant tout le cursus.

A ma sœur Malika.

A mes frères Rachid et Réda.

A mes neveux et spécialement mes chers Jihane et Abd el jalil.

A mon binôme Narimane.

Sans oublier mes amis et tous ceux qui me sont chers.

Résumé :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet du 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione (Khaciothionyl) sur le fonctionnement rénal en se basant sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques en plus d'une étude histologique.

L'exposition subchronique au 5-phényle 1, 2,4 triazole 3-thione pendant une période de 30 jours, a permis d'enregistrer une baisse significative du poids corporel des rats ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) comparativement à celui des rats témoins, par contre le poids rénal n'a présenté aucune différence significative ($p < 0,05$).

Les résultats de quelques paramètres biochimiques révèlent une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de l'urée sérique, ainsi qu'une élévation significative ($p < 0,001$) de la créatininémie chez les rats exposés aux khaciothionyl par rapport aux rats témoins.

Par ailleurs, les résultats enregistrés concernant les différents paramètres hématologiques, ont montré que le taux d'hématocrite, d'hémoglobine, et des érythrocytes chez les rats traités au khaciothionyl est significativement réduit ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,05$) (respectivement), par rapport à celui des rats témoins.

De plus, on a observé une élévation significative ($p < 0,001$) du taux des leucocytes, ainsi que celui des thrombocytes ($p < 0,001$) chez les sujets traités par rapport aux sujets non traités.

Cependant, aucun changement morphologique ou fonctionnel n'est apparu au niveau de l'histologie du rein

Enfin, l'intoxication au khaciothionyl durant une période de 30 jours entraîne une altération des paramètres biochimiques et hématologiques, sans aucune variation histologique particulière, ce qui reflète une perturbation des fonctions rénales.

Mots clés : 5(phenyl)-1,2,4triazole-3 thione, subchronique, créatininémie, dysfonctionnement rénal.

Abstract:

The objective of this study is to evaluate the effect of 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione (khacinothionyl) on renal operation while being based some on biochemical and hematologic parameters besides histological study. The subchronic exposure to 5-phenyl 1,2,4-triazole 3-thiol for period of 30 days, made it possible to record a body significant decrease of the weight of threats ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) compared to that of the pilot rats, on the other hand the renal weight did not present any significant difference ($p < 0.05$).

Results of some parameters biochimiques révèlent a significant reduction ($p < 0,001$) in the rate of serum urea, as well as a significant rise ($p < 0,001$) in a creatinine in rats exposed to khaciothionyl compared to control rats showed no significant difference histologique particulaire compared to pilot rats.

Further more, the results recorded on the various hematological parameters showed that the hematocrit, hemoglobin, and red blood cells in the treated rats was significantly reduced khaciothionyl significantly reduced ($p < 0,001$; $p < 0.05$; $p < 0.05$) (respectively), compared to that of the pilot rats.

Moreover, one observed a significant rise ($p < 0,001$) in the rat leucocytes numbers, thus that of the thrombocytes ($p < 0.001$) at the issues covered compared to the not covered issues. However, no morphological or functional change is apparent at the level of the histology of the kidney.

Finally, the khaciothionyl poisoning during a period of 30 days entails an alteration of biochemical and Hematological, parameters without any variation histological particulate that reflects a disturbance of kidney functions.

Keywords: 5(phenyl)-1,2,4-triazole-3thiol, subchronic, creatininemy, kidney dysfunction

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة تقييم تأثير 5-فينيل 1.2.4 ترييازول-3-ثيون (خاسيوثيونيل) في أداء الكلي استناداً إلى بعض المعاملات البيوكيميائية والدموية بالإضافة إلى دراسة نسيجية.

التعرض إلى 5-فينيل 1.2.4 تريازول 3-ثيون لمدة 30 يوماً، يسمح بتسجيل انخفاض كبير في وزن الجسم من الفئران (p<0,001 ; p<0,01 ; p<0,05) مقارنة بالفئران الشواهد، لكن الوزن الكلي لا يقدم فرق كبير. (p< 0.05) وتبين بعض المعاملات البيوكيميائية عن يوريا مصل (p<0,001) انخفاض ملحوظ، فضلاً عن زيادة كبيرة في معدل كرياتينين المصل في الفئران المعرضة إلى خاسيوثيونيل مقارنة بالفئران الشواهد (p<0,001) وعلاوة على ذلك، النتائج المتعلقة بمعاملات الدم المختلفة، أظهرت أن معدل الهيماتوكريت، وخضاب الدم، وكرات الدم الحمراء في الفئران المعالجة خاسيوثيونيل انخفضت انخفاضاً كبيراً (p< 0,05 ; p< 0,05 ; p<0,001) (على التوالي)، مقارنة مع الفئران الشاهدة. زيادة على ذلك، كان معدل زيادة الكريات البيضاء كبير (p<0,001) ، مع ارتفاع نسبة الصفائح الدموية (p< 0,001) للفئران لمعالجة مقارنة بالغير المعالجة.

كما أنه لم يطرأ أي تغيير للخصائص المورفولوجية أو الوظيفية الظاهرة على مستوى الأنسجة الكليوية. وأخيراً، التسمم الناتج عن خاسيوثيونيل الكلي خلال فترة شبه طويلة غير من المعاملات البيوكيميائية والدموية، دون أي على مستوى الأنسجة التباين يعكس اضطراب وظائف الكلي.

الكلمات المفتاحية: 5-فينيل 1.2.4 ترييازول-3-ثيون ، شبه طويلة ، والكرياتينين، والعجز الكلوي.

Table de matières :

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
Revue bibliographique.....	2
1. Identification de la molécule.....	3
2. Synthèse des 1,2,4triazoles.....	4
3. Propriétés	5
4. Applications	6
4.1. Activités du triazole dans le domaine pharmaceutique.....	6
4.1.1.Activité antimicrobienne	6
4.1.2.Activité antivirale.....	6
4.1.3.Action anti tumoral.....	7
4.2. Activité dans le domaine d'agriculture.....	8
4.2.1. Activité anti fongique.....	8
4.3.Activité du triazole dans le domaine de la chimie organique	9
4.3.1.Inhibition de la corrosion	9
5. La Toxicocinétique du triazole.....	10
5.1. Absorption	10
5.2. Distribution.....	10
5.3. Métabolisation.....	10
5.4.Elimination.....	11
6. Les effets toxiques des 1,2,4triazoles.....	11
6.1. Effets sur le développement.....	11
6.2. Effet dutriazole sur système nerveux.....	11
6.3. Effet endocrinien.....	12
6.4. Effets hépatiques.....	12
6.5. Effets rénaux	13
6.6. L'effet génétique.....	13
6.7. Effet hématologique.....	14
6.8. Effet cancérigène.....	14
6.9. Effets sur la reproduction.....	14
7. Anatomie fonctionnelle du rein.....	16

7.1. Situation.....	16
7.2. Anatomie microscopique.....	17
7.2.1. Le cortex.....	17
7.2.2. La médulla.....	18
7.2.3. Notion de Lobes et lobules rénaux.....	18
8. Structure histologique topographique	18
8.1. Le tube urinaire.....	18
8.1.1. Le néphron.....	18
8.1.2. Appareil juxta glomérulaire	24
9. Histophysiologie du rein.....	26
9.1. Le maintien de l'homéostasie.....	26
9.1.1. La formation des urines.....	26
9.1.1.1. Filtration glomérulaire.....	26
9.1.1.2. Réabsorption / sécrétion	27
9.2. Les fonctions endocrines.....	27
9.2.1. Régule la pression artérielle selon le système Rénine -Angiotensine– Aldostérone.....	27
9.2.2. Aide à la fabrication des érythrocytes.....	28
9.2.3. Maintenir les os sains et solide.....	28
Matériels et méthodes.....	29
1. Objectif.....	30
2. Matériel biologique utilisé.....	30
3. L'expérimentation.....	30
3.1. Synthèse de 5-phényl 1, 2,4-triazole 3-thione.....	30
3.2. Préparation de la solution	31
3.3. L'exposition subchronique.....	31
3.4. Le prélèvement sanguin.....	32
3.5. Dosages biochimiques	32
3.5.1. Dosage de l'urée.....	32
3.5.2. Dosage de créatinine.....	32
3.6. Détermination des paramètres hématologiques.....	33
3.7. Expression et analyse statistique des résultats.....	33
3.8. La technique histologique.....	33
3.8.1. Etude macroscopique.....	33

3.8.2. Etude microscopique	34
3.8.2.1. Fixation.....	34
3.8.2.2. Déshydration.....	34
3.8.2.3. La clarification.....	34
3.8.2.4. Imprégnation et inclusion à la paraffine.....	34
3.8.2.5. Réalisation des coupes.....	35
3.8.2.6. Coloration.....	35
3.8.2.7. Montage des coupes.....	36
Résultats et interprétations.....	38
1. La croissance pondérale et le poids rénal.....	39
1.1. La croissance pondérale	39
1.2. Le poids rénal.....	39
2. Résultats biochimiques.....	40
3. Résultats hématologiques.....	41
4. Résultats histologique.....	44
Discussion.....	46
Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	51

Liste des figures :

Figure 1: Structure des triazoles.....	3
Figure 2: Schéma de synthèse.....	4
Figure 3: Structure de la ribavirine.....	6
Figure 4: Mécanismes d'action de la ribavirine.....	7
Figure 5: Formules structurelles de certains fongicides triazoles.....	8
Figure 6: Localisation des reins au sein de notre organisme	16
Figure 7: Anatomie interne du rein	17
Figure 8: Structure du néphron	20
Figure 9: La morphologie des deux types de néphrons	21
Figure 10: La morphologie de l'Appareil juxta-glomérulaire.....	22
Figure 11: L'observation microscopique d'une coupe de rein de Souris : le cortex rénal (obj.x25)	23
Figure 12: L'observation microscopique du corpuscule rénal : pôle urinaire (obj. x40).....	23
Figure 13: L'observation microscopique de la capsule de Bowmann et glomérule d'un rein de Souris (obj. x100)	24
Figure 14: L'observation microscopique de diverses sections de tubes contournés proximaux et distaux, en section longitudinale du rein de Souris (obj. x100)	25
Figure 15: L'observation microscopique de diverses sections de tubes contournés proximaux et distaux, en section transversale du Rein de Souris (obj. x100)	25
Figure 16: L'observation microscopique du corpuscule rénal : appareil juxta-glomérulaire (obj x40)	26
Figure 17: Schéma représentant les étapes de synthèse de la molécule.....	31
Figure 18: L'évolution du poids corporel des rats témoins et rats exposés au khacinothionyl durant 15 jours d'expérimentation.....	39
Figure19: Comparaison du poids du rein des sujets témoins et des sujets exposés aughacinothionyl.....	39
Figure 20: L'effet du khacinothionyl sur le taux sérique de l'urée.....	40
Figure21: Comparaison du taux de la créatinine entre les rats témoins et les rats exposés au khacinothionyl.....	40

Figure22: L'effet du khacinothionyl sur le taux d'hématocrite.....	41
Figure 23: L'effet du khacinothionyl sur le taux d'hémoglobine.....	41
Figure 24: Comparaison du taux des hématies entre les animaux témoins et animaux traités au khacinothionyl.....	42
Figure 25: Comparaison du taux des Leucocytes entre les sujets témoins et sujets exposés au Khacinothyonil.....	42
Figure26: L'effet du khacinothionyl sur le taux des thrombocytes.....	43
Figure27: L'observation microscopique d'une coupe d'un cortex renal du rat wistar témoin(obj×40).....	44
Figure 28: Observation microscopique d'une coupe d'un cortex renal du rat wistar traité par Khacinothionyl (obj×40)	45
Tableau: Propriétés physico-chimiques du 1, 2,4triazole.....	5

Liste des abréviations :

AJG : L'appareil juxta glomérulaire

DMSO: diméthylsulfoxyde

IF : infrarouge

IP : intrapéritonial

Jr : jour

Kg : killogramme

mg : milligramme

RMN : résonance magnétique nucléaire

TCD : Tube contourné distal

TCP : Tube contourné proximal

Aujourd'hui, les recherches sont concentrées sur l'introduction de nouvelles cibles thérapeutiques, en raison de l'augmentation de la fréquence d'apparition de maladies. Les hétérocycles sont des composés comportant cinq chaînons et trois hétéroatomes (**Dani et al., 2014**); les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre (**Sharma et al., 2011**). Ils apprécient leurs importances comme étant le centre d'activité. Ainsi ils se trouvent en abondance dans la plupart des composés médicinaux (**Bele et al., 2011**). Depuis leur lancement en 1973, les triazoles qui sont des hétérocycles, ont fourni une plateforme pour l'échange rapide de la recherche des composés hétérocycliques (**Çakır et al., 2015**).

Récemment, il a été étudié que les 1,2,4-triazoles sont associés à une variété d'activités pharmacologiques comme les antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire, antiviral, antalgique, anti cancérogène, antituberculeux, et antidépresseurs (**Bharty et al., 2014**).

Ils sont utilisés aussi dans le domaine de la chimie organique comme inhibiteur de la corrosion ainsi qu'un grand pouvoir anti- oxydant (**ouici et al., 2014**).

Ce travail aborde d'une part, une revue bibliographique suscite comportant les domaines d'utilisation des triazoles, leur toxicocinétique et leur différent effet sur les systèmes de l'organisme. D'autre part, évalue l'effet du 5-phényle 1,2,4 triazole 3-thiol (**Khacinothionyl**), sur le fonctionnement rénal chez les jeunes rats wistar suite à une exposition subchronique par une étude biochimique ,hématologique et histologique .

Revue bibliographique

1. Identification de la molécule :

Au cours de l'année 1855, Blatin a donné le nom « Triazole » pour le système d'anneau de carbone-azote (**Rajkumar et al., 2011**).

Le triazole est considéré comme un hétérocycle azoté de formule brute $C_2H_3N_3$ constituant un intérêt particulier, de par leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables (**Al-Soud et al., 2003**).

Il existe deux types de triazoles, ils sont tous d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. On distingue :

- Les 1,2,3-triazoles ou v-triazoles,
- Les 1,2,4-triazoles ou s-triazoles.



Figure 1. structure des triazoles

(**Binauld et al., 2009**)

L'incorporation des groupements thiol (thione) dans ces hétérocycles permet d'améliorer leurs propriétés contribuant ainsi à élargir leurs champs d'applications (**Dani et al., 2014**)

2. Synthèse des 1, 2,4-triazoles :

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse permettant l'obtention des dérivés du 1,2,4-triazole, la plupart se fait en plusieurs étapes (Rajkumar et al., 2011). Parmi eux la synthèse de dérivé 1,2,4-triazole en laboratoire via un acides carboxyliques aromatiques hydrazide intermédiaire. Tout d'abord, l'acide carboxylique aromatique est estérifié en présence de H₂SO₄ concentré et éthanol absolu. Ensuite, l'ester de l'acide correspondant est traité avec 80 % hydrate d'hydrazine en présence d'éthanol absolu comme solvant, entraînant la formation de l'hydrazide maléique acide carboxylique correspondant dans des proportions équimolaires.

Puis, le traitement de l'hydrazide maléique obtenu avec du thiocyanate de potassium en milieu acide conduit à la formation de thiosemicarbazide rendement quantitatif. La cyclisation de ce dernier en présence de NaOH entraîne la formation des dérivés de l'acide carboxylique 1, 2,4-triazole-3-thiol. Le composé obtenu a été purifié et analysé par spectroscopie infrarouge (IF) et résonance magnétique nucléaire (RMN) avant utilisation (Ouici et al., 2014).

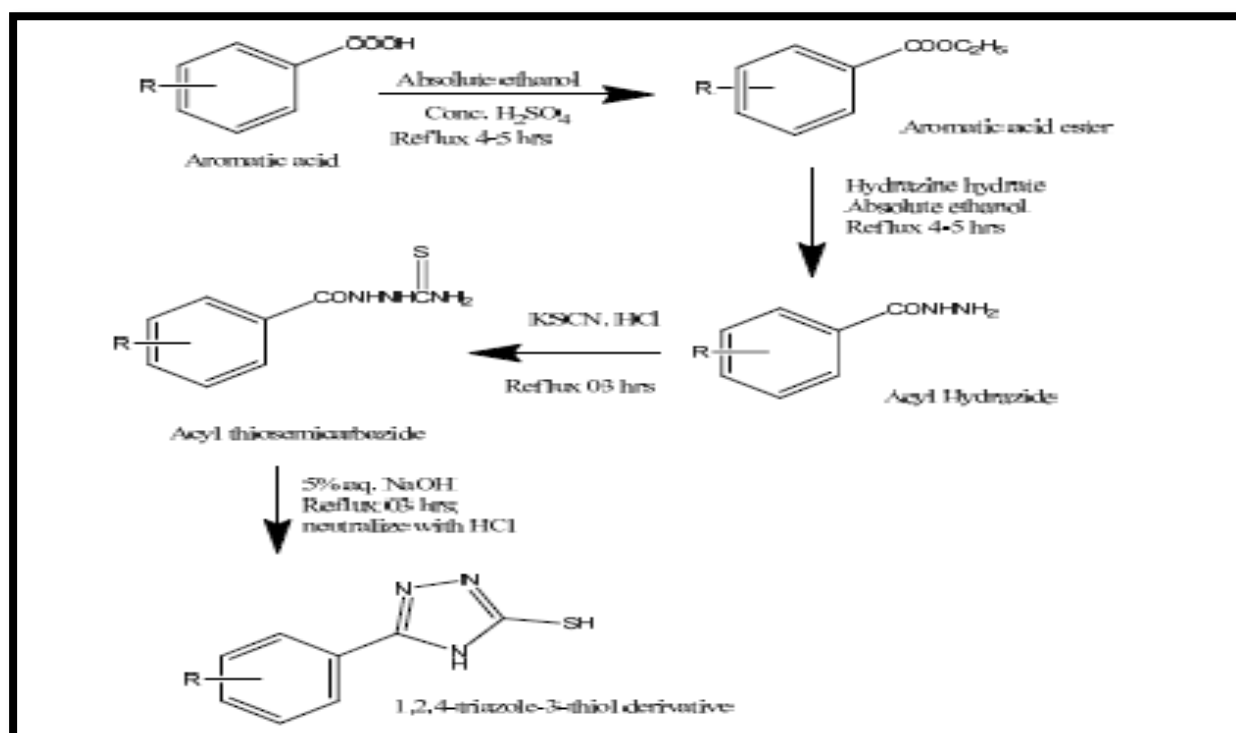


Figure2. schéma de synthèse (Rajkumar et al., 2011)

3. Propriétés du triazole :

La stabilité du noyau 1,2,4-triazole est une propriété intrinsèque de son caractère aromatique (Bayer, 2005); qui se traduit par une interaction entre les liaisons π . C'est un composé très stable vis-à-vis des réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction. Il a généralement une certaine stabilité thermique. Cependant, certains dérivés de triazole et tétrazole présentent une instabilité thermique, allant parfois jusqu'à l'explosivité (Binauld et al., 2009). Les 1,2,4-triazoles sont amphotères dans la nature, formant des sels avec les acides ainsi qu'avec les bases (Turner et al., 1983). La plupart des triazoles sont solubles dans les solvants polaires comme l'éthanol, le chloroforme, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et diméthylformamide, mais insoluble dans les solvants non polaires comme les éthers (Dolzhenko et al., 2009).

