

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى – جيجل

Université Mohammed Seddik Benyahia – Jijel –

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

كلية العلوم الطبيعية و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية



## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

**Option :** Sciences pharmacologiques

### Thème

*Recherche sur l'hépto-, la néphro et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide au cours de la chimiothérapie anticancéreuse et l'effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre cette toxicité.*

**Devant le Jury:**

**Présidente :** Dr. Nesrine LARICHE

**Examinatrice :** Dr. Wided KEBSA

**Encadrante :** Dr. Nada ZABAIYOU

**Présenté par:**

Asma FATOUSSI

Roukia ROUIDI

**Année Universitaire : 2019/2020**

# Remerciements

«Louange à Allah qui nous a guidé à ceci. Nous n'aurions pas été guidés, si Allah ne nous avait pas guidés.»

[Sourate Al Araf verset 43]

La réalisation d'un mémoire de fin d'études et ce qu'il nécessite en connaissances et encouragements moraux est une opportunité intéressante pour apprendre à gérer un travail du début jusqu'à la fin. L'organisation s'avère un élément déterminant pour la bonne conduite du mémoire et pour les réalisations de différentes phases qu'elles le constituent.

Et parce qu'il existe toujours un début à tout, nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait monsieur le **Pr. Mesbah LAHOUEL** (L'ancien directeur du laboratoire de toxicologie moléculaire à Jijel); avec qui nous avons commencé notre carrière en domaine de la science pharmacologique et avec qui nous avons étudié les fondations et les notions de base de cette science. Nous sommes reconnaissantes à cette personne qui nous a guidés et ne nous a pas lésinés avec ses précieuses informations.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrante le **Docteur Nada, ZABAIOU** qui a veillé sur nous tel un ange gardien et qui n'a pas épargné le moindre effort dans l'encadrement de ce mémoire de fin d'études, pour ses conseils, l'aide qu'elle nous a accordé à la réalisation de ce travail.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre encadrement et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nos plus vifs remerciements vont également aux membres des jurys Madame le Docteur Wided KEBSA et Madame le Docteur Nesrine LAARICHE pour avoir accepté d'examiner ce travail de fin d'études. Veuillez trouver en ce travail l'expression de notre reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, pour leurs efforts épargnés qui ont guidé nos pas et enrichi nos travaux tout le long de nos études universitaires.

Nous adressons, enfin, nos sincères remerciements à toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire.

## Sommaire

### Liste des figures

### Liste des abréviations

<b>Introduction</b>	01
<b>Chapitre I : Toxicité du cyclophosphamide</b>	03
<b>I.1. Définition et historique</b>	04
<b>I.2. Administration</b>	05
<b>I.3. Pharmacocinétique du cyclophosphamide</b>	06
<b>I.3.1. Absorption</b>	06
<b>I.3.2. Distribution</b>	06
<b>I.3.3. Métabolisme et mode d'action</b>	06
<b>I.3.3.1. Auto-induction</b>	08
<b>I.3.3.2. Polymorphisme</b>	09
<b>I.4. Transport</b>	10
<b>I.5. Excrétion</b>	10
<b>I.6. Toxicité du cyclophosphamide</b>	10
<b>I.6.1. Hépatotoxicité</b>	11
<b>I.6.2. Néphrotoxicité</b>	14
<b>I.6.3. Cardiotoxicité</b>	17
<b>I.6.4. Autres toxicités</b>	21
<b>Chapitre II : Effets protecteurs des molécules bioactives de la propolis</b>	24
<b>II.1. Propolis et molécules bioactives</b>	25
<b>II.1.1. Définition et historique</b>	25
<b>II.1.2. Origine et composition de la propolis</b>	26
<b>a) Végétale</b>	26
<b>b) Animale</b>	26
<b>c) Matières secondaires</b>	26
<b>II.1.3. Propriétés biologique et thérapeutiques des molécules bioactives de la propolis</b>	31
<b>II.1.4. Impact des molécules bioactives sur l'activité biologique de la propolis</b>	32
<b>II.1.5. Activité hépto-, néphro- et cardioprotectrice de la propolis et de ses molécules bioactives</b>	35

<b>II.2.</b> Effet protecteur des molécules bioactivesde la propolis contre l'hépto-, la néphro- et la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide	37
<b>II.2.1.</b> Introduction	37
<b>II.2.2.</b> Effet protecteur des molécules bioactives de la propolis	39
<b>II.2.3.</b> La propolis : protecteur contre la toxicité du cyclophosphamide ?	56
<b>Conclusion et perspectives</b>	61
<b>Références bibliographiques</b>	64