Le table suivant présente certaines propriétés physico-chimiques du

1, 2,4triazole :

Propriétés	Valeur	Référence
État physique	Solide	
Point de fusion	120.4 °C	Ciba-Geigy, 1983
Point d'ébullition	260 °C	Lide, 2007-2008
Densité relative	Aucune donnée	
Pression de vapeur	0.0022 hPaat 20 °C	Bayer, 2001a
Solubilité dans l'eau	700 g/l at 20 °C	Bayer, 2001b
Coefficient de partition n-octanol/eau (valeur de log)	0.71 at 25 °C	RCC, 2005
Constante de Henry	2 x 10E-05 à 20 ° C (calculé)	Bayer, 2001b

4. Applications des 1, 2,4-triazoles :

Les dérivés 1,2,4-triazole constituent une classe intéressante des composés hétérocycliques, ils possèdent de nombreuses activités biologiques (Abuo-Rahma et al., 2014).

4.1. Activités du triazole dans le domaine pharmaceutique :

4.1.1. Activité antimicrobienne :

Les activités antimicrobiennes des composés ont été évaluées contre six souches différentes de bactéries: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Et de deux souches de champignons : *Aspergillus niger* et *Candida albicans* (Rajkumar et al., 2011).

4.1.2. Activité antivirale :

En dépit de son large spectre d'action, l'autorisation de mise sur le marché de la ribavirine se limite aujourd'hui au traitement de l'hépatite C, avec des résultats inégaux en fonction du génotype.

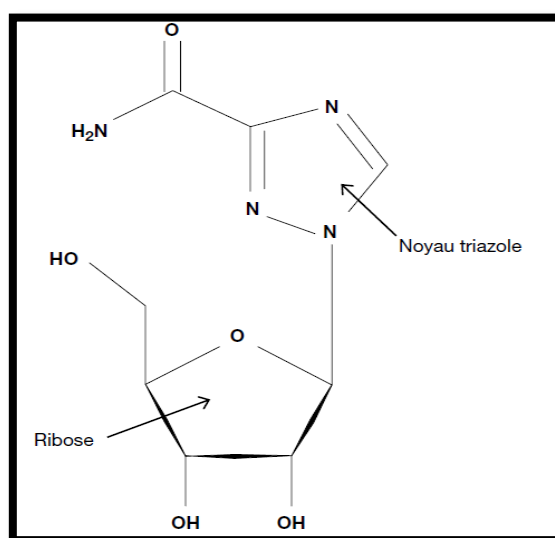


Figure3. Structure de la ribavirine (Jeulin et al., 2009)

la ribavirine 1,2,4-triazole-3-carboxamide est un analogue nucléosidique de la guanosine. Cinq mécanismes d'action principaux, directs et indirects, de la ribavirine ont été décrits.

- 1) Les mécanismes directs incluent tout d'abord l'inhibition de l'activité de coiffage des ARN en tant qu'analogue de la guanosine.
- 2) Un autre mécanisme direct est l'inhibition de la polymérase virale
- 3) Le troisième mécanisme direct décrit l'augmentation de la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes nouvellement synthétisés.

Les mécanismes indirects sont :

- 4) La réduction du pool intracellulaire de GTP.
- 5) Effet immuno modulateur(Jeulin et al., 2009).

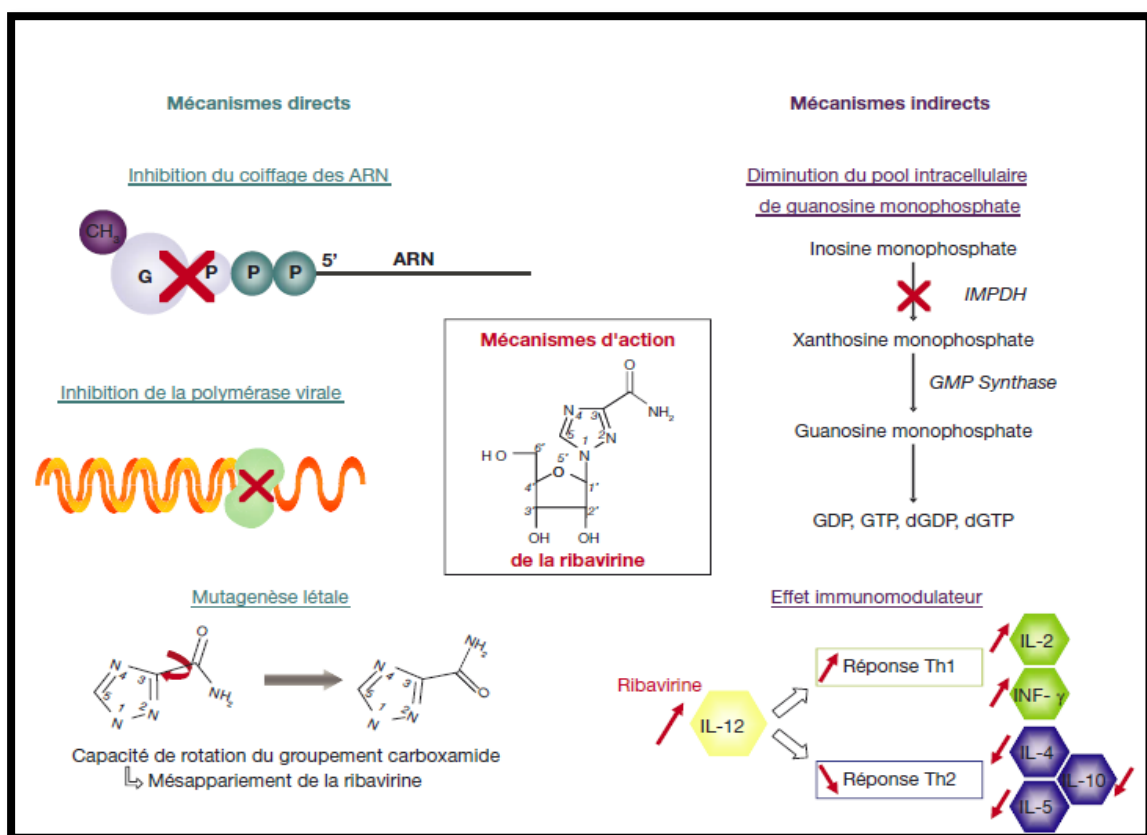


Figure 4. Mécanismes d'action de la ribavirine (Jeulin et al., 2009)

4.1.3. Action anti tumoral :

(Hou et al., 2011) ont signalé que le dérivé dutriazole1,2,4-triazole/oxime hybrides présente une puissante activité inhibitrice contre croissance HEPG2 (Lignée humaine d'hépatoblastome HepG2). (Ouyang et al., 2005) ont rapporté que ce dérivé de triazole conduit à une inhibition a 100% de la polymérisation de la tubuline in vitro et induit l'arrestation de G2/M des cellules cancéreuses humaines A431 (Abuo-Rahmaet al., 2014).

L'acide rétinol est connu pour jouer un rôle clé dans la croissance cellulaire et la différenciation des tissus épithéliaux et a été montré pour avoir des propriétés antimorales (Farenec et Cals., 1988 ; Miller, 1998). Des études ont montré que l'acide rétinol lui-même avait un faible effet dans la croissance des cellules du carcinome de prostate tandis que le résultat d'incorporation du 3-(3-bromo-5-chloro-4-methoxyphenyl)-2-[3-(furan-2-yl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazole-4(5H)-yl]isothiazolidin-4-one avec l'acide rétinol était un effet antiprolifératif plus important en raison de la synergie entre les deux molécules (Abdullah et al., 2013).

4.2. Activité dans le domaine d'agriculture

4.2.1 Activité anti fongique :

Les fongicides azole ou conazole ont une large activité antifongique. Les triazoles peuvent être divisés en deux groupes :

- Les médicaments antifongiques triazoles, qui incluent le Fluconazole, voriconazole, isavuconazole, itraconazole, etc ; sont la classe de médicaments qui servent à traiter les infections fongiques du corps humain.
- Les triazoles fongicides pour la protection des végétaux, tébuconazole, triadiméfon et triadiménon, paclobutazol, flutriafol comme des fongicides le plus couramment utilisés (Lilian et al., 2010).

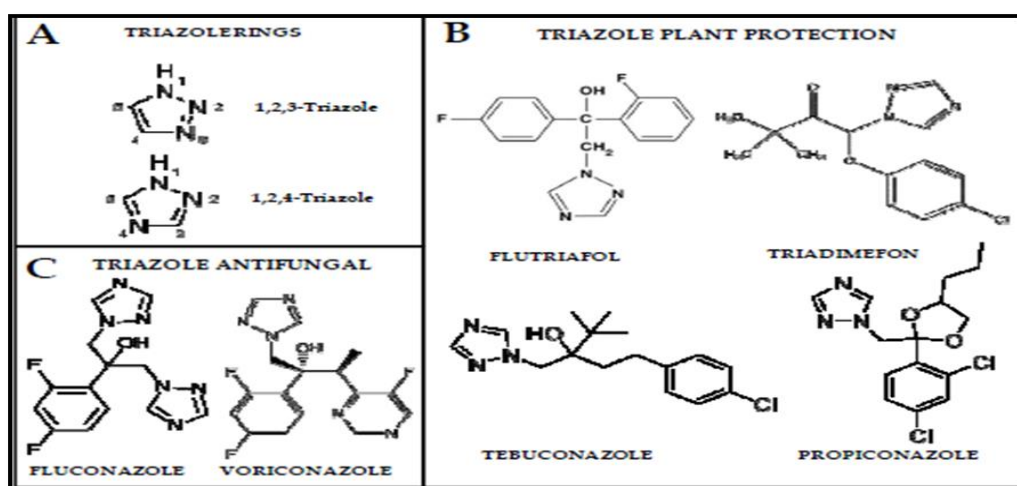


Figure 5. Formules structurales de certains fongicides triazoles (Lilian et al., 2010).

A) les deux isomères de l'anneau de triazole, qui caractérise ce groupe.

B) et C) exemples de triazole fongicides de la protection des plantes et triazole antifongique médicaments, respectivement (**Lilian et al., 2010**).

Les fongicides azoles exercent leurs activités antifongique liant la moitié de l'anneau d'azole au protéine de l'hème et par inhibition subséquente du cytochrome P450 51 (Cyp51lanostérol 14- α -stérol déméthylase), le seul membre de la famille du cytochrome présent dans les animaux, les plantes, les champignons et les procaryotes, l'enzyme qui facilite la 14-alpha-déméthylation de lanostérol d'ergostérol dans les champignons. L'ergostérol est un composant des membranes des cellules fongiques, desservant la même fonction que le cholestérol de cellules animales. L'ergostérol est nécessaire pour maintenir la fluidité de la membrane et l'intégrité de la paroi des cellules fongiques (**Ghannoum et Rice., 1999**). (A) (B)

Chez les espèces de vertébrés, les conazoles ont des effets complexes sur les enzymes microsomaux hépatiques (**Leslie et al., 1988 ; Walker, 1998 ; Egaas et al., 1999**). Ils agissent en tant qu'inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450s selon le tissu et,conazole spécifique(B) (**Wolf et al., 2006**).

Les triazoles fongicides ont une grande importance dans l'agriculture et la médecine, leur utilisation intense peut générer beaucoup de résidus qui peuvent potentiellement entraîner de substantielles contaminations de l'environnement (**Lilian et al., 2010**).

4. 3. Activité du triazole dans le domaine de la chimie organique :

Les 1, 2,4-triazole ont été synthétisés et évalués comme inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux. Tous les produits condensés ont montré une bonne efficacité d'inhibition (**Ouici et al., 2014**).

4.3.1. Inhibition de la corrosion :

La série des triazoles a également une utilisation très courante dans le domaine de l'inhibition de l'acier du cuivre et de ses alliages. Le benzotriazole ($C_6N_3H_5$) est le prototype des inhibiteurs de ce type. Il est universellement utilisé pour la protection des matériaux à base de cuivre .Une molécule de structure très voisine, le tolytriazole ($C_7N_3H_8$), peut lui être préférée dans certains cas. l'utilisation principale de ces produits concerne les milieux aqueux naturels, même s'ils présentent une certaine efficacité en milieu acide (**Lebrinie et al., 2007**).

5. La Toxico- cinétique du triazole :

5.1. Absorption :

Après administration par voie orale du myclobutanil et prothioconazole qui sont des fongicides azolés rapidement absorbés chez le rat (**Bonnard et al., 2010 ; Jargot et al., 2014**). Les deux composés attendent plus de 90 % de la dose absorbée dans les 48 heures suivant l'administration. L'excrétion urinaire du myclobutanil après une unique administration d'une faible dose par voie orale et intraveineuse montre que sa biodisponibilité atteint 100% dans 96 heures chez le rat (**Jargot et al., 2014**).

5. 2.Distribution :

Le prothioconazol est largement distribué dans l'organisme principalement dans le foie, les reins, les cellules adipeuses brunes, la thyroïde et la glande surrénale .Il présente une distribution limitée au tissu périphérique, essentiellement au niveau du cortex hépatique et rénal, avec une circulation entérohépatique importante. Il n'y a pas de potentiel d'accumulation, ni pour le prothio-conazole ni pour le desthio-prothioconazole (**Bonnard et al., 2010**).

Ainsi que le mycobutanil est largement distribué dans l'organisme, principalement dans le foie, les reins, les surrénales et l'intestin avec aucune accumulation significative (**Jargot et al., 2014**).

5. 3.Métabolisation :

Le métabolisme du prothioconazole conduit à la formation de nombreux métabolites, principalement par **desulfuration, hydroxylation oxydative** de la fraction phényle et **conjugaison** à l'acide glucuronique. Deux métabolites majeurs, le desthio-prothioconazole et le s- ou o-prothioconazole glucuronide, ainsi que le composé parent. Le métabolisme du desthio-prothioconazole débute par des réactions d'oxydation de la fraction phényle seulement, suivies de glucuro conjugaison et méthylation des produits d'oxydation (**Bonnard et al., 2010**). Tandis que la voie majeure de biotransformation du myclobutanil est l'**oxydation** de la chaîne latérale butyl (**Jargot et al., 2014**).

5. 4. Elimination :

L'excrétion urinaire s'effectue dans les 48 h qui suit l'administration. L'élimination de 4 à 16% de la dose administrée de prothioconazole (**Bonnard et al., 2010**). Cependant, 35 à 48 % de la dose administrée de myclobutanil est éliminée dans les urines (**Jargot et al., 2014**).

6. Les effets toxiques des 1, 2,4triazoles :

6.1. Effets sur le développement :

La plupart des effets sur développement et tératogènes chez le rat se produisent à des doses toxiques. Les triazoles montrent un modèle typique de la toxicité chez les animaux de laboratoire. Ils sont habituellement embryotoxiques, en causant du retard de développement (diminution du poids fœtal et retard de l'ossification) et également induit des malformations spécifiques qui sont une conséquence d'une exposition aiguë. Ainsi que les variations suivantes chez les rats : malformations craniofaciale ou du cerveau observé avec bitertanol, cyproconazole, diniconazole, époxiconazole, flusilazole, propiconazole, triadiméfon. Variations des voies urinaires (uretère dilaté et/ou bassinnet, l'absence des papilles rénales, hydronéphrose, et distension de la vessie urinaire) observé avec cyproconazole, hexaconazole, flusilazole, propiconazole, tétraconazole, triadiméfon et metconazole (**EFSA, 2009**).