## Liste des figures

<b>Fig.1</b> Structure chimique du cyclophosphamide	04
<b>Fig.2</b> Voie métabolique du cyclophosphamide	07
<b>Fig.3</b> Formation d'ions aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité d'alkylation de l'ADN	08
<b>Fig.4</b> Induction du CYP2B6 et du CYP3A4 par le cyclophosphamide <i>via</i> l'activation des récepteurs des xénobiotiques (PXR) dans les hépatocytes humaines	09
<b>Fig.5</b> Mécanisme de l'induction du stress oxydant par le cyclophosphamide au niveau du foie.	13
<b>Fig.6</b> Mécanisme du cyclophosphamide dans l'induction d'une néphrotoxicité	17
<b>Fig.7</b> Les mécanismes moléculaires impliqués dans la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide	21
<b>Fig.8</b> Fabrication de la propolis par les abeilles ouvrières	25
<b>Fig.9</b> Composition brute de la propolis	27
<b>Fig.10</b> Mécanisme d'action proposé de la quercétine impliqué dans l'atténuation des lésions hépatiques induites par le cyclophosphamide	42
<b>Fig.11</b> Mécanisme d'action proposé de la chrysine pour atténuer les lésions hépatiques	46
<b>Fig.12</b> Effets protecteurs de la rutine contre l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide	48
<b>Fig.13</b> Effet protecteur de la galangine contre l'hépatotoxicité du cyclophosphamide	49
<b>Fig.14</b> Structures chimiques des molécules bioactives étudiées	58
<b>Fig.15</b> Figure récapitulative présentant les principaux mécanismes de l'hépto-, néphro et cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide et l'effet protecteur des molécules bioactives contre cette toxicité	59

## Liste des abréviations

<b>4-OHCP</b>	4-hydroxycyclophosphamide
<b>Akt</b>	Protein kinase B (PKB)
<b>ALDH</b>	Aldehyde Dehydrogenase
<b>ALP</b>	Alkaline phosphatase
<b>ALT</b>	Alanine aminotransferase
<b>ANF</b>	Atrial Natriuretic Factor
<b>AP-1</b>	Activator Protein-1
<b>AST</b>	Aspartate aminotransferase
<b>Bax</b>	Protein Bcl-2-associated X
<b>Bcl-2</b>	B-cell lymphoma 2
<b>Bcl-XL</b>	B-cell lymphoma-extra large
<b>CAPE</b>	Caffeic Acid Phenethyl Ester
<b>Caspase-3</b>	Cysteine proteases with aspartate specificity <sup>3</sup>
<b>CAT</b>	Catalase
<b>CCl<sub>4</sub></b>	Carbone Tetrachloride
<b>CD+</b>	Cluster of differentiation
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>CK</b>	Creatine Kinase
<b>CK-MB</b>	Creatine Kinase-Muscular Brain
<b>CK-NAC</b>	Creatine Kinase-N-Acetyl-Cysteine
<b>COX</b>	Cyclooxygenase
<b>CPT I</b>	Carnitine PalmitoylTransferase I
<b>CTnI</b>	Cardiac Troponin I
<b>CTnT</b>	Cardiac Troponin T
<b>CXCL1/KC</b>	Chemokine (C-X-C motif) ligand 1/ Keratinocytes-derived chemokine
<b>CXCL2/MIP-2</b>	Chemokine (C-X-C motif) ligand 2 / Macrophage inflammatory protein-2
<b>CYP 450</b>	Cytochrome P-450
<b>DPPH</b>	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

<b>ECG</b>	Electrocardiography
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ERK1/2</b>	Extracellular signal-Regulated Kinases1/2
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G- CSF</b>	Granulocyte colony-stimulating factor
<b>GC-MS</b>	Gas Chromatography - Mass Spectrometry
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
<b>GPx</b>	Glutathion Peroxidase
<b>GR</b>	Glutathione Reductase
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>GST</b>	Glutathion S-Transferase
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hydrogene Peroxide
<b>H-FABP</b>	Heart-Fatty Acid Binding Protein
<b>HRE</b>	Hormone Responsive Element
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon-gamma
<b>I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math></b>	Inhibitor of kB alpha
<b>IKK/JNK</b>	kappa kinase/c-Jun N-terminal Kinase
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IL-12p40</b>	Interleukin-12 protein 40
<b>iNOS</b>	Inducible Nitric Oxide Synthase
<b>JNK</b>	c-Jun N-terminal Kinase
<b>Keap 1</b>	Kelch-like ECH-associated protein 1
<b>LC3</b>	Microtubule-associated protein 1A/1B-Light Chain 3
<b>LDH</b>	Lactate Dehydrogenase
<b>LOX</b>	Lipoxygenases
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides
<b>Malonyl-CoA</b>	Malonyl-coenzyme A
<b>MAPK</b>	Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MCP-1</b>	Monocyte chemoattractant protein-1
<b>MDA</b>	Malondialdehyde
<b>MIP</b>	Macrophage Inflammatory Protein

<b>MMP</b>	Matrix MetalloProteinases
<b>MPO</b>	Myeloperoxidase
<b>MRP2</b>	Multidrug Resistance-associated Protein 2
<b>mTOR</b>	Mammalian Target Of Rapamycin
<b>NADPH oxydase</b>	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase
<b>NF-κB</b>	Nuclear Factor-kappa B
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NO</b>	Nitric Oxide
<b>NOS</b>	Nitric Oxide Synthase
<b>Nrf2/HO<sup>-1</sup></b>	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 / heme oxygenase-1
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	Superoxide anion
<b>ODC</b>	Ornithine Decarboxylase
<b>OH•</b>	Hydroxyl Radical
<b>ONOO-</b>	Peroxynitrite
<b>P38 MAPK</b>	Protein 38 Mitogen-Activated Proteiin Kinases
<b>PI3K/Akt</b>	Phosphatidylinositides 3-kinases/protein kinase B
<b>PKA</b>	Protein Kinase A
<b>PPAR<sub>γ</sub></b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
<b>PXR</b>	Pregnane X Receptor
<b>RANTES</b>	Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>SGOT</b>	Serum Glutamo Oxaloacetate Transferase
<b>SGPT</b>	Serum Glutamo Pyruvate Transferase
<b>SOD</b>	Superoxyde dismutase
<b>TBARS</b>	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Factor beta
<b>Th</b>	T helper
<b>TLC</b>	Thin Layer Chromatography



<b>TLR</b>	Toll-Like Receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumour Necrosis Factor alpha
<b>TRAIL</b>	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
<b>UGT</b>	Glucuronosyltransferase
<b>UV-HPLC</b>	Ultra Violet-High Performance Liquid Chromatography
<b>XO</b>	Xanthin oxidase
<b><math>\beta</math>-MHC</b>	Myosin Heavy Chain Beta

# **Introduction**

La chimiothérapie est l'une des approches thérapeutiques anticancéreuses les plus importantes (Chtourou et al., 2015). Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont des agents cytotoxiques qui, non seulement tuent les cellules cancéreuses mais provoquent également de graves effets secondaires en endommageant les cellules saines (Kuzu et al., 2018). Bien que de nombreux mécanismes d'action spécifiques aient été suggérés pour la chimiothérapie, il existe encore des lacunes dans la compréhension de leurs effets car ils peuvent affecter différents composants de la cellule, en particulier les protéines ayant des fonctions spécifiques (Prša et al., 2020).

Le cyclophosphamide est l'un des médicaments anticancéreux les plus efficaces et les plus largement utilisés en clinique. Il appartient à la sous-classe des agents alkylants de la moutarde à l'azote (Ayza et al., 2020). Il est largement utilisé pour le traitement des maladies néoplasiques (lymphomes et les tumeurs solides) mais aussi les maladies non néoplasiques (le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde) (Singh et al., 2018).

Malgré l'efficacité marquée du cyclophosphamide, son application clinique est limitée en raison de ses effets indésirables et sa toxicité multi-organes comme l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, la cardiotoxicité, l'urotoxicité, la tératogénicité, la neurotoxicité et l'immunotoxicité (Caglayan et al., 2018; Zhai et al., 2018). Cette toxicité est associée à une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation. Le stress oxydant est caractérisé par la génération accrue des espèces réactives de l'oxygène qui sont connues pour jouer un rôle important dans l'initiation et l'induction de cette toxicité (Sinanoglu et al., 2012; Nafees et al., 2015; Caglayan et al., 2018). Il perturbe également les différentes voies de signalisation et induit l'apoptose (Temel et al., 2020).

Afin d'améliorer l'efficacité de ce traitement, il est donc indispensable de réduire sa toxicité. Face à ça, des molécules à effet chimioprotecteur et chimiopréventif peuvent être utilisées (Nafees et al., 2015).

Ces dernières années, la chimioprévention et la chimioprotection par les composés phytochimiques a attiré une grande attention et est considérée comme une approche faisable, facilement applicable, acceptable et accessible pour la lutte, la régression et la gestion de la progression du cancer, l'amélioration des effets des traitements et la protection contre leurs toxicités. En effet, plusieurs composés phytochimiques sont en cours d'essais pour la chimioprévention des médicaments anticancéreux (Catalano, 2016).

Les produits de la ruche sont utilisés depuis longtemps en médecine traditionnelle. Les matières premières, les extraits bruts et les composés actifs purifiés de ces produits présentent des activités biologiques intéressantes. En raison de leur efficacité ils sont largement utilisés dans le traitement de nombreuses maladies (Premratanachai et Chanchao, 2014).

La propolis, également appelée colle d'abeille, est un complexe formé d'une série de substances résineuses, gommeuses et balsamiques de consistance visqueuse récoltées par les abeilles mellifères à partir des bourgeons et des écorces de certaines plantes, utilisée par l'Homme en médecine traditionnelle depuis l'antiquité (Harfouch et al., 2016). Elle est actuellement largement étudiée pour ses activités biologiques comme l'activité antioxydante (Brihoum et al., 2018), l'activité antibactérienne (Boufadi et al., 2016), l'activité anticancéreuse (Zabaiou et al., 2017), l'activité immunomodulatrice (Soltani et al., 2017) et l'activité anti-inflammatoire (El-Guendouz et al., 2017). Elle est considérée comme un antioxydant naturel potentiel pour atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie par les médicaments anticancéreux qui provoquent des effets secondaires, entraînant des lésions considérables des organes et par la suite une aggravation des conditions de vie (Kocot et al., 2018).

La propolis est riche en molécules bioactives comme les polyphénols et les terpènes. Les polyphénols sont les plus importants en matière de quantité, de disponibilité et d'activité (Šturm et Ulrich, 2019). Ils comprennent plusieurs groupes de composés comme les flavonoïdes et les acides phénoliques (Rzepecka-Stojko et al., 2015) et contribuent à un large spectre de propriétés pharmacologiques de la propolis principalement antioxydantes et anti-inflammatoires (Cui-ping et al., 2014).