6.2. Effet du triazole sur système nerveux :

Dans une étude de neurotoxicité aiguë, le traitement avec du prothioconazole a causé une diminution des activités motrices et locomotrices (**REG, 2007**). Des études publiées par l'EPA (2006) (European Pressphoto Agency) proposent que les triazoles présentent divers effets délétères sur les systèmes biologiques chez les mammifères, en particulier sur le système nerveux. Ainsi, le rapport de l'EPA montre en évidence que l'exposition à des triazoles, en général, cause une neurotoxicité, y compris des lésions neuropathologiques chez le rat et la souris (**Lilian et al., 2010**).

les auteurs ont légitimement classé les fongicide triazoles sont considérés potentiellement comme neurotoxique ciblant spécifiquement l'hippocampe (**Nikolay et al., 2001**).

6.3. Effet endocrinien :

On observe des effets de type endocrinien chez les deux espèces de rongeurs (rats et souris), cependant ils sont plus marqués chez le rat. Diminution du poids des surrénales chez le mâle, altération de la fonction thyroïdienne et perturbation des concentrations d'hormones (stéroïdes, thyroïdiennes et hypophysaires) dans le sang, constituent les indicateurs les plus sensibles d'une perturbation endocrinienne chez le rat (**PRD, 2012**).

L'administration d'aminotriazole à long terme entraîne une hyperplasie réversible de la thyroïde, elle s'accompagne d'une dysplasie et d'une diminution de la fixation d'iode (**ANES, 2012**).

6.4. Effets hépatiques:

Les triazoles ont montré des effets sur le foie, à des degrés divers (**EFSA Journal, 2009**). L'hépatotoxicité se manifeste d'abord par une augmentation du poids, une hypertrophie Hépatocellulaire centro lobulaire et de la cytotoxicité (nécrose des hépatocytes). Ce dernier effet est transitoire chez le rongeur, probablement en raison d'une adaptation métabolique du foie. On observe une modification du métabolisme lipidique chez le rat dans une étude chronique. En général, les effets hépatiques à court terme constatés chez les rongeurs ne s'accroissent pas sensiblement lors d'une exposition chronique. Aux doses plus élevées ou lors d'une exposition chronique, on note les autres effets suivants dans le foie des rongeurs : accentuation de l'aspect lobulaire, foyers éosinophiles dans les hépatocytes, foyers sous-capsulaires pâles ou foncés, ainsi que des modifications des canaux biliaires et des sinusoides. L'exposition chronique des souris à des doses élevées entraîne l'apparition de masses à zone sous-capsulaire bombée, pâle ou foncée (**PRD, 2012**).

Le propiconazole induit la surexpression du stress oxydatif lié aux gènes codants pour l'aldocéto réductases, acide aminolévulinique synthase, protéines du choc thermique, le glutathion transférase, UDP glucuronyl transférase et sulfotransférase (**Ward et al., 2006**).

6.5. Effets rénaux :

Après une exposition à court terme au tetraconazole qui est un fongicide azolé la toxicité rénal est peu évidente chez le rat et absente chez la souris les effets incluent une augmentation du poids des reins .On note également une hypertrophie des reins et des tubules corticaux, ainsi que la présence de corps apoptotiques. On constate peu d'effets durables chez le rat (pyélite accrue, basophilie des tubules corticaux). Dans la plage de doses faibles à intermédiaires, une augmentation de la masse des reins constitue le seul effet évident dans l'étude murine chronique. Les autres effets surviennent seulement aux doses liées à une mortalité accrue. Les effets sur les glandes surrénales et l'hypophyse s'estompent rapidement chez le rat(**PRD, 2012**).

Une études de toxicité chronique et subchronique, le prothioconazole et le desthio ont montré que et le volume d'urine étaient accrues dans le groupe de rat exposé à ce médicament .Ils ont aussi observé une augmentation du poids des reins et une incidence accrue de cristaux et de minéralisation (**REG, 2007**).

6.6. L'effet génétique :

Les triazoles affectent l'expression des gènes CYP (Des enzymes produites à partir des gènes du cytochrome P450) qui sont nombreux dans le foie de rat et les testicules, également affecté l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdiens (**Goetz et al., 2007**).

Les triazoles modulent l'expression des gènes et l'activité enzymatique de multiples CYP et d'autres enzymes métaboliques dans le foie des mammifères et d'autres tissus (**Goetz et al., 2006**) Les CYP sont des métabolismes qui augmentent l'hydrophilie et facilitent l'élimination ultérieure des xénobiotiques. Enzymes CYP sont également nécessaires pour la biosynthèse et le catabolisme des stérols, stéroïdes, la vitamine D et d'autres substances biochimiques endogènes (**Zarn et al., 2003**). Par exemple, les enzymes de la stéroïdogénèse, la biosynthèse de la testostérone, l'œstradiol et un effet sur le métabolisme de l'acide rétinoïque (**Ward et al., 2006**).

6.7. Effet hématologique :

La ribavirine engendre des effets secondaires responsables d'un arrêt de traitement chez 3 à 11% des patients allant jusqu'à 35% chez les patients cirrhotiques. Le plus fréquent des effets secondaires est l'anémie hémolytique secondaire à l'accumulation intra érythrocytaire. Au cours de la bithérapie pégylée, 25 % des patients présentent une anémie avec un taux d'hémoglobine <10g/dL au cours du traitement, et 13 % nécessiteraient une modification des doses de ribavirine (Manns et al., 2001 ;Fried et al., 2002) Cette anémie induite par la ribavirine serait corrélée de façon prépondérante à la concentration plasmatique de ribavirine et non à la posologie rapportée au poids (Lindahl et al., 2004). Un travail Japonais publié uniquement sous forme d'abstract (Igarashi et al., 2004) retrouve la corrélation entre la chute de l'hémoglobine et la concentration plasmatique de ribavirine, et montre aussi que la sévérité de l'anémie est indépendante du taux initial de l'hémoglobine. Par ailleurs le phénotype de l'haptoglobine a été retrouvé comme un facteur déterminant dans le risque hémolytique induit par la ribavirine (Vlierbergh et al., 2001)

6.8. Effet cancérigène :

Certains fongicides triazoles sont cancérigènes pour les rongeurs, ils produisent des tumeurs hépatiques chez les souris tandis que d'autres produisent des tumeurs de la thyroïde. chez les individus comprennent les tumeurs de l'ovaire, les tumeurs testiculaires et les tumeurs de la vessie. Le foie des rongeurs et des réponses des cellules folliculaires thyroïdiennes tumorales indiquent que les composés triazoles donne une réponse tumorale à la suite de perturbations du métabolisme hépatique (Abuo-Rahma et al., 2014).

6.9. Effets sur la reproduction :

La Toxicité par voie parentérale comprend altération de la fertilité, diminution de la survie et réduit poids de la portée, la mortalité périnatale, la gestation prolongée, la dystocie, une diminution du poids corporel des fœtus, une augmentation de l'incidence des avortons, une augmentation des variations squelettiques et une diminution du gain de poids corporel , augmentation des malformations, une fente palatine et une hydronéphrose, accompagnée d'une augmentation de la perte post-implantatoire pour la reproduction chez le rat. La diminution des corps jaunes et des changements dans les organes reproducteurs (les testicules et les ovaires).

Diminution de la fertilité, taille de la portée et de la viabilité nouveau-né, et l'augmentation de testostérone sérique dans la première génération.

Les Effets ont également été observés sur les organes reproducteurs des deux sexes, notamment les ovaires (chez le rat) et les testicules (chez les rats), à la fois dans la toxicité pour la reproduction et les études de toxicité subchronique (**EFSA Journal, 2009**).

7. Anatomie fonctionnelle du rein :

Le rein est un organe glandulaire pair dont la fonction principale est la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle capital dans la régulation de l'homéostasie. C'est un organe rétro péritonéal. Situé dans la région lombaire (**Kamina, 2014**).

7.1. Situation

Dans la région rétropéritonéale (= arrière du péritoine). Les reins sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale à la hauteur des vertèbres thoraciques T11 et T12, et des vertèbres lombaires L1- L2 (**Kamina, 2014 ; Manuelle, 2008**).

Le rein droit étant plus bas situé que le rein gauche, il atteint le disque L2-L3 (**Kamina, 2014**). Il se trouve sous un organe volumineux, foie tandis que le rein gauche est situé sous la rate. Par ailleurs chaque rein est coiffé dans sa partie supérieure d'une glande endocrine portant le nom de la glande surrénale (**Manuelle, 2008**).

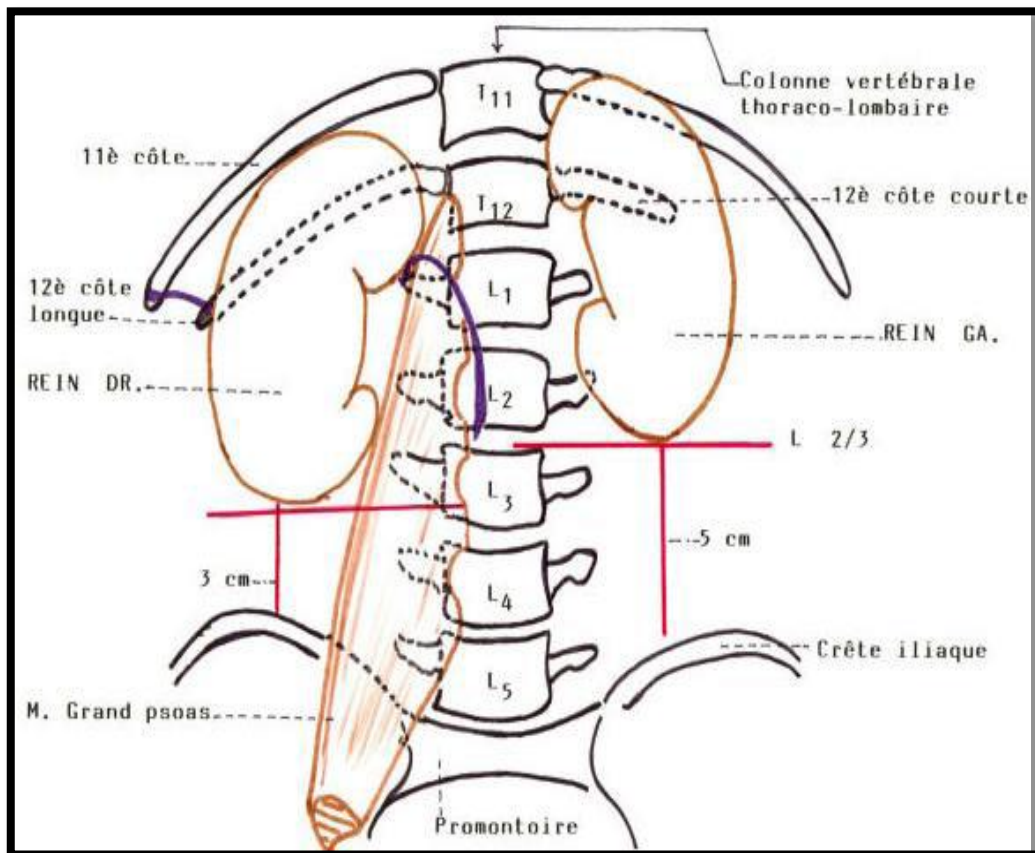


Figure 6. Localisation des reins au sein de notre organisme (Nicol, 2002).

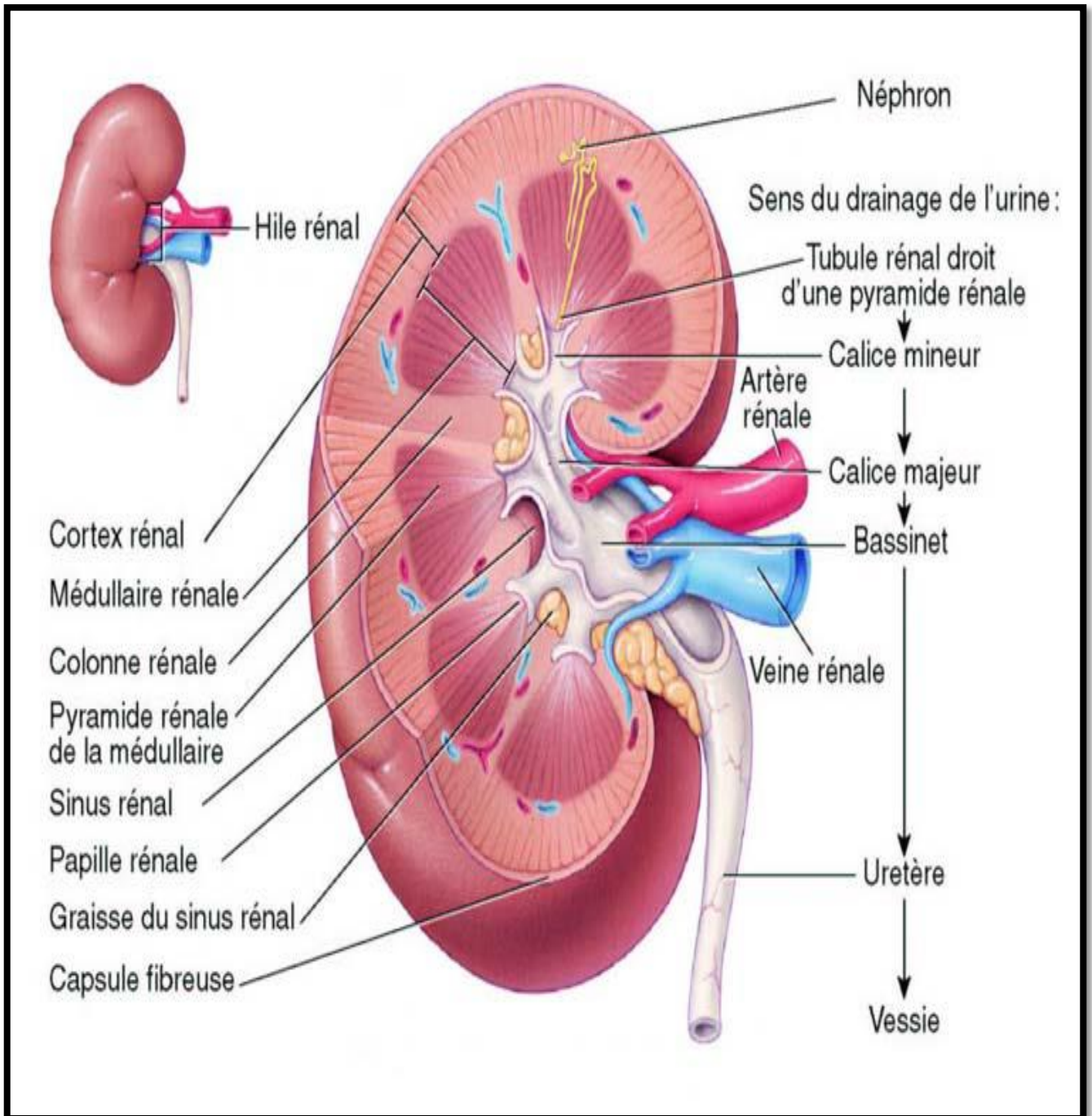


Figure 7. Anatomie interne du rein (Barrette, 2009).

7.2. Anatomie microscopique

Le parenchyme rénal comprend deux parties, l'une externe, le cortex, l'autre interne, la médulla.

7.2.1. Le cortex

Correspond aux segments contournés des néphrons, il comprend également les corpuscules rénaux (corpuscules de Malpighi), ce qui la rend facilement identifiable sur coupe. La corticale est divisée en plusieurs zones :

- Le cortex corticis, région sous-capsulaire peu épaisse, dépourvue de corpuscules,
- Le labyrinthe rénal, zone située sous le cortex corticis et entre les pyramides de Ferrein,
- Les colonnes de Bertin, situées entre les pyramides de Malpighi. **(Drake et al., 2006).**

7.2.2. La médulla

Correspond aux segments droits des néphrons. Elle se présente sous la forme de **pyramides de Malpighi** au nombre de 10 à 18 dont le sommet est orienté vers le hile et la base vers la périphérie. L'extrémité de chaque pyramide constitue une papille qui débouche dans un calice. Au niveau du hile se trouve les calices, d'abord les petits calices puis les grands calices, qui s'ouvrent sur le bassinnet. Le bassinnet se prolonge par l'uretère.

- Au niveau de la base des pyramides de Malpighi, il existe d'autres formations pyramidales d'orientation inversée (pointe vers la périphérie), il s'agit des pyramides de Ferrein qui sont au nombre de 400 à 500 pour une pyramide de Malpighi. Ces dernières s'insinuent dans la zone corticale. **(Drake et al., 2006).**

7.2.3. Notion de Lobes et lobules rénaux

• Lobe

Portion du parenchyme centrée par une pyramide de Malpighi et limitée sur les côtés par des plans qui passent dans l'axe des colonnes de Bertin adjacentes.

• Lobules

Portion de parenchyme centrée par une pyramide de Ferrein et limitée sur les côtes par des plans qui passent dans l'axe des labyrinthes adjacents **(Kierszenbaum, 2006).**

8. Structure histologique topographique :

8.1. Le tube urinaire

Le rein est constitué par un grand nombre de tubes urinaires comprenant les néphrons et les tubes collecteurs (Batigne et al., 2002).