Le but de cette étude est donc de : premièrement, faire une recherche bibliographique sur l'hépto-, la néphro et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide car à nos connaissances aucune revue générale n'a été réalisée sur ce sujet.

Deuxièmement, faire une recherche bibliographique sur la propolis, sa composition en molécules bioactives et ses effets protecteurs contre l'hépto-, la néphro- et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide.

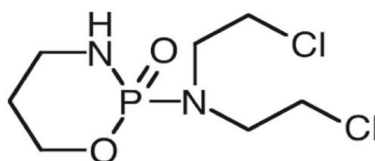
# Chapitre I

### I.1. Définition et historique

Le cyclophosphamide (Cytoxan®) (*N, N-bis (2-chloroéthyl) tétrahydro-2H-1, 3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxyde*) (Figure 1) est un agent alkylant de la famille des oxazaphosphorines, utilisé depuis longtemps en chimiothérapie anticancéreuse (Ahlmann et Hempel, 2016).

Le cyclophosphamide a été caractérisé pour la première fois lors d'expériences sur des tumeurs de rat. Il s'agit d'une moutarde azotée substituée par des oxazaphosphorines, à forte activité cytotoxique et immunosuppressive (Kim et Chan, 2017). Il est utilisé contre un large éventail de tumeurs malignes et troubles humains comme le cancer du poumon, le cancer du sein, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques (nafees et al., 2015), les leucémies aiguës, le myélome chronique et multiple, les lymphomes (Taslimi et al., 2019) les sarcomes, les neuroblastomes et le cancer de l'ovaire (O'Neill et Hardie, 2013).

Il affecte à la fois les lymphocytes T et B, ayant ainsi un effet sur l'immunité humorale et cellulaire (Binotto et al., 2003). En raison de son activité immunosuppressive, il est également utilisé pour traiter les maladies auto-immunes (Perini et al., 2007; Sharda et al., 2008). Ainsi, en transplantation d'organes et contre le rejet de greffe (Elmariah et al., 2018; Omole et al., 2018). De plus, il est couramment utilisé comme composant important dans le conditionnement avant la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. C'est un traitement curatif de plusieurs maladies hématologiques (El-Serafi et al., 2015).



**Fig. 1 Structure chimique du cyclophosphamide** (Caglayan, 2019).

L'aspect historique des agents alkylants revient à la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale lorsque les États-Unis ont émis du gaz moutarde azoté dans la ville italienne de la côte de la mer à Bari, en décembre 1943. Cet incident a touché quelques personnes conduisant à une énorme réduction du nombre des globules blancs (Hirsch, 2006).

Après cet incident, des études secrètes ont été menées dans de nombreux laboratoires de recherche, dont celui de l'Université de Yale (Christakis, 2011). Gilman, Goodman, Lindskog et Dougherty ont été les premiers à démontrer le potentiel anticancéreux du gaz moutarde contre le lymphosarcome (Einhorn, 1985).

Le cyclophosphamide a été développé en 1958 puis introduit dans la thérapie du cancer en 1959. Il est devenu le huitième agent anticancéreux cytotoxique approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) (Emadi et al., 2009).

## **I.2. Administration**

Le 4-OHCP (*4-hydroxycyclophosphamide*) et la moutarde au phosphoramidate (métabolites du cyclophosphamide) sont disponibles en quantités égales lorsque le cyclophosphamide est administré par voie orale ou intraveineuse chez la souris et l'homme, ce qui suggère que les voies intraveineuse et orale peuvent être utilisées de manière interchangeable en clinique (Nakajima et al., 2007a).

La durée du traitement et la posologie dépendent des facteurs individuels tels que le métabolisme, les interactions médicamenteuses, la masse corporelle et l'âge du patient. Il existe des directives standards disponibles pour la posologie et les indications appropriées en fonction de l'objectif du traitement (Hiddemann et al., 2005).

La recommandation générale pour les patients sans carences hématologiques est une dose d'induction du cyclophosphamide par voie *i.v.* (*Intraveineuse*) de 40 à 50 mg / kg divisée en doses sur 2 à 5 jours. La dose d'entretien dépend de la tolérance individuelle mais elle est généralement de 1 à 5 mg / kg par voie orale tous les jours. Une dose orale quotidienne de 2 à 3 mg / kg est recommandée pour les enfants. Il ne doit pas être pris pendant plus de 90 jours pour éviter la cystite hémorragique et le risque de stérilité chez les hommes. La recommandation pour la formulation orale est qu'elle soit prise à la même heure chaque jour, généralement le matin, avec du liquide. Si une irritation gastro-intestinale est notée, le comprimé peut être pris avec de la nourriture (Atilla et al., 2019).

Pendant la prise du cyclophosphamide, un apport adéquat de liquides est nécessaire pour précipiter la diurèse afin de réduire le risque d'effets secondaires sur les voies urinaires (Hiddemann et al., 2005).

### **I.3. Pharmacocinétique du cyclophosphamide**

La pharmacocinétique du cyclophosphamide est fortement influencée par la voie d'administration, la durée du traitement, l'âge, la multithérapie et la fonction hépatique et rénale (zhang et al., 2006).

#### **I.3.1. Absorption**

Le cyclophosphamide est soluble dans l'eau, le sérum physiologique ou l'alcool sous forme de monohydrate (Gheuens et Slee, 1990). Il est bien absorbé et le pic de concentration apparaît 1 heure après son administration orale. La biodisponibilité orale du cyclophosphamide est de 85 % à 100 % (Wagner et Fenneberg, 1984; Gheuens et Slee, 1990).

#### **I.3.2. Distribution**

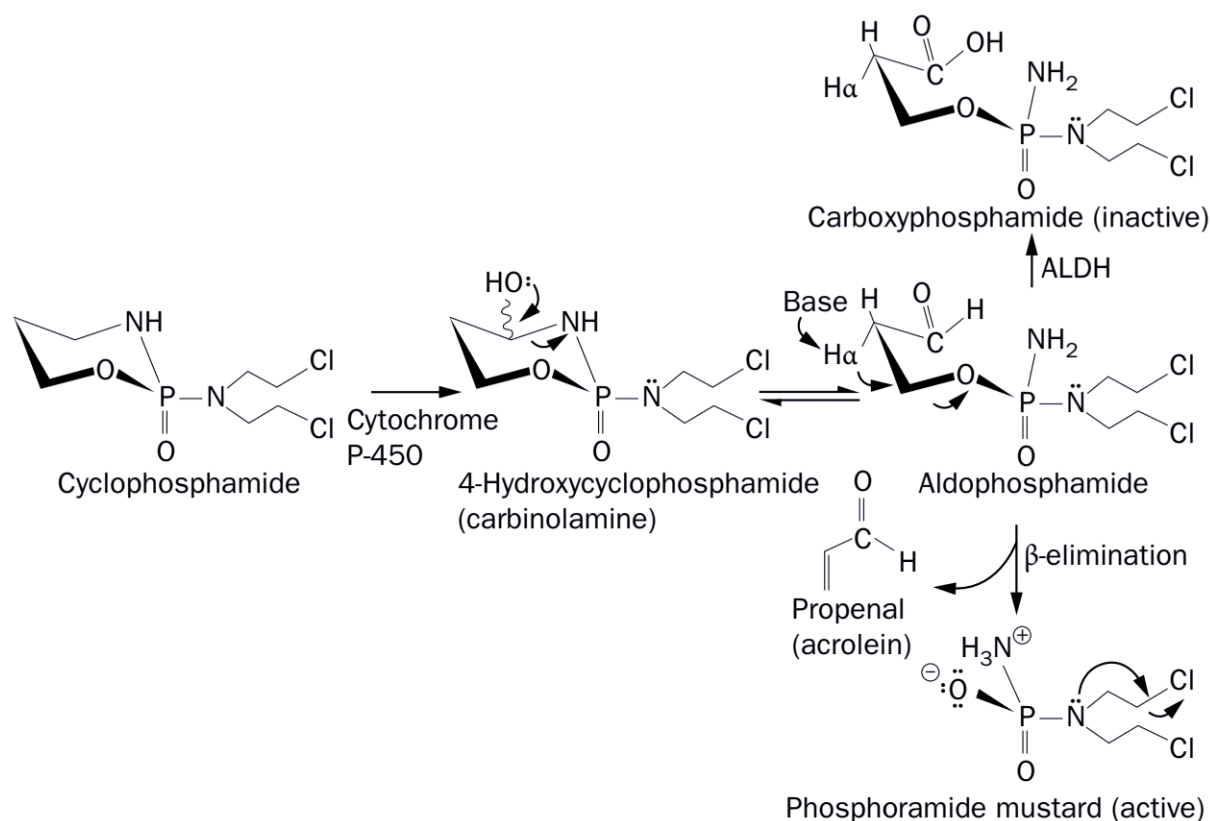
Après administration orale ou intraveineuse, le cyclophosphamide est rapidement distribué dans tout le corps avec une liaison aux protéines plasmatiques allant de 0 % à 30 %, tandis que la capacité de liaison aux protéines est plus élevée pour son métabolite, le 4-OHCP (< 67 %) (Moore, 1991).

#### **I.3.3. Métabolisme et mode d'action**

Le cyclophosphamide est un pro-médicament qui nécessite une étape d'activation (Puyo et al., 2014). Une fois dans l'organisme, la bioconversion du cyclophosphamide aura lieu au niveau du foie (Shokrzadeh et al., 2014). Les cytochromes CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A5 sont impliqués dans cette étape d'activation avec la plus forte contribution du CYP2B6 et du CYP3A4 (Ekhart et al., 2008).

Le cyclophosphamide subit une hydroxylation en position C-4 et forme le 4-OHCP, qui est en équilibre dynamique avec son tautomère à anneau ouvert, l'aldophosphamide. Ces deux métabolites se diffusent facilement dans les cellules mais ne sont pas cytotoxiques. L'aldophosphamide est converti en deux métabolites toxiques, la moutarde phosphoramidate et l'acroléine (Figure 2) par un processus chimique appelé  $\beta$ -élimination (Mahipal et Pawar, 2017).