8.1.1. Le néphron :

Est **unité fonctionnelle du rein**. Au nombre d'un million et demi par rein, chaque néphron est une formation tubulaire constituée des éléments suivants :

- **Le corpuscule de Malpighi**, format arrondie (diamètre environ 0.2 mm), situé dans le cortex rénal, sont constitués de la capsule Bowman et du glomérule, lui-même logé dans la capsule qui est formée d'un feuillet pariétal et d'un feuillet viscéral séparés par l'espace capsulaire dans lequel se produit la filtration de l'urine primitive. Les glomérules est lieu d'arrivée et de départ des artérioles afférentes et efférentes, et un pôle urinaire en continuité.
- **Le tube proximal**, constitue la partie la plus longue (environ 10mm) du néphron est contourné dans sa partie initiale (tube contourné proximal) puis se prolonge par une section droite (vasa recta) dont le trajet se fait au voisinage et autour du corpuscule de Malpighi.
- **L'anse de Henlé**, tube en épingle à cheveux fait de deux branches grêles, descendante et ascendante.
- **Le tube distal**, il comprend d'une part un segment rectiligne qui correspond à la fonction ascendante large de l'anse de Henlé, et d'autre part un segment contourné qui se met en contact intime avec le pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi.
- **Le tube contourné distal** se jette à angle aigu dans le canal d'union. Les canaux d'union se jettent dans les tubes collecteurs qui se jettent à leur tour dans les tubes de Bellini. Ces derniers se continuent au niveau de la papille par les canaux papillaires qui débouchent dans les petits calices à travers la lamina Cribrosa (Marieb et al., 2014 ; Silbernagl et al., 2008).

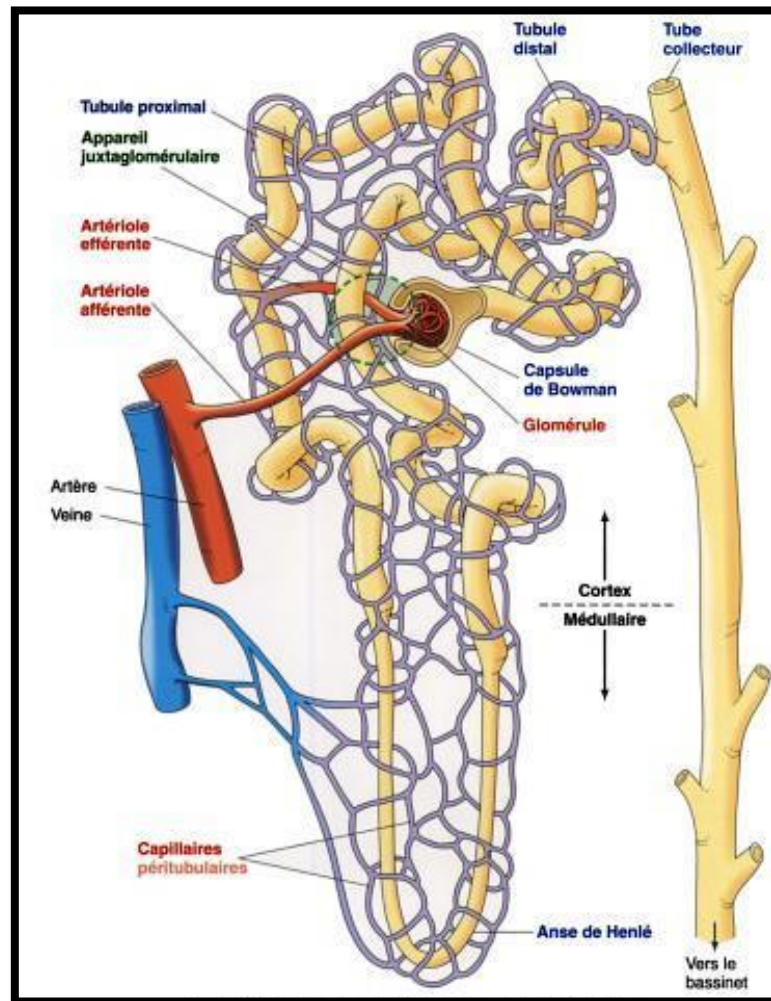


Figure 8. Structure du néphron (Sherwood, 2006).

- Il existe deux variétés de néphrons :
 - **Les néphrons courts** (85%) : Ils sont caractérisés par un glomérule de petit volume, situé dans la région corticale superficielle (**glomérule cortical**), une anse grêle courte ne possédant pratiquement pas de branche grêle ascendante.
 - **Les néphrons longs** (15%) : le glomérule plus volumineux situé près de la base de la pyramide de Malpighi (**glomérule juxta-médullaire**). L'anse grêle est longue. Ce sont des néphrons gardeurs de sel (capacité de réabsorption de sodium importante) (**Silbernagl et al., 2008 ; Marieb et al., 2014**).

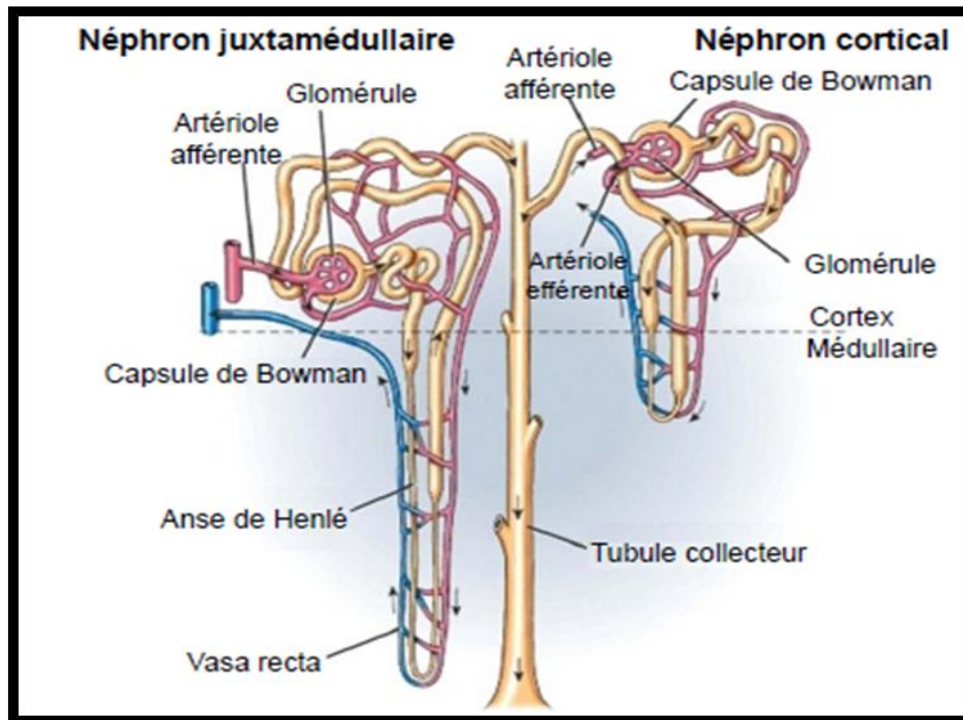


Figure 9. La morphologie des deux types de néphrons (Marieb et al., 2014).

8.1.2. Appareil juxta glomérulaire (de Goormatigh)

L'**appareil juxta glomérulaire** (AJG) est un ensemble impliqué dans la régulation de la pression sanguine artérielle, via la synthèse d'une hormone : la rénine. Ce sont des différenciations du tissu vasculaire (artériole afférente) et tubulaire (TCD) qui permettent au flux sanguin d'influer sur la rénine.

L'AJG est situé au pôle vasculaire du corpuscule rénal, il est composé de trois éléments :

Les **cellules granuleuses** de l'artère afférente sont des cellules myo-épithélioïdes hautement spécialisées issues des cellules musculaires lisses de la media. Elles contiennent des myofibrilles et des grains de sécrétion de zymogène à l'origine de la synthèse endocrine de rénine dans l'artère afférente. On trouve également quelques-unes de ces cellules au niveau l'artériole efférente.

- La **macula densa** se situe au départ du TCD, accolée à l'artériole afférente au niveau du hile glomérulaire, elle est constituée par quelques cellules épithéliales hautement différenciées, plus hautes et plus serrées, avec un noyau disposé au pôle apical c'est-à-dire en polarité inversée.
- Les **cellules du lacis** remplissent le triangle formé par les artérioles et le TCD au niveau du pôle vasculaire, elles sont en continuité des cellules mésangiales, elles ont les mêmes propriétés contractiles et macrophagiques, on les appelle parfois cellules mésangiales extraglomérulaires (Kierszenbaum, 2006).

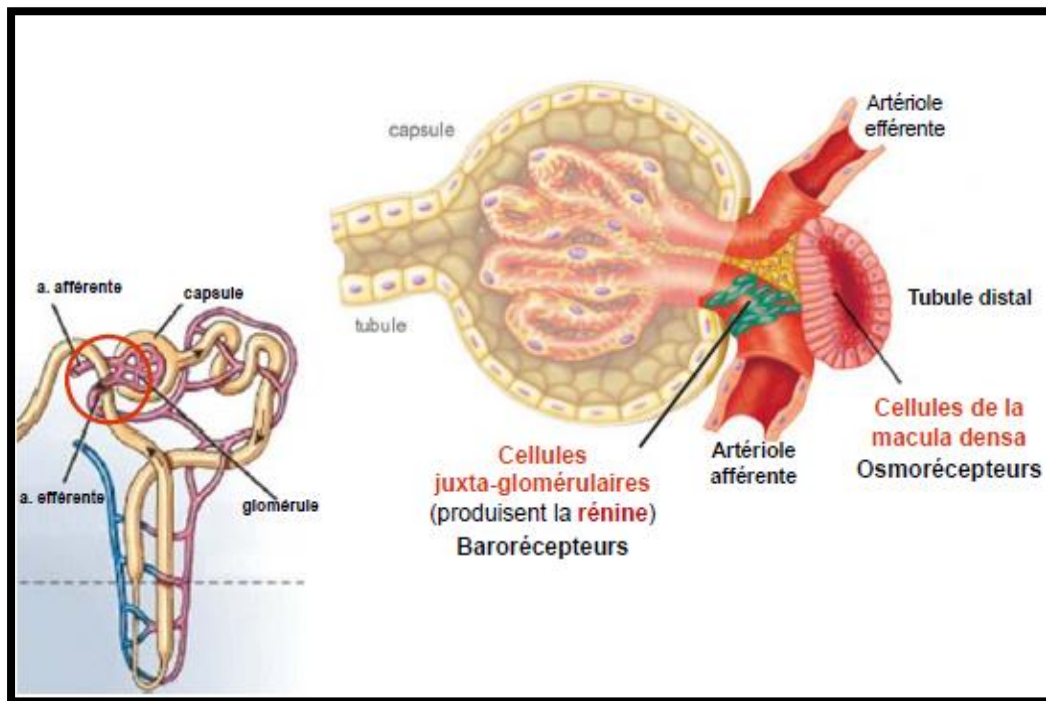


Figure 10. La morphologie de l'Appareil juxta-glomérulaire (Marieb et al., 2014)

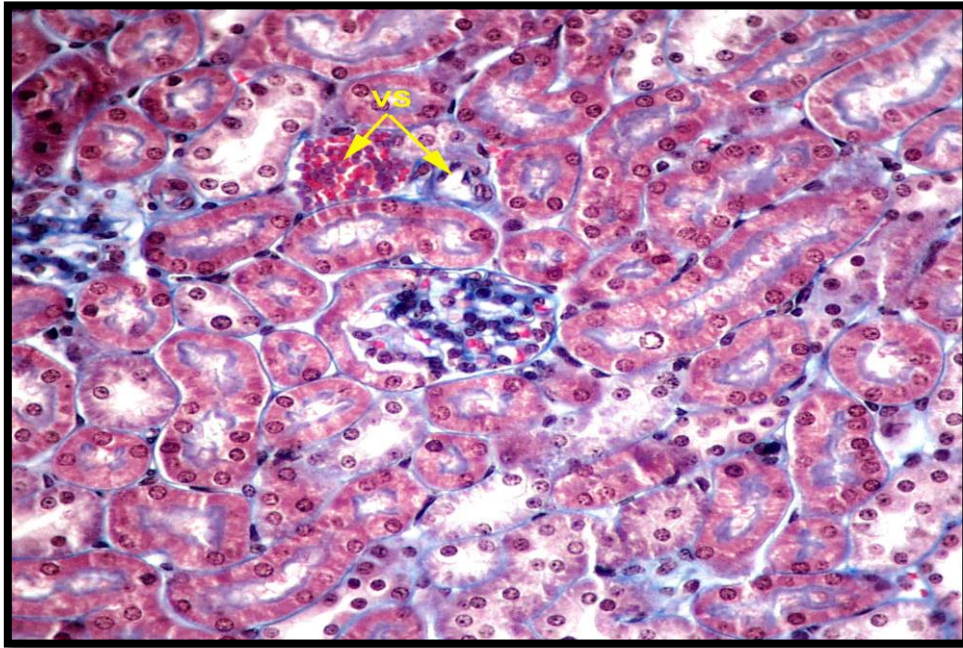


Figure 11. L'observation microscopique d'une coupe de rein de Souris : le cortex rénal (obj. x25) (Kierszenbaum, 2006).

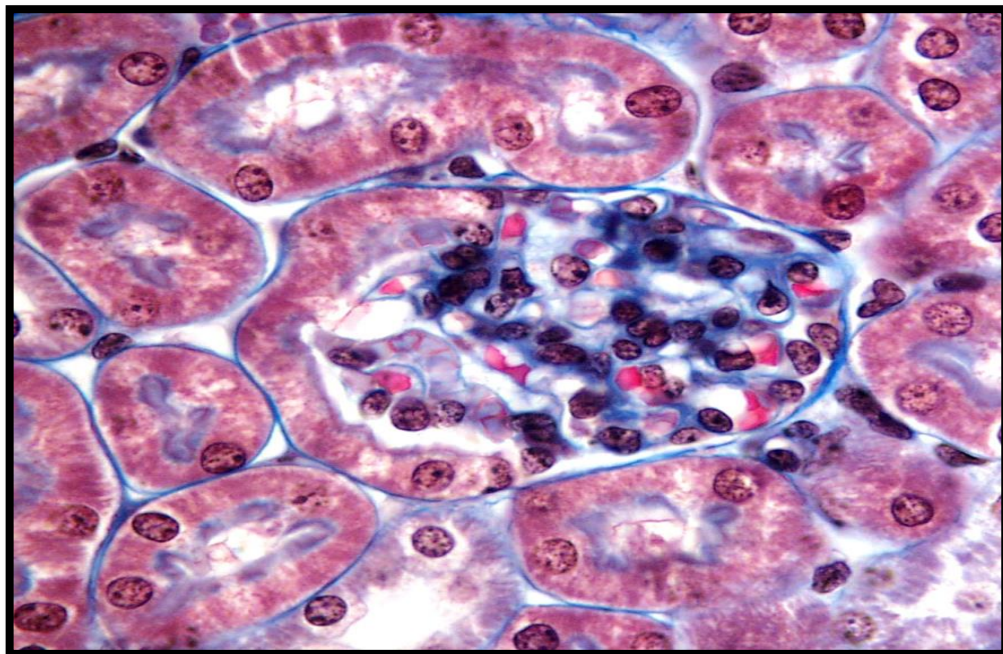


Figure 12. L'observation microscopique du corpuscule rénal : pôle urinaire (obj. x40) (Kierszenbaum, 2006).

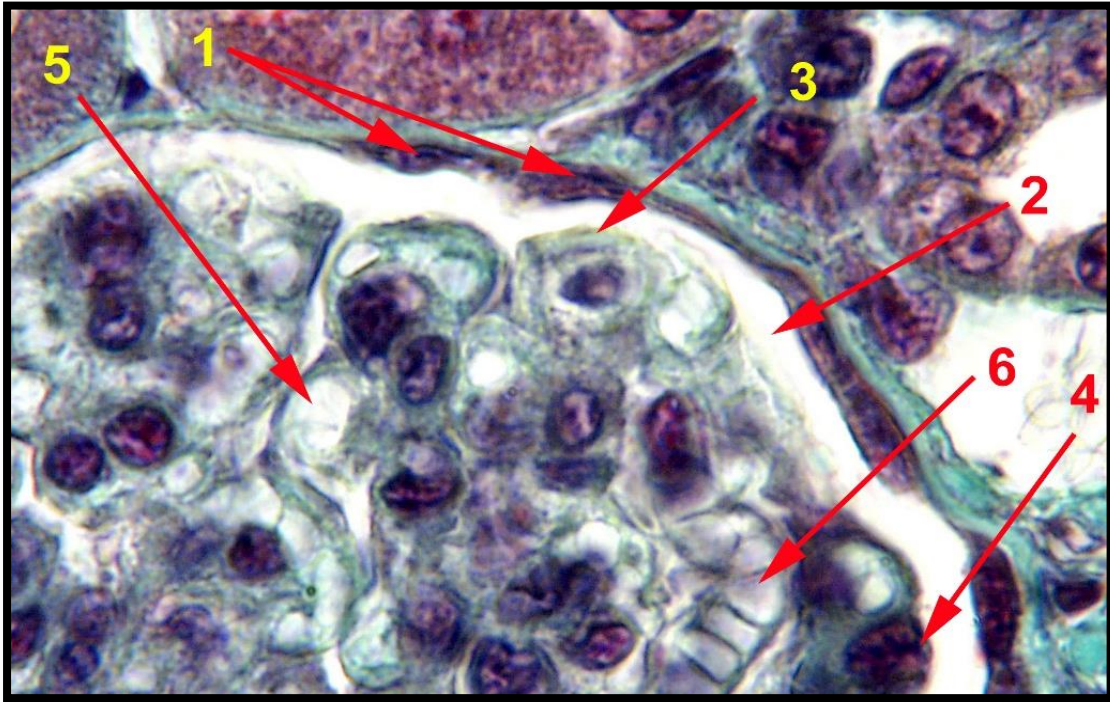


Figure 13. L'observation microscopique de la capsule de Bowmann et glomérule d'un rein de *Souris* (obj. x100) (Kierszenbaum, 2006).