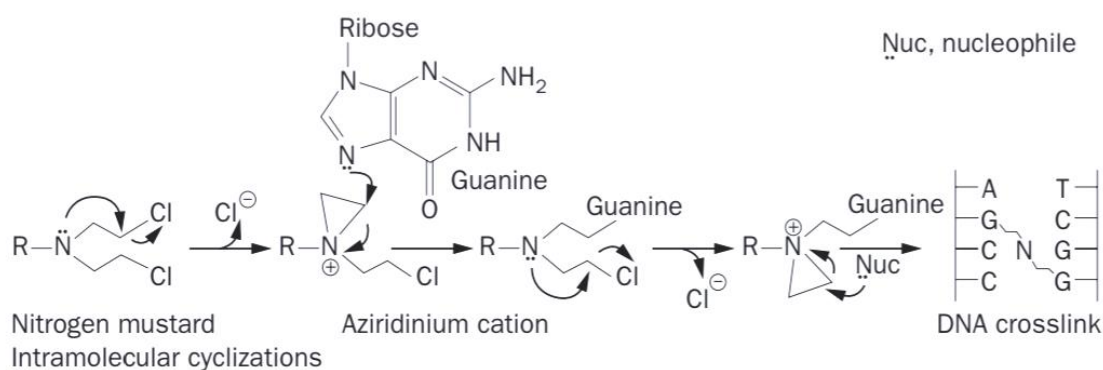
**Fig.2 Voie métabolique du cyclophosphamide** (Emadi et al., 2009).

La moutarde phosphoramidate est un agent actif responsable de l'activité antinéoplasique et l'acroléine est un métabolite toxique (Iqbal et al., 2019). La moutarde phosphoramidate forme un cation aziridinium cyclique hautement réactif, qui peut réagir avec le N-7 de la guanine fortement nucléophile (figure 3) et avec la cytidine de l'ADN. En raison des deux fractions réactives dans la molécule, des réticulations intrastrand et interstrand peuvent se former (Ahlmann et Hempel, 2016). Cela conduit à une inhibition de la réplication d'ADN et à l'apoptose.

L'acroléine, un métabolite hautement réactif, a une courte demi-vie biologique et déclenche la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Moghe et al., 2015).

L'aldophosphamide, peut aussi être métabolisé et détoxifié par les enzymes ALDH (Aldehyde Dehydrogenase); ALDH1A1 et ALDH3A1 en composé carboxyphosphamide inactif (Sladek, 1999).

L'ALDH2 joue un rôle protecteur dans la toxicité aiguë induite par le cyclophosphamide par l'atténuation du stress oxydant et la détoxification des aldéhydes actifs (Zhai et al., 2018).



**Fig.3 Formation d'ions aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité d'alkylation de l'ADN** (Emadi et al., 2009). Dans la moutarde à l'azote, l'atome d'azote déplace le chlorure pour donner un cation intermédiaire contraint à trois membres, appelé aziridinium. Cet ion réagit facilement avec les nucléophiles. La position N-7 de la guanine dans l'ADN est fortement nucléophile et peut être facilement alkylée par le cation aziridium. La deuxième transformation chimique de la moutarde à l'azote fournit un autre ion aziridinium qui, lors de la réaction avec un autre nucléophile d'ADN, forme une réticulation d'ADN.

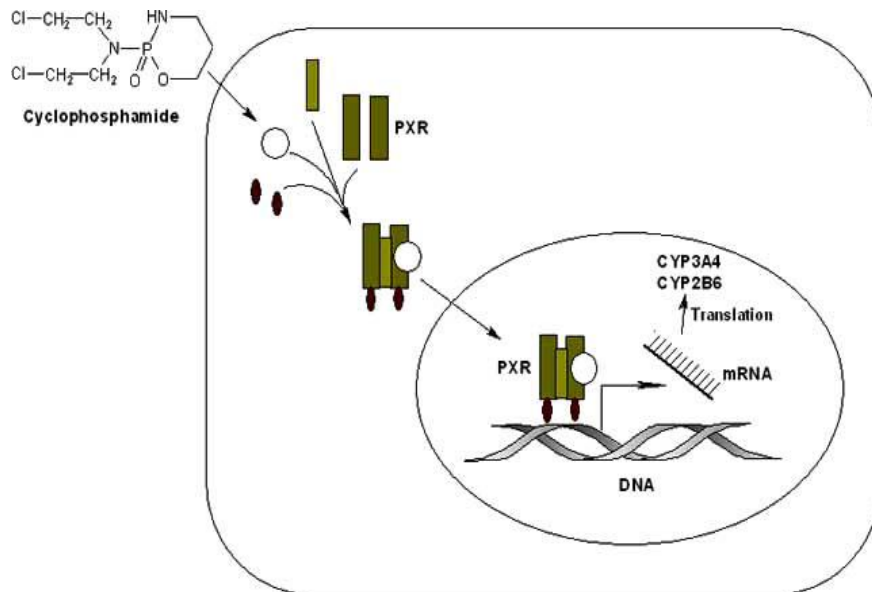
Le 4-OHCP et la moutarde au phosphoramidate sont ensuite détoxifiés par la GST (*Glutathion S-transferase*). Les isoformes GSTA1 et GSTP1 sont les principales GST impliquées dans ce processus (Dirven et al., 1994). Le 4-OHCP subit une déshydratation réversible pour former de l'imino-cyclophosphamide qui est conjugué avec du GSH (*Glutathione*) intracellulaire, donnant naissance au 4-glutathionylcyclophosphamide (zhang et al., 2006). Ainsi, la conjugaison enzymatique par GSTP1 facilite et améliore la détoxification et l'élimination de l'acroléine et d'autres aldéhydes apparentés (Berhane et al., 1994).