La capsule de Bowmann de chaque corpuscule de Malpighi, est constituée de 2 feuillets : le feuillet externe est appelé feuillet pariétal (1), le feuillet interne, le feuillet viscéral (3). Entre les deux parois se trouve l'espace de la chambre glomérulaire ou espace de Bowmann(2). Le feuillet viscéral de la capsule de Bowmann est constitué de cellules spécialisées appelées podocytes (4 : noyau d'un podocyte) qui présentent des prolongements en forme de pieds, les pseudopodes. Ces prolongements cellulaires entourent les capillaires (5 : lumière d'un capillaire), s'interconnectent avec les pseudopodes des autres podocytes constituant ainsi une sorte de réseau complexe de petites fissures appelés fissures de filtration. C'est à travers les parois de ces fissures que s'effectue l'action de filtration du sang pour former l'urine primitive. On observe sur cette photo, des hématies empilés dans un capillaire sanguin (6). Coloration Trichrome de Masson au vert lumière.

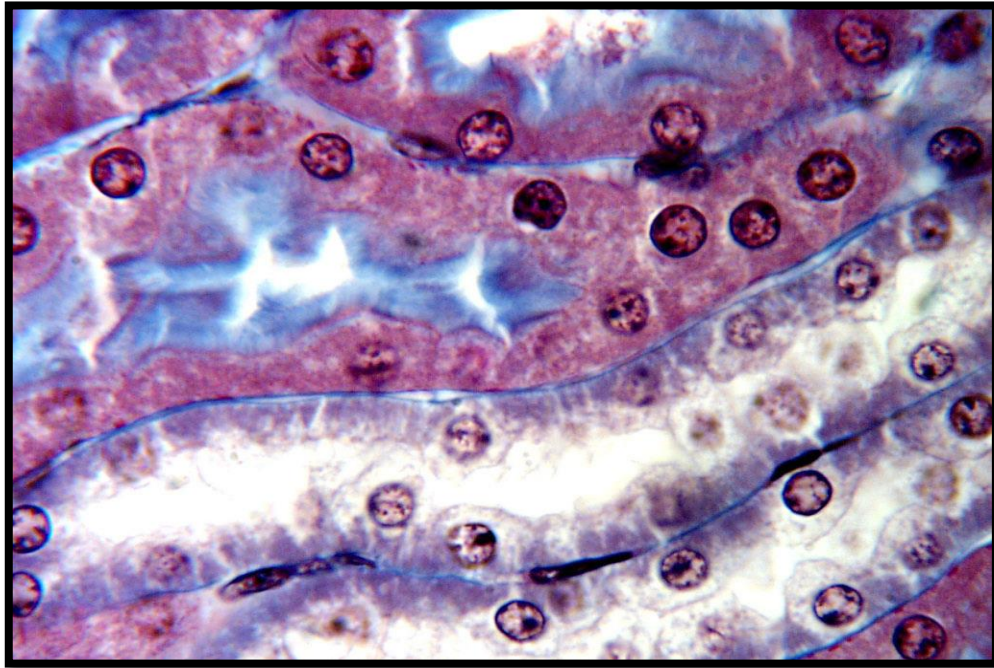


Figure 14. L'observation microscopique de diverses sections de tubes contournés proximaux (TCP) et distaux (TCD), en section longitudinale du rein de Souris (obj. x100) (Kierszenbaum, 2006).

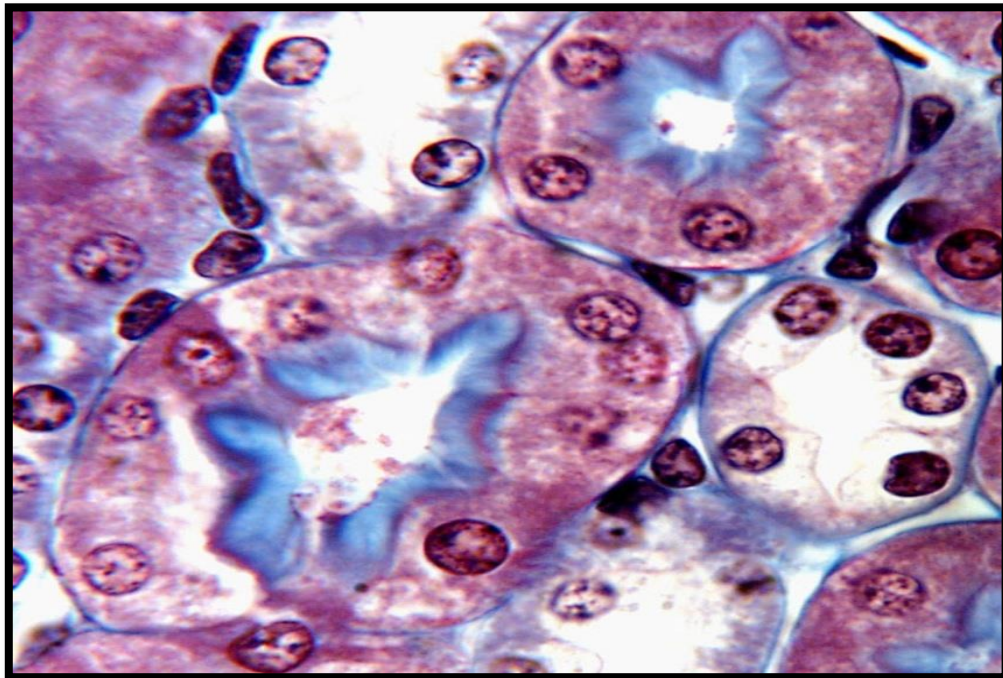


Figure 15. L'observation microscopique de diverses sections de tubes contournés proximaux (TCP) et distaux (TCD), en section transversale du Rein de Souris (obj. x100) (Kierszenbaum, 2006).

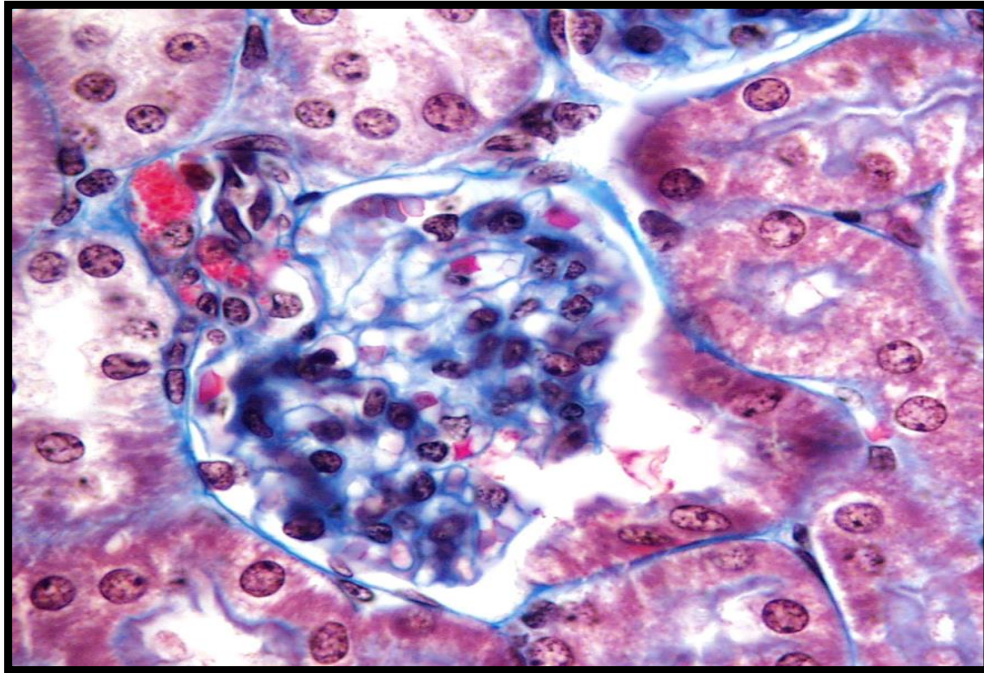


Figure 16. L'observation microscopique du corpuscule rénal : appareil juxta-glomérulaire (obj x40) (Kierszenbaum, 2006).

9. Histophysiologie du rein

Les reins sont des organes indispensables au bon fonctionnement de l'organisme en raison de leur rôle essentiel dans le maintien d'homéostasie .parallèlement ils accomplissent d'autres fonctions telles que le contrôle de la pression artérielle, la régulation de l'érythropoïèse et l'élaboration de la forme active de la vitamine D.

9.1. Le maintien de l'homéostasie

Le maintien de l'homéostasie est directement en relation avec la fonctionnalité des néphrons puisqu'ils sont à l'origine des urines. En effet ils permettent simultanément d'éliminer de notre organisme divers déchets métaboliques organiques (l'urée, l'acide urique, la créatinine) et de maintenir les équilibres hydroélectrique et acido-basique (Manuelle, 2008).

9.1.1. La formation des urines

L'urine est tout d'abord formée par filtration dans le glomérule puis subit des modifications tout le long du tube urinaire par des mécanismes de réabsorption/sécrétion.

9.1.1. 1. Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un phénomène passif qui dépend de deux paramètres : la membrane de filtration et la pression de filtration.

- La membrane de filtration :

La barrière de filtration glomérulaire constituée de l'endothélium capillaire fenêtré, de la membrane basale et des membranes de filtration des podocytes, agit comme un tamis moléculaire ne laissant passer que les composés de petites taille : l'eau, les ions, le glucose, acides aminés les déchets, et protéines de poids moléculaire inférieur à 68000 daltons .Les protéines plasmatiques, les lipides et les éléments figurés du sang ont un diamètre très supérieur à celui des pores de la membrane de filtration, en conséquence, ils restent et demeurent dans le compartiment sanguin.

- La pression de filtration :

Le taux de filtration est directement dépendant de la pression de perfusion du glomérule, cette pression est régulée par l'appareil juxta glomérulaire. (Manuelle, 2008 ; Olmer, 2007).

9.1.1. 2. Réabsorption / sécrétion

La transformation de l'urine primitive a lieu dans les tubes, par des mécanismes de réabsorption / sécrétion.

• Réabsorption du sodium et réabsorption passive de différents composés

La réabsorption du sodium débute par une simple diffusion de la lumière tubulaire vers le cytoplasme des cellules proximales. Parvenus dans le milieu intracellulaire. Les ions sodium sont immédiatement pris en charge par une pompe sodium- potassium située au pôle basal des cellules tubulaires. Leur transfert des urines vers le sang va s'accompagner d'un mouvement des molécules d'eau selon la notion d'osmose.

Des solutés essentiels à notre organisme tels que les ions de potassium (K^+), les ions bicarbonate (HCO_3^-), les ions de calcium (Ca^{2+}) sont ainsi réabsorbés en quasi-totalité (**Silbernagl et al., 2008 ; Batigne et al., 2002**).

En fin les tubes collecteurs déversent l'urine dans 8 à 10 calices qui se vident dans le bassinnet, sorte d'entonnoir dans lequel s'abouche l'uretère. Les uretères sont des tuyaux de 2,5 mm de diamètre et de 30 cm de long qui, partant du bassinnet, vont amener l'urine à la vessie. Cette dernière est un réservoir qui peut contenir jusqu'à 800 ml d'urine. Elle se remplit progressivement et se vide, par un mécanisme déclenché volontairement, laissant échapper l'urine par l'urètre : c'est la miction (**Olmer, 2007**).

9.2. Les fonctions endocrines

La rénine est à l'origine de la production de l'angiotensine 2 et de l'aldostérone, hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle. L'élévation fréquente de ces hormones au cours de l'insuffisance rénale chronique explique en partie l'hypertension artérielle habituelle chez les insuffisants rénaux.

L'érythropoïétine agit sur la moelle osseuse pour produire des globules rouges ; son déficit constant au cours de l'insuffisance rénale chronique est la cause principale de l'anémie.

Le calcitriol, forme active de la vitamine D, est produit par les reins. Un déficit de cette hormone, habituel au cours de l'insuffisance rénale chronique, est responsable d'une diminution de l'absorption du calcium par l'intestin ce qui entraîne une baisse du calcium sanguin. Pour compenser cela, les glandes parathyroïdes vont sécréter davantage de parathormone.

Cette hormone mobilise le calcium à partir des os et peut être responsable de la fragilité osseuse et de la calcification des artères notamment l'aorte, les coronaires et les carotides (**Olmer, 2007**).

Matériels et méthodes

1. Objectif :

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione (Khacinothionyl) sur les jeunes rats wistar suite à une exposition subchronique ,à travers une étude biochimique et histologique.

2. Matériel biologique utilisé :

- Animaux d'expérimentation :

Les expériences sont réalisées sur des jeunes rats, albinos, de la souche Wistar (Charles River, les Oncins, France), pesant de 50 à 55 grammes. Disposées dans une animalerie ventilée, à une température de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Un éclairage artificiel établit un cycle jour/nuit (jour entre 7 et 19h). Les animaux sont hébergés dans des cages en plastique spécialisées comportant des mangeoires et des biberons, Ils sont groupés dans deux lots. Les expérimentations ont eu lieu dans les laboratoires de biologie de la faculté des sciences de l'université Dr. Moulay Tahar, Saida.

3. L'expérimentation :

3.1. Synthèse de 5-phényl 1, 2,4-triazole 3-thiol

Les hétérocycles 1, 2,4-triazoles 3-thiol ont été synthétisés au laboratoire PFE(projet de fin d'études), par l'intermédiaire hydrazide de l'acide benzoïque (**Almasirad et al., 2004;Karthikeyan, 2009 ; Rostom et al., 2003**) L'acide benzoïque est subit une estérification par le méthanol absolu en présence d'une quantité catalytique de l'acide H_2SO_4 concentré. Le benzoate de méthyle (**1**) obtenu est ensuite traité avec de l'hydrazine hydraté à dans l'éthanol absolu comme solvant ce qui a abouti à la formation de benzohydrazide correspondant (**2**).

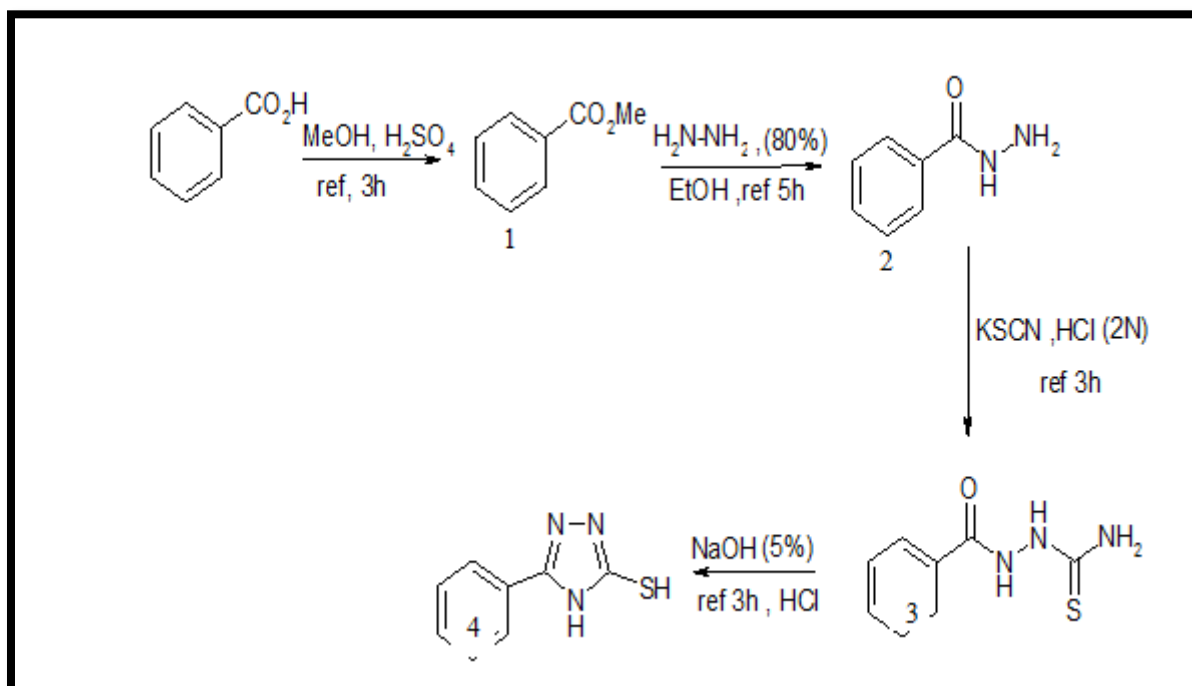


Figure 17. Schéma représentant les étapes de synthèse de la molécule.

L'acylthiosemicarbazide(3) est préparé par addition nucléophile de benzohydrazide(2) sur le thiocyanate de potassium en milieu acide chlorhydrique pour donner l'acylthiosemicarbazides avec un bon rendement. La Cyclisation intramoléculaire de cette intermédiaires acylthiosemicarbazides(3) dans une solution d'hydroxyde de sodium NaOH (4%) sous reflux conduit à la formation de 5-phényl 1, 2,4-triazoles 3-thiol (4) (Agrawal et al.,2011).

Cette molécule a été synthétisé par les messieurs Benali et Ouici

3.2. Préparation de la solution :

Le 5-phényl 1, 2,4-triazole 3-thione est dessous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO).

3.3. L'exposition subchronique :

Après sevrage, les rats sont divisés en deux lots :

- **Lot N°1** : les jeunes rats sont traités par khacinothionyl avec une dose de (10mg/kg)(Santana et al., 2009) et cela par une injection intra-péritonéale(IP) pendant 30 jours (n=7 rats).
- **Lot N°2** : comme témoins les jeunes rats ont subi des injections avec l'eau physiologique par voie intra péritonéale (IP) pendant 30 jours (n=7 rats).

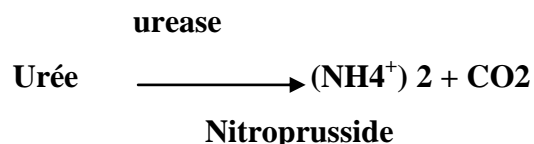
3.4. Le prélèvement sanguin :

Après une période de 12 heures de jeune, les jeunes rats sont sacrifiés par décapitation et cela après réaliser une anesthésie avec une solution chloral ($C_2H_3Cl_3O_2$) par injection IP, la dose injecté dépend du poids du rat. Décapiter et récupérer le sang dans des tubes EDTA pour les analyses hématologiques et héparinés pour les analyses biochimiques.

3.5. Dosages biochimiques

3.5.1. Dosage de l'urée

L'urée sanguine est hydrolysée enzymatiquement en ammonium (NH_4^+) et dioxyde de carbone (CO_2). L'ion ammonium former entre en réaction avec salicylate et hypochlorite($NaClO$), dans la présence du catalyseur Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, le Kit utilisé est Chrono Lab.



L'intensité de la couleur est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm.

3.5.2. Dosage de créatinine

La créatinine a été déterminée dans le sérum par la réaction de Jaffé, selon la description de (Cook, 1975).La méthode utilisée pour le dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique.



La réaction s'effectue dans un milieu alcalin, et la créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate formant ainsi un complexe créatinine picrate. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 500 nm dû à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

3.6. Détermination des paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques à savoir le taux d'hémoglobine (**Hb**), le nombre des globules rouges(**GR**), le nombre des globules blancs(**WBC**),le nombre des plaquetteset le volume globulaire moyen (**VGM**) sont déterminés à l'aide d'un Coulter de type« **MEDONIC CA530** ».

3.7. Expression et analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés par la moyenne (M) des valeurs individuelles, affectées de l'erreur standard à la moyenne (S.E.M). La comparaison de deux moyennes est effectuée par un test t de Student. La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA) avec le facteur traitement (Triazole, Solvant).

Une probabilité $p < 0,05$ est considérée significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Sigma statistique 3,5.

3.8. La technique histologique :

Les examens anatomopathologiques des différents tissus prélevés chez les rats (à savoir les cerveaux, les reins, le foie) ont été effectués au niveau du laboratoire de pathologie de l'université de Tiaret Ibn Khaldoun.

3.8.1. Etude macroscopique :

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude des échantillons prélevés. Le tissu du rein est examiné, mesuré, pesé, palpés puis disséqué. Chaque lésion est repérée sur un schéma et éventuellement photographiée.

L'examen macroscopique des prélèvements donne des indications sur la lésion

- La taille et la localisation de la partie lésée au niveau du tissu.

- Il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique (Zones lésées).
- Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce analysée sont conservés pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires (**Houlot, 1984**).

3.8.2. Etude microscopique :

La technique de base comporte plusieurs étapes : Fixation, déshydratation, clarification, inclusion en paraffine, réalisation des coupes et colorations, observation au microscope optique.

3.8.2.1. Fixation :

Elle est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate après l'obtention de prélèvement. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomo-pathologique difficile voire impossible (densification ou autolyse du tissu).

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement ; entre 2 à 5 heures et 48 heures.

Le fixateur le plus habituellement utilisé est l'alcool, formol à 10 %. Des précautions doivent être prises au cours de cette étape de la fixation, comme par exemple ; le volume du fixateur (formol) doit représenter 10 fois le volume de la pièce.

3.8.2.2. Déshydratation :

Après fixation, les tissus sont déshydratés dans 2 bains de formol (1h30 pour chaque bain) ensuite tremper dans 4 bains successifs d'alcool chirurgicale (1h30 dans chaque bain) à la fin les tissus sont mis dans 2 bains d'acétone (1h30 dans chaque bain)

3.8.2.3. La clarification :

Cette opération est effectuée après la déshydratation, les pièces sont placées dans 2 bains d'alcool chirurgical (1h30 dans chaque bain)

3.8.2.4. Imprégnation et inclusion à la paraffine :

On utilise la paraffine comme milieu d'inclusion et d'enrobage. La paraffine, de point de vue chimique, est un mélange d'hydrocarbures saturés et d'un faible pourcentage de cires. L'inclusion est une véritable imprégnation du tissu prélevé à l'échelle cellulaire et non seulement un simple enrobage. Le prélèvement tissulaire, ayant achevé leur fixation dans le formol et leur déshydratation dans une série de bains d'alcools, sera déposé directement dans des cassettes en plastiques. Puis la paraffine est coulée sur le prélèvement tissulaire en prenant soin d'orienter convenablement le prélèvement. La paraffine imprègne le tissu, et serait laissée refroidir. Une fois la paraffine refroidie, les cassettes marquées et les blocs sont prêts à la coupe.

3.8.2.5. Réalisation des coupes :

L'appareil utilisé est le microtome à paraffine (Marque : Leica 1510). Il comporte :

- Un support de rasoir.
- Un porte objet où sera inséré le bloc.
- Un système d'avance mécanique permettant le déplacement de l'objet en direction du rasoir.
- Un bouton gradué de 0 à 3 μ réglant l'épaisseur de la coupe.

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce au microtome (épaisseur de la coupe est réglée à 5 μ). Les coupes sont étalées sur des lames en utilisant de la chaleur qui permettra leurs étalements, puis sont collées par une eau albumineuse chauffée sur les mêmes lames.

3.8.2.6. Coloration :

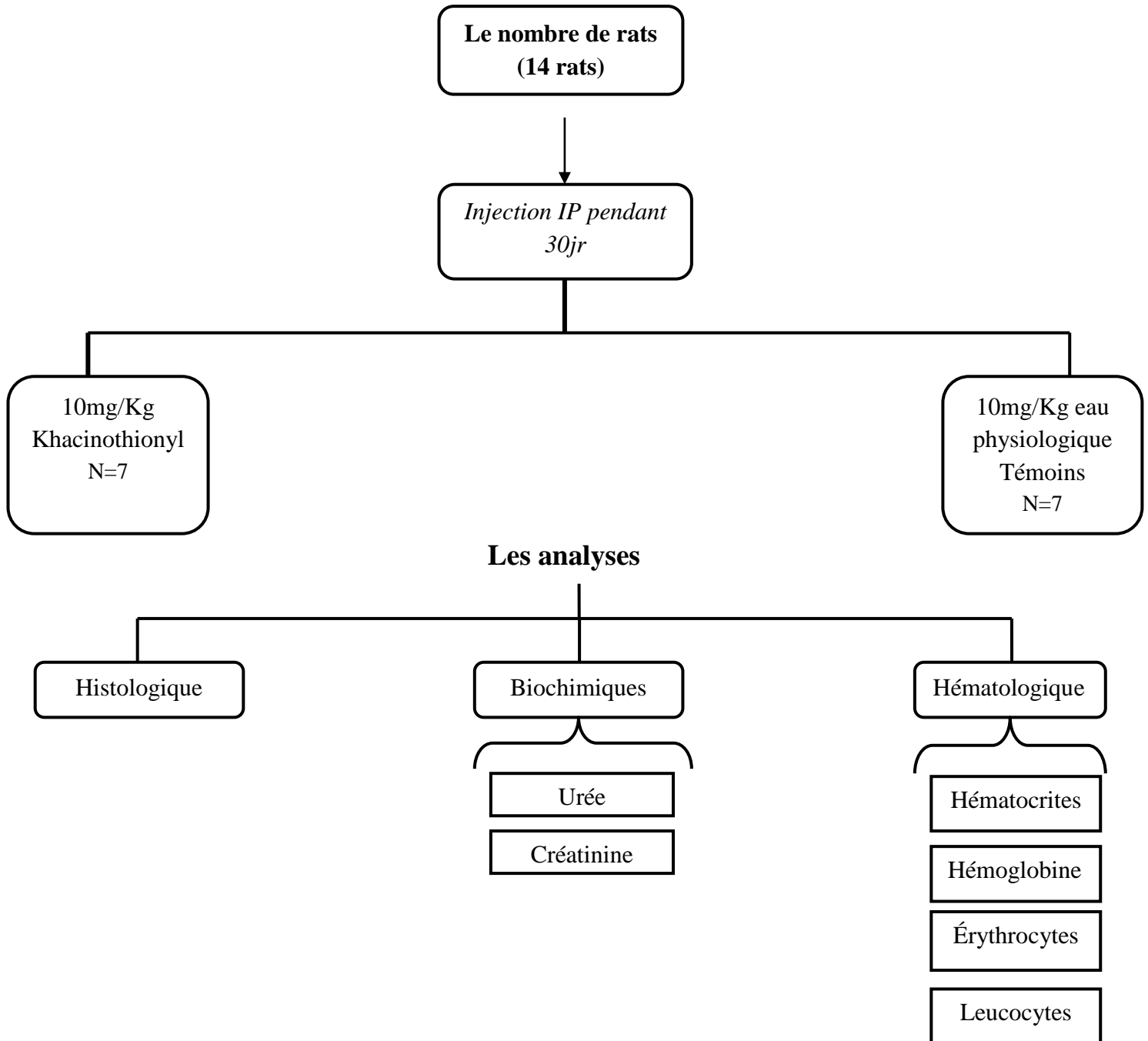
Avant de procéder à la phase de coloration des coupes, on doit réaliser plusieurs étapes de déparaffinage.

- La 1^{ère} étape consiste à un déparaffinage des lames ou des coupes sur une plaque chauffante.
- La 2^{ème} étape de déparaffinage consiste à faire passer ces coupes dans une solution de xylène.
- La 3^{ème} étape est la dissolution de la paraffine par hydratation qui consiste à éliminer le milieu d'inclusion et la réhydratation des tissus dans 03 bains d'alcools (absolu à 100°, 95°, 75°) de 5 min chacun.
- Rinçage à l'eau pour éliminer l'alcool. La coloration usuelle associe :
 - Un colorant basique nucléaire (Hématoxyline).
 - Un colorant acide cytoplasmique (Eosine, érythrosine, ou phloxine).

La phase de coloration des coupes déparaffinées à l'hématoxyline éosine nécessite le passage de ces coupes dans plusieurs bains d'alcool et de solvants organiques.

3.8.2.7. Montage des coupes :

- La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée.
- Il est nécessaire d'interposer entre la lame et la lamelle un milieu de montage.
- Le milieu de montage utilisé est un liquide d'inclusion rapide (Eukite).
- Une goutte de cette résine est déposée sur la lamelle puis appliquée.
- Après montage des coupes, les lames seront déposées dans une étuve pour un séchage d'une heure.
- Les lames seront enfin prêtes à l'observation microscopique et peuvent être conservées indéfiniment.
- Les coupes, colorées à l'hématoxyline éosine, sont examinées aux grossissements $\times 40$.



Résultats et interprétations

1. La croissance pondérale et le poids rénal

1.1. La croissance pondérale :

Les résultats obtenus concernant la croissance pondérale montrent que le poids des rats exposés au khacinothionyl est significativement inférieur ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) à celui des rats témoins.

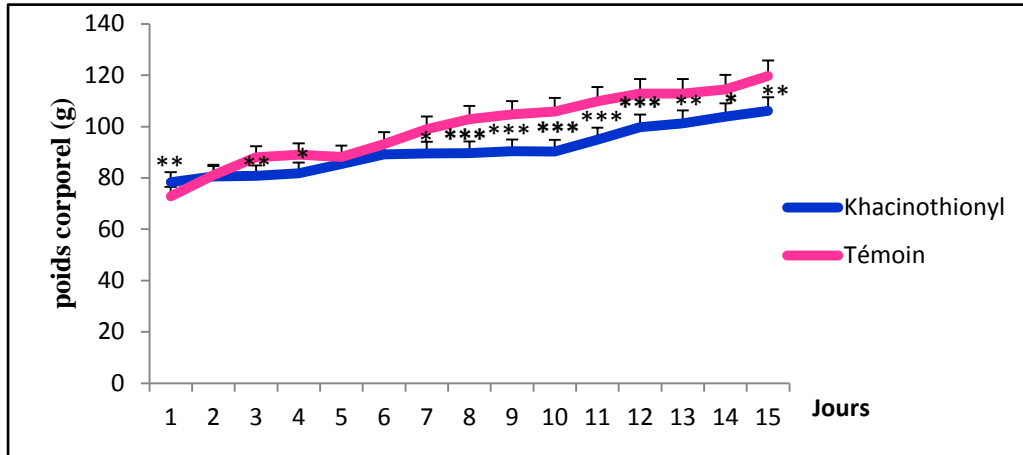


Figure 18: L'évolution du poids corporel des rats témoins et rats exposés au khacinothionyl durant 15 jours d'expérimentation. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

1.2. Le poids rénal :

De même, le poids rénal ne présente aucune différence significative ($P > 0,05$) entre les sujets exposés au khacinothionyl et les sujets témoins.

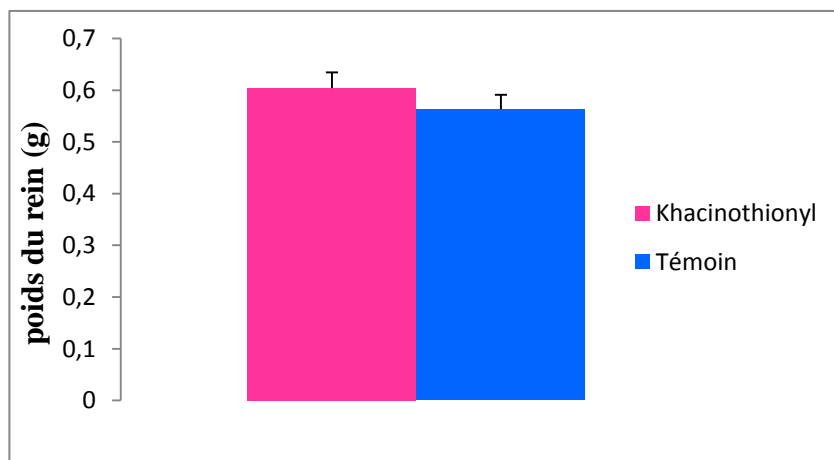


Figure 19: Comparaison du poids du rein des sujets témoins et des sujets exposés au khacinothionyl. Les valeurs sont exprimées au moyenne \pm SEM. ($p > 0,05$).

2. Résultats biochimiques

Les résultats des différents paramètres biochimiques (urée, créatinine) sont présentés dans les figures (20,21) respectivement.

L'analyse statistique révèle une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de l'urée sérique chez les sujets exposés au khacinothionyl comparé à celui des sujets témoins.

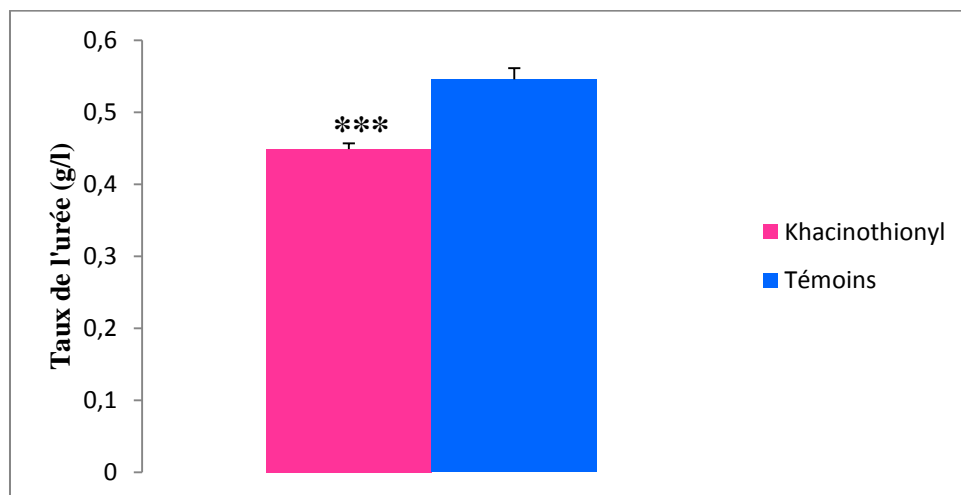


Figure 20: L'effet du khacinothionyl sur le taux sérique de l'urée. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (***) $p < 0,001$. (khacinothionyl vs Témoin)

De plus, les résultats obtenus indiquent une élévation significative ($p < 0,001$) de la créatinine sérique chez les rats exposés au khacinothionyl par rapport à celle des rats témoins.