La différence d'effet pharmacologique du cyclophosphamide est due à une diminution de l'activation par les CYP2B6 et CYP3A4, une diminution de l'entrée ou une augmentation de l'efflux des cellules tumorales, une augmentation du niveau de thiol cellulaire, une augmentation de la capacité de réparation de l'ADN et/ou une réponse apoptotique déficiente aux dommages de l'ADN (zhang et al., 2006).

### I.3.3.1. Auto-induction

L'activation du récepteur nucléaire orphelin ; le récepteur PXR (*Pregnane X Receptor*) est considérée comme étant le mécanisme prédominant de l'effet inducteur du cyclophosphamide

sur CYP2B6 et CYP3A4 dans les hépatocytes humaines (Lindley et al., 2002). Le cyclophosphamide pénètre dans les hépatocytes et se lie au PXR cytosolique, produisant un complexe avec recrutement d'autres protéines fonctionnelles (Figure 4). Le complexe ligand-PXR se transloque dans le noyau et se lie à l'élément de réponse aux hormones HRE (*Hormone Responsive Element*) au niveau de l'ADN, conduisant à l'initiation de l'expression de CYP2B6 et CYP3A4 (zhang et al., 2006).



**Fig.4 Induction du CYP2B6 et du CYP3A4 par le cyclophosphamide via l'activation des récepteurs des xénobiotiques (PXR) dans les hépatocytes humaines (zhang et al., 2006).**

Le cyclophosphamide pénètre dans les hépatocytes et se lie au PXR cytosolique, produisant un complexe avec recrutement d'autres protéines fonctionnelles. Le complexe ligand-PXR se transloque et dans le noyau et se lie à l'élément de réponse prégnane dans l'ADN, conduisant à l'initiation de l'expression de CYP3A4 et CYP2B6.

### I.3.3.2. Polymorphisme

Un degré élevé de variation inter- et intra-individuelle de la cinétique du cyclophosphamide a été signalé dans plusieurs études (El-Serafi et al., 2015). Un certain nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme du cyclophosphamide comme le CYP450 (*Cytochrome P-450*), l'UGT (*Glucuronosyltransferase*) et la GST, peuvent présenter une expression et une activité variables entre les patients qui pourraient avoir un impact sur le métabolisme du cyclophosphamide et/ou la réponse clinique et la toxicité (Petros et al., 2005).

Les variations pharmacogénétiques peuvent entraîner de grandes différences inter-individuelles dans le métabolisme du cyclophosphamide. Par exemple, le CYP2B6 est hautement polymorphe et plusieurs polymorphismes de ce gène ont été identifiés (Lang et al., 2001; Lamba et al., 2003) et ses variantes peuvent augmenter l'exposition au 4-OHCP, conduisant à une toxicité accrue (Bray et al., 2010).

#### **I.4. Transport**

Le cyclophosphamide est très hydrophile et ne diffuse pas facilement à travers la bicouche lipidique des cellules. Il nécessite un transport médié par un processus de diffusion facilité. De même, la moutarde au phosphoramidate, porte une charge négative avec un pKa de 4,5- 4,8 au pH physiologique et est donc relativement difficile à traverser la membrane cellulaire. Par contre le 4-OHCP et l'acroléine peuvent facilement traverser la membrane cellulaire par diffusion passive *in vitro* (Qiu et al., 2004).

#### **I.5. Excrétion**

Le cyclophosphamide est principalement (70 %) excrété dans l'urine sous forme de métabolites et dans une moindre mesure, dans les fèces avec une demi-vie de 3 h à 12 h (Boddy et Yule, 2000). Il est également présent dans le lait maternel (Cavallasca et al., 2015). Il a été constaté que le conjugué GSH d'imino-cyclophosphamide est activement excrété dans la bile via la protéine MRP2 (*Multidrug resistance-associated protein 2*) (Qiu et al., 2004).

#### **I.6. Toxicité du cyclophosphamide**

Selon le centre international de recherche sur le cancer CIRC, le cyclophosphamide est classé comme cancérigène pour les animaux et les humains (IARC, 1987).

L'utilisation clinique du cyclophosphamide est limitée en raison de sa toxicité marquée, associée à une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation (Nafees et al., 2015).

Des différences dans le métabolisme du cyclophosphamide peuvent contribuer à la variabilité des événements indésirables chez les patients (Ming et al., 2019).

En tant qu'agent d'alkylation largement utilisé, le cyclophosphamide entraîne souvent diverses toxicités (Ming et al., 2019) notamment la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité, la

neurotoxicité, la génotoxicité, l'immunotoxicité, l'urotoxicité, l'alopecie et la myélosuppression (Caglayan et al., 2018; Taslimi et al., 2019).