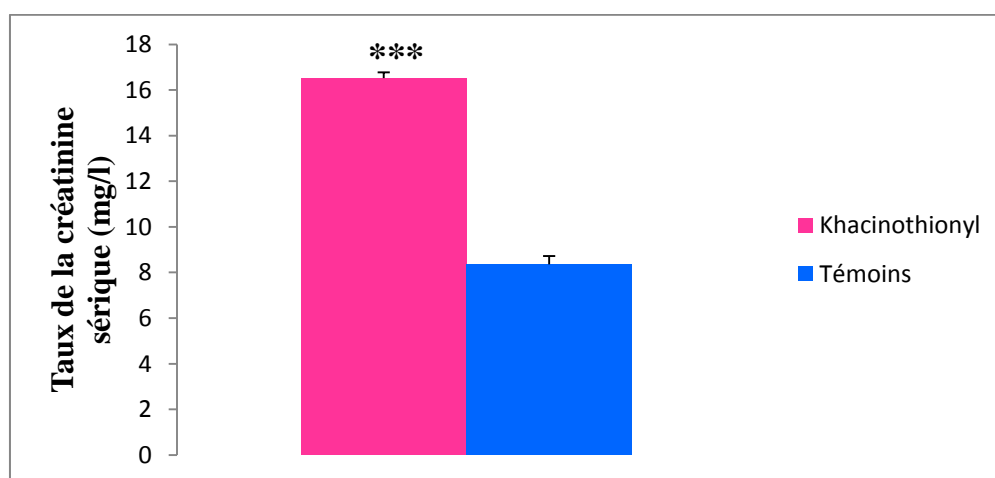


Figure 21: Comparaison du taux de la créatinine entre les rats témoins et les rats exposés au khacinothionyl. Les valeurs sont exprimées au moyenne \pm SEM. (***) $p < 0,001$. (khacinothionyl vs Témoin)

3. Résultats hématologiques

Les résultats des différents paramètres hématologiques (Hématocrite, hémoglobine, d'érythrocytes, leucocytes, thrombocytes) sont présentés dans les figures (22, 23, 24, 25, 26) respectivement.

L'exposition au khacinothionyl induit chez les rats traités une réduction significative ($p < 0,001$) du taux de d'hématocrite comparativement aux rats non traités.

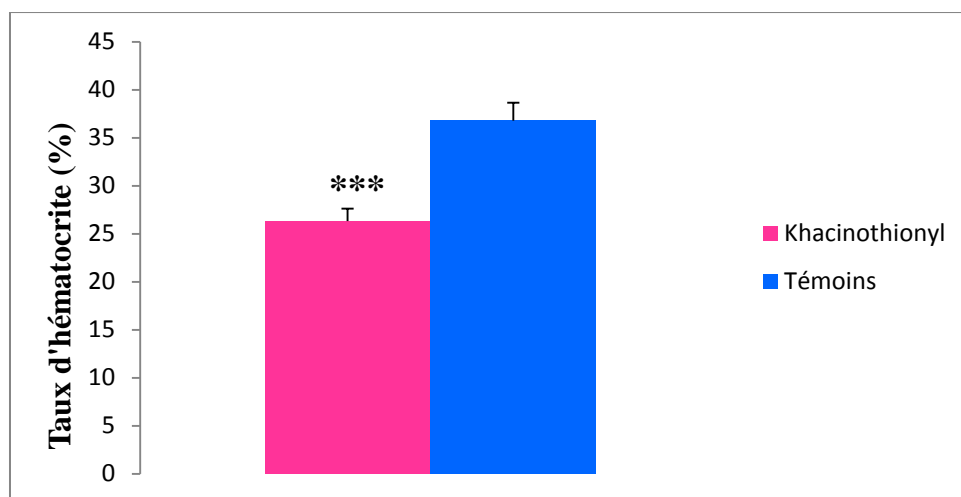


Figure 22: L'effet du khacinothionyl sur le taux d'hématocrite. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (***) ($p < 0,001$). (khacinothionyl vs Témoin).

Par ailleurs, on a observé une réduction significative du taux d'hémoglobine ($p < 0,05$) chez les sujets exposés au khacinothionyl par rapport à celui des sujets témoins.

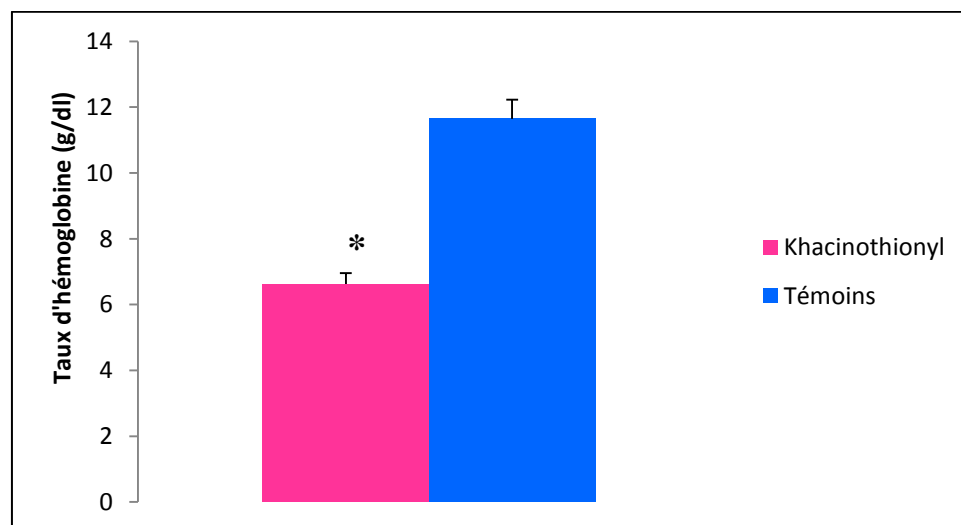


Figure 23 L'effet du khacinothionyl sur le taux d'hémoglobine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (* $p < 0,05$). (khacinothionyl vs Témoin).

De même, les données relatives au comptage des érythrocytes révèlent qu'il y a une régression significative ($P < 0,05$) chez les animaux traités au khacinothionyl comparé aux animaux témoins.

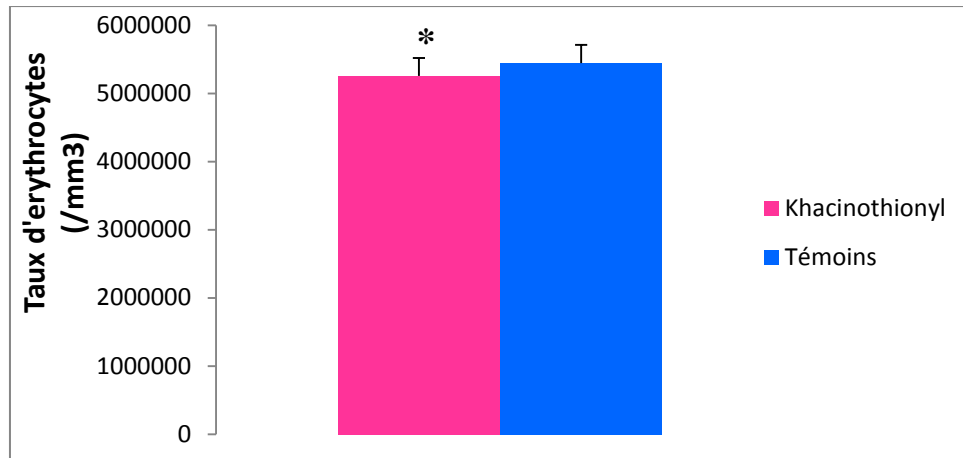


Figure 24: Comparaison du taux d'érythrocytes entre les animaux témoins et animaux traités au khacinothionyl. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (* $p < 0,05$). (khacinothionyl vs Témoin)

En revanche, les résultats montrent une augmentation significative ($p < 0,001$) des leucocytes chez les rats exposés au khacinothionyl par rapport à celui des rats témoins.

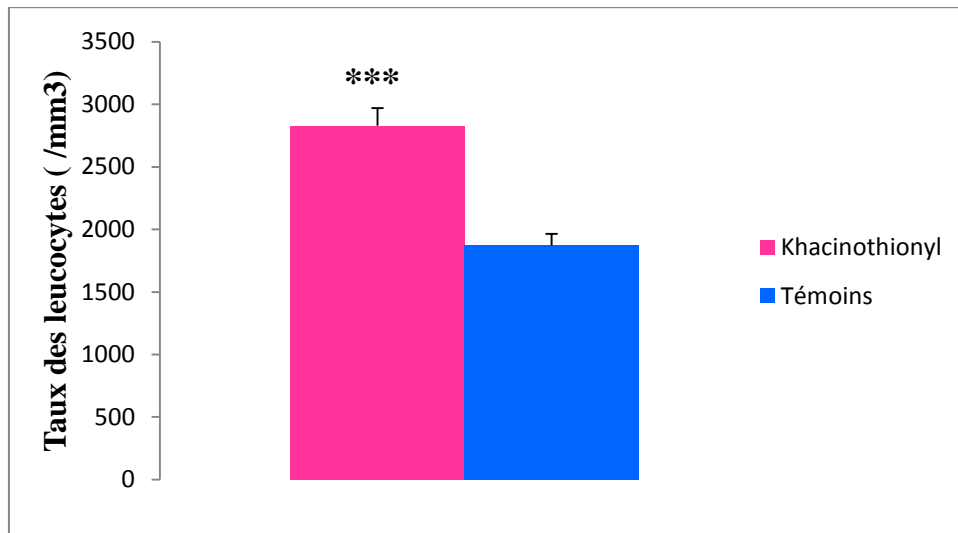


Figure 25: Comparaison du taux des Leucocytes entre les sujets témoins et sujets exposés au khacinothionyl. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (***) $p < 0,001$). (khacinothionyl vs Témoin)

De plus, les résultats du comptage des thrombocytes révèlent une élévation significative ($p < 0,001$) de cette population de cellules sanguines chez les rats traités au khacinothionyl par rapport à celle des rats témoins.

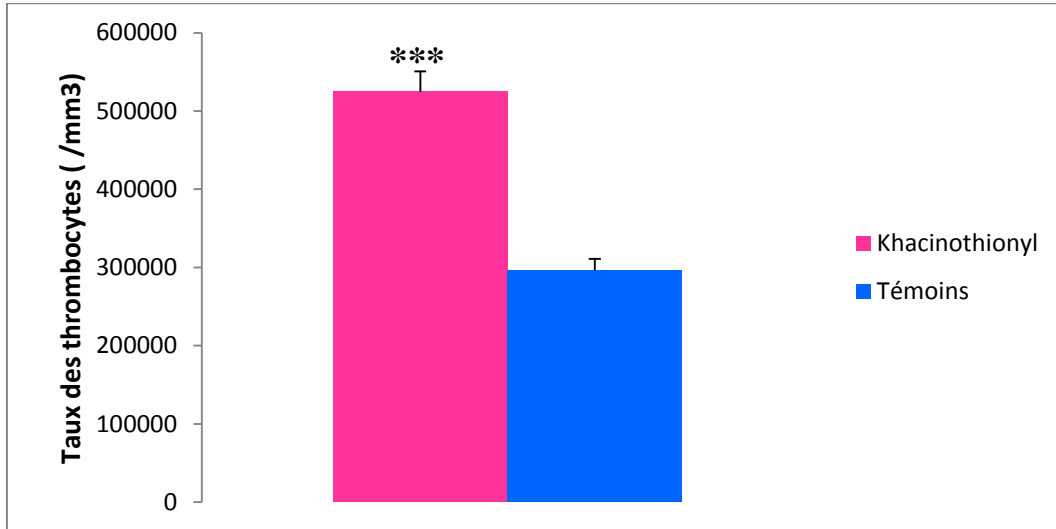


Figure 26: L'effet du khacinothionyl sur le taux des thrombocytes. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (***) ($p < 0,001$). (khacinothionyl vs Témoin).

4. Résultats histologique

Les résultats obtenus présentent un aspect histologique sub-normal sans signes inflammatoire, dystrophiques ou tumoraux chez les rats traités au khacinothionyl par rapport à celle des rats témoins.

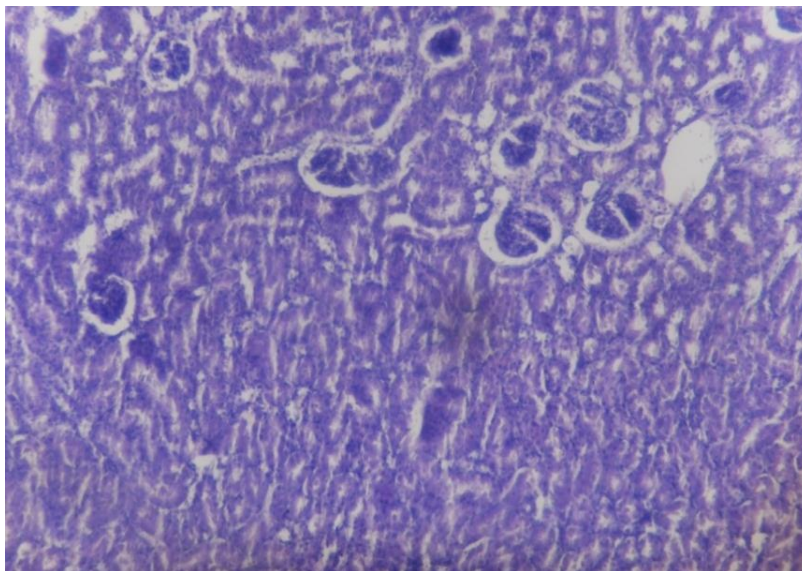


Figure27: Observation microscopique d'une coupe au niveau du cortex rénal du rat témoin (Gr. x40)

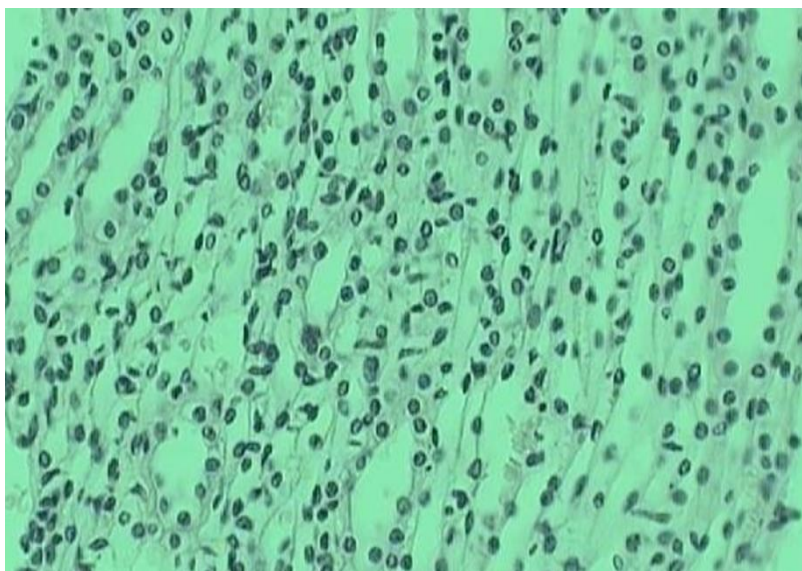


Figure28: Observation microscopique d'une coupe du cortex rénal du rat traité au khacinothionyl (Gr. x40)

Discussion

Discussion :

Les triazoles représentent une classe des composants hétérocycliques qui sont au cours d'étude depuis plusieurs ans (**Gurkirpal et al., 2011**). Leur importance leur permet de, d'être employé dans divers domaines; pharmaceutique dans la synthèse des antibiotiques (**Bahgat et al., 2014**), des antiviraux, des anti tumorales et des antimicrobiens (**Al-soud et al., 2003**), en agricole comme fongicides (**Zarn et al., 2003 ; William et al., 2006**) et dans la chimie organique en tant qu'un anticorrosif (**Lebrinie et al., 2007; Ouici et al., 2013**).

Malgré cet usage à grande échelle, il y a quelques études qui ont prouvé leurs effets toxiques sur les systèmes biologiques (**Lilian et al., 2010**) et la santé humaine (**PRD, 2012**).

Notre travail consiste à évaluer l'effet du 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione (khacinothionyl) d'une part sur le fonctionnement rénal à travers l'exploration de quelques paramètres biochimiques et une étude histologique et d'autre part, son effet sur quelques paramètres hématologiques.

Après un mois d'exposition au khacinothionyl, Les résultats enregistrés montrent que le poids des rats est significativement inférieur à celui des rats témoins, ce qui indique une diminution de la prise alimentaire. Cela confirme que le khacinothionyl a un effet anorexigène due à son action sur certains centres nerveux responsables de la régulation de la satiété et de la faim. Ceci est en accord avec les travaux de (**PRD, 2007 ; Anses, 2011**), qui rapportent que la diminution du poids corporel est liée à la réduction de la prise alimentaire suite à une exposition subchronique au prothioconazole dont le dose est de 1 000 mg/kg /j.

D'autre part, Les données obtenus concernant le poids rénal ne présentent aucune différence significative entre Les rats traités et les rats témoins, et cela n'est pas convenable avec les travaux de (**Gotez et al., 2007; PRD, 2007 ; Bonnard et al., 2010**) qui ont prouvé que l'exposition au prothiconazole aux doses de (20, 100 et 500 mg/kg/j) durant 8 semaines, induit une élévation significative du poids du rein, en raison d'une hypertrophie .

En effet, les analyses sériques ont révélé que l'exposition à une dose de 10mg/kg au khacinothyonil durant 30 jours provoque une réduction significative du taux sérique de l'urée, ainsi qu'une élévation du taux de créatininémie. Ces résultats ne s'accordent pas avec d'autres études de (**Somchit et al., 2012**) qui ont montré que l'exposition à différentes doses (0, 10, 50 et 100 mg/kg/j) et pendant 14 jours au voriconazole n'entraîne aucun effet sur le taux sérique de l'urée et créatinine.

Toutefois, les analyses hématologiques ont montré une réduction significative du taux d'hémoglobine ainsi que le taux d'hématocrite. Ces résultats corroborent avec les travaux de **(PRD, 2012)** qui a suggéré que le mycobutanil à une dose de 491 mg/kg/j pendant 3 mois d'exposition, entraîne une chute du taux d'hémoglobine peut être due à une anémie. Ceci est argumenté par une étude de **(Bonnard et al., 2010)** sur l'intoxication par inhalation de 4 mg d'aminotriazole par litre d'air, deux heures par jours pendant 10 semaines, qui a prouvé que cette exposition entraîne l'apparition d'anomalies hématologiques telles qu'anémie.

De plus, les données relatives au comptage d'érythrocytes révèlent qu'il y a une régression significative d'érythrocytes chez les animaux traités au khacinothionyl comparé aux animaux témoins. Nos résultats se concordent avec ceux obtenus par **(PRD, 2010)** qui a confirmé cette carence en érythrocytes, en se basant sur un traitement de 3 mois au mycobutanil par voie orale à une dose de 491 mg/kg/j.

En effet, La réduction du taux des érythrocytes peut être due à son élimination par le système réticulo-endothélial. Ce qui a été confirmé par les travaux de **(De Franceschi et al., 2000)**, qui ont rapporté que suivant à un traitement au ribavirine (1 000 à 1 200 mg/j) durant 60 jours, soit seul ou en combinaison avec l'interféron (IFN), il induit une nette augmentation des réticulocytes. Ainsi qu'un phénomène pro-oxydant peut induire une sénescence prématurée d'érythrocytes et un retrait phagocytaire par des macrophages de moelle. Ce qui aboutit à un syndrome thalassémique, ainsi qu'une anémie falciforme.

Dans le même contexte, l'exposition au khacinothionyl induit chez les rats une augmentation significative du taux des leucocytes et des thrombocytes comparativement aux rats témoins. Cela est similaire avec les résultats obtenus par **(PRD, 2010)** qui ont prouvé le même effet sur le taux des leucocytes et des thrombocytes suivant une étude avec le mycobutanil à une dose de 491 mg/kg/j.

Tandis que, l'augmentation du taux des leucocytes est expliquée par une réaction inflammatoire suite à une exposition au prothiconazole aux doses de (20, 100 ou 500 mg/kg/j) durant 8 semaines **(Bonnard et al., 2010)**.

Le rein est un organe responsable de la sécrétion de l'urine, en jouant un rôle important dans la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique **(Domart et al., 1989)**. Il accomplit d'autres fonctions

telles que le contrôle de la pression artérielle, la régulation de l'érythropoïèse et l'élaboration de la forme active de la vitamine D (**Manuelle, 2008**).

Les résultats histologiques obtenus suite à une exposition des rats pendant 30 jours au 10mg/Kg de khacinothionyl ne présentent aucune variation histologique particulière comme signe inflammatoire, dystrophie ou atypie nucléaire en comparaison avec les témoins ce qui signifie que le khacinothionyl ne provoque pas des altérations rénales. Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus par (**Zarn et al., 2004**) qui ont montré que l'exposition à court terme (28 jours) au triadimenol a une dose de 100mg/Kg, n'a provoqué aucun changement fonctionnel, pathologie clinique ou histopathologie du rein.

Par ailleurs, (**Bonnard et al., 2010**) ont montré que le rein été défini comme organe cible chez le rat suite à une exposition à court terme (14jrs) aux doses suivantes (0,20 ,100 et 500mg /Kg) par gavage du prothioconazol. Les effets observés sont ; une augmentation du poids de l'organe accompagnée de modification histologiques, avec une inflammation .En effet, l'exposition à long terme à ce même produit (2ans) aux doses suivantes (0, 5, 50,500 et 750mg/Kg/jr) a montré une augmentation du poids des reins en plus d'une néphropathie chronique progressif.

De plus, l'exposition à court terme des rats au tétraconazole provoque une toxicité rénale qui se manifeste également par une hypertrophie des reins et des tubules corticaux ainsi que la présence de corps apoptotiques (**PRD, 2012**).

Conclusion

En premier lieu, l'exposition subchronique au khacinothionyl par voie intra-péritonéale durant 30 jours, a montré que le poids rénal n'a pas présenté une variation significative. Tandis que le poids corporel a présenté une réduction significative comparativement aux rats témoins. Cette dernière est due à la réduction de la prise alimentaire.

En deuxième lieu, Les résultats enregistrés concernant les paramètres biochimiques relatifs au fonctionnement rénal révèlent une diminution significative du taux de l'urée sérique, ainsi qu'une augmentation significative de la créatinine chez les sujets traités au khacinothionyl par rapport aux témoins.

De plus, dans les analyses hématologiques, nous avons observé, d'une part une réduction significative du taux d'hématocrite, d'hémoglobine, et des érythrocytes chez les animaux traités au khacinothionyl par rapport aux animaux témoins. Cette différence reflète que le traitement au khacinothionyl entraîne une anémie. Et d'autre part, le taux des leucocytes et des thrombocytes est significativement élevé chez le lot traité par rapport au lot non traités et cela due à une inflammation.

En outre, les résultats histologiques ne présente ne présentent aucune variation histologique particulière chez les rats exposés au khacinothionyl en comparaison avec les témoins.

En conclusion, Le khacinothionyl peut causer des troubles pour la santé humaine par une large gamme de propriété toxicologique. Sa toxicité au niveau rénal est peu évidente chez le rat ne présente aucune altération tissulaire.

En termes de perspectives, il serait envisageable d'entreprendre un ensemble de protocole expérimentaux plus approfondi portant sur différents volets :

- Elargir la batterie des tests biochimiques sanguins à savoir la créatininurie, acide urique, ionogramme sanguin, urinaire, chimie des urines, ainsi que le stress oxydatif.
- Le dosage des protéines sérique et urinaire par électrophorèse.

Références bibliographique :

1. **Abdullah .F.H., Waleed. K.Y., Hussain. A .2013.**Antitumoral effect of 1, 2, 4-Triazole derivatives on prostate carcinoma (DU145), Human Liver carcinoma (HEPG2), and Human Breast Cancer (MCF7) cell Lines , Australian Journal of Basic and Applied Sciences ; **7(2):** 133-140
2. **Abuo-Rahma G.E.D.A.A., Abdel-Aziz .M.,Beshr. E.A.M., Ali .T.F.S. 2014.** 1,2,4-Triazole/oxime hybrids as new strategy for nitric oxide donors:Synthesis, anti-inflammatory, ulcerogenicity and antiproliferative activities European Journal of Medicinal Chemistry; **71** :185-198
3. **Almasirad.A.,Tabatabai.S.A.,Faizi.M.,Kebriaeezadeh.A.,Mehrabi.N.,Dalvandi.A., Al-Soud .A.Y , Al-Dwer .M .N., Al-Masoudi. N. A.2003.** Synthesis and Properties of New Substituted 1,2,4-Triazoles:Potential Antitumor Agent, Bioorganic and Medicinal Chemistry; **11**, 1701–1708
4. **ANES.2012.**Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ;**27-31** :1-10.
5. **Bahgat.K.,Fraihat.S.2015.**Normal coordinate analysis, molecular structure, vibrational, electronicspectra and NMR investigation of 4-Amino-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione by ab initio HF and DFT method
6. **Barrette. M. 2009.** Variation de l'expression et de l'activité des 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases rénales, cardiaques et placentaires au cours de la gestation de la rate, Université de Montréal ; **ISBN** : 978-2-9524872-5-2 :p6
7. **Batigne. S., D'Amico. S.,Lalumière. M.Bourbonnière. J., Fredette. N et al.2002.**Les Guides de la connaissance - Le Corps Humain - Comprendre notre organisme et son fonctionnement,Québec Amérique :94-95p.
8. **Bayer CropScience LP.2005.**A Two-Generation Reproductive Toxicity Study in the Wistar Rat with 1,2,4-Triazole. Report Number 201220.
9. **BeleD.S., Singhvi. I. 2011.**A review on 1, 2, 4-triazoles, Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research;**2** (Vol. 1):88-101
10. **Bharty .M.K., Bharati. P., Bharti. A., Singh .A., Singh. S., Singh. N.K. 2014.**Syntheses, spectral and structural characterization of Ni(II) complexes of 4-amino-5-phenyl/3-pyridyl/thiophen-2H-1,2,4-triazole-3-thione, Journal of Molecular Structure; **1056–1057:326–332**

11. **Binauld S., Hawker C. J., Fleury E., Drockenmuller E.,2009.** A Modular Approach to Functionalized and Expanded Crown Ether Based Macrocycles Using Click Chemistry13, *Angewandte Chemie International Edition*: 66546658:48, p..
12. **Bonnard. N., Jargot. D., Falcy .M.,Fastier. A., Oudar .S., Rambourg .M.O. 2010,** prothioconazole, INRS; **Edition 2010**: 1-8
13. **Çakır.D.,Bekircan.O.,Biyiklioglu.Z.2015.**1,2,4-Triazole-substituted metallophthalocyanines carrying redox active cobalt(II), manganese(III), titanium(IV) center and their electrochemical studies, *Synthetic Metals*; **201**: 18–24
14. **Dani .R. K., Bharty. M. K., Paswan. S., Singh. S., Singh. N. K. 2014.** Mononuclear Ni(II) and dinuclear Cd(II) complexes of 4-phenyl-2H- 1,2,4-triazole-3-thione and Mn(II) catalyzed disulphide bond formation in 3,30-dithiobis (4-phenyl-1,2,4triazole): Syntheses, structural characterization, thermal analysis and DFT calculation, *InorganicaChimicaActa*; **421**:519–530
15. **De Franceschi. L., Fattovich.G., Turrini. F., Ayi. K., Brugnara. C., Manzato. F.,Noventa. F., Stanzial. A.M., Solero. P., Corrocher. R. 2010.** Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis c virus infection: role of membrane oxidative damage, *Hepatology*; **31**:997- 1004
16. **Dolzhenko .A .V.,Pastorin. G., Dolzhenko. A.V., Chui.K.W. 2009.** An aqueous medium synthesis and tautomerism study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles, *Tetrahedron Letters*; **50** :2124–2128
17. **Drake. R. L., Vogl.W.,Adam.W.,Mitchell.M.2006.**Gray’s Anatomie pour les étudiants,Elsevier Masson ;**ISBN 978-2-84299-774-8** : p336-p337.
18. **Dupuy.H.G. 2009,** Banque nationale de photos en SVT
19. **EFSA.2009.**Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health, *European Food Safety Authority*; **7 (9)**:1-187
20. **Fried MW, Shiffman ML, Reddy.K.R et al. Peginterferon.2002.** alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.*NEngl J Med*, 347(13), 975-982
21. **Goetz, A.K., Ren, H., Schmid, J.E., Blystone, C.R., Thillainadarajah, I., Best, D.S.,Nichols, H.P., Strader, L.F., Wolf, D.C., Narotsky, M.G., Rockett, J.C., Dix, D.J.2007.**Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicity of triazole fungicides in the male rat, *Toxicol Sci* ; **95**, 227–239.

22. **Houlo Houlot.R.1984.**techniqued'hystopathologie et cytology,Ed.Maloine;**19-21**:p225-227.
23. **Igarashi .H.,Shinozaki.S., Mukada. T.2004.** Serum ribavirin concentration and related anemia interrupting ribavirin plus interferon combination therapy in patients with chronic hepatitis C, *Liver International*;**24** (Suppl. 4), 60
24. **Jargot. D., Falcy .M., Robert. S., Cavelier. A., Fastier .A.,Rambourg .M.O. 2014.**Mycobutanil, INRS; **Edition 2014**: 1-7
25. **Jeulin .H., Kedzierewicz .F., Grancher .N., Venard . V.2009.** Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? ,*Virologie* ; **13** (2) : 83-92
26. **Kamina. P. 2014.**Anatomie clinique Tome 4 Organes urinaires et génitaux pelvis - coupes du tronc (3e édition) ,Maloine ;**ISBN 978-2224033835** :p15-19..
27. **Karthikeyan. M. S..2009.** *European Journal of Medicinal Chemistry*;**44**:827-833.
28. **Kierszenbaum.A.L.2006.** Histologie et biologie cellulaire ,Une introduction à l'anatomie pathologique ; **De Boeck Supérieur** : 365-376 p.
29. **Lebrini. M., Lagrenée.,Vezin. H., Traisnel .M.,Bentiss. F. 2007.** Experimental and theoretical study for corrosion inhibition of mild steel in normal hydrochloric acid solution by some new macrocyclic polyether compounds, *Corrosion Science*; **49**: 2254–2269
30. **Lilian .R., Ferreira Faro., 2010.** Neurotoxic effects of triazole fungicides on nigrostriatal dopaminergic neurotransmission ;*InTech*; **ISBN: 978-953-307266-1307266-1**:1-17
31. **Lindahl. K., Schvarcz. R., Bruchfeld.A.,Stahle. L.2004.** Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *J Viral Hepat*:**11**(1);84-87
32. **Manns.M.P., McHutchison JG, Gordon SC et al. 2001.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomisedtrial.*Lancet*;**358** (9286):958-965.
33. **Manuelle.C.2008.** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie ,Wolters Kluwer, France ;**ISBN9782757300800** :p 186-.196.
34. **Marieb.E., Hoehn.K. 2014.** Anatomie et physiologie humaines, Pearson Education France ;**ISBN : 9782761369329** :p1135-1136
35. **Nichols, H.P., Strader, L.F., Wolf, D.C., Narotsky, M.G., Rockett, J.C., Dix, D.J. 2007.**Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicityoftriazole fungicides in the male rat, *ToxicolSci* ; **95**, 227–239

36. **Nicol. A J., Theunissen. D. 2002**, Renal salvage in penetrating kidney injuries, a prospective analysis journal of Trauma; **58**: pages 351-353.
37. **Nikolay. M.F., Lawrence. A.D. 2001**. Developmental Toxicity of a Triazole Fungicide: Consideration of Interorgan Communication , Toxicological Sciences ; **62**: 185–186 .
38. **Olmer. M. 2007**. vivre avec une maladie des reins (3e édition). Liaison Information en Néphrologie, paris ;.ISBN : 978-2-9524872-5-2 :12-15
39. **Ouici .H. B., Belkhouda .M., Benali. O., Salghi .R., Bammou .L., Zarrouk .A., Hammouti .B.2014**. Adsorption and inhibition effect of 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione on C38 steel corrosion in 1 M HCl , Springer ; DOI 10.1007/s11164-014-1556-2 :1-18
40. **PRD. 2012**.Fongicide technique Tétraconazole,Projet de décision d'homologation
41. **Rajkumar. A., Pancholi S. .2011**. Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles , Der PharmaChemica; **3** (6):32-40
42. **REG.2007**.Prothioconazole, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire :1-166.
43. **Rostom.A.F.,Shalaby.A.,El-Demellawy.A.2003**.European Journal of Medicinal Chemistry;**38**: 959-974.
44. **Santana. M.B., Rodrigues. K.J.A., Duran. R., Alfonso. M., Vidal. L., Campos.F., De Oliveira .I.M., Faro. L.R.F.2009**. Evaluation of the effects and mechanisms of action of flutriafol, a triazole fungicide, on striatal dopamine release by using in vivo microdialysis in freely moving rats, Ecotoxicology and Environmental Safety; **72**: 1565–1571
45. **Shafiee.A.2004**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters;**14**:6057–6059.
46. **Sharma.V.,Shrivastava.B., Bhatia.R., Bachwani.M., Khandelwal.R., Ameta.J. 2011**. Exploring potential of 1, 2, 4-triazole, Pharmacologyonline; **1**, 1192-1222
47. **Sherwood.L.2006**.Physiologie humaine: A Human Perspective ; **De Boeck Supérieur ;ISBN : 9782804149130 :p 408**.
48. **Silbernagl. S ; Despopoulos. A. 2008**. Atlas de poche de physiologie Médecine Sciences Publications ;ISBN 978-2257000170 :441 p
49. **Singh.G., Sharma.P, Dadhwal.S., Garg.P., Sharma.S., Mahajan.N., Rawal.S .2011**.Triazoles impinging the bioactivities, International Journal of Current Pharmaceutical Research; ISSN- 0975-7066 : 105
50. **Somichit.N.,Chung.J.H.,Yaacob.A.,Ahmed.Z.,Zakaria.A.Z.,Kadir.A.2012**.lack of hepato-and nephrotoxicity induced by antifungal drug voriconazole in laboratory rats,Drug and chemical toxicology;DOI:10.3109/01480545:304-309
51. **Turner.W. B., Aldridge. D. C. 1983**. Fungal metabolites II, Academic Press, London.
52. **Vlierbergh.V.H,Delanghe.J.R.,DeVos.M.,Leroux-Roel.G.2001**.Factorsinfluencingribavirin-inducedhemolysis. J Hepatol; **34**(6): 911-916

53. **Ward, W. O., Delker, D., Hester, S., Thai, S. F., Wolf, D. C., Allen, J. W., Nesnow, S.** 2006. Transcriptional profiles in liver from mice treated with hepatotumorigenic and non-hepato tumorigenic triazole conazole fungicides: propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. *ToxicolPathol* ;**34**(7):853–862
54. **Wolf .D.C., Allen .J.W., George. M. H., Hester. S.D., Sun. G., Moore .T.2006.** Toxicity Profiles in Rats Treated with Tumorigenic and Nontumorigenic Triazole Conazole Fungicides: Propiconazole, Triadimefon, and Myclobutanil, *Toxicologic Pathology*;**34**:895–902: 895- 902
55. **Zarn, J. A., Brusweiler, B. J., Schlatter, J. R. 2003,** Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase, *Environ Health Perspect* ; **111** : 255–61.