L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité sont considérées comme les deux effets secondaires principaux, car le foie et le rein sont des organes importants responsables du métabolisme et de l'excrétion du cyclophosphamide et de ses métabolites réactifs (Zhai et al., 2018). Les fortes doses de 120 à 200 mg/ kg/ *i.v.* exercent un effet cardiotoxique très puissant (Kusumoto et al., 2013).

Les altérations biochimiques et histologiques induites par le cyclophosphamide dans les études expérimentales montrent une similitude avec celles observées chez l'homme (Pamita Chakraborty et al., 2009; Choi et al., 2013).

### **I.6.1. Hépatotoxicité**

La toxicité hépatique est un problème majeur associé à l'utilisation du cyclophosphamide (Shokrzadeh et al., 2015). Le cyclophosphamide possède de puissants effets indésirables hépatiques qui comprennent principalement des réactions oxydatives et inflammatoires (Nafees et al., 2012; Zhu et Bazemore-Walker, 2013) (Figure 5). L'étude histopathologique du foie des souris intoxiquées avec du cyclophosphamide (200 mg/ kg de poids corporel) par voie *i.p.* (*Intraperitoneal*) pendant 5 semaines a révélé que l'injection du cyclophosphamide provoque des lésions hépatiques marquées caractérisées par un gonflement et une vacuolisation des hépatocytes, une nécrose, une hémorragie et une dilatation de l'espace sinusoidal et de la veine centrale (Singh et al., 2018). Ces mêmes modifications histologiques ont été aussi enregistrées chez les rats *Wistar* recevant une dose de 150 mg/ kg. Ces lésions hépatiques sont accompagnées d'une élévation des taux des transaminases sériques, d'ALP (*Alkaline Phosphatase*) et de la LDH (*Lactate Dehydrogenase*) (Aladaileh et al., 2019).

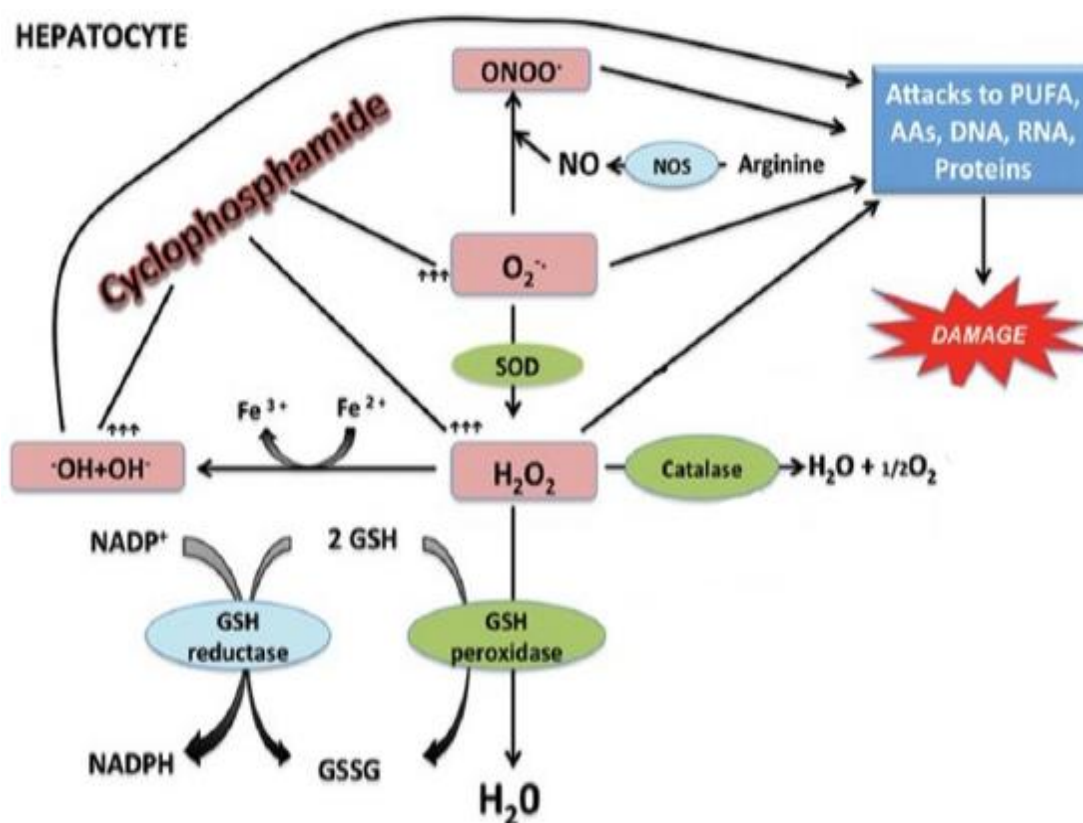
L'un des principaux mécanismes qui expliquent les effets cytotoxiques induits par le cyclophosphamide est la surproduction des ROS avec augmentation subséquente de la peroxydation lipidique et de la déficience dans le système de défense antioxydant conformément à de nombreuses études antérieures (Kim et al., 2014; Ghosh et al., 2015; Fahmy et al., 2016).

Chez les souris *Wistar* albinos males, l'injection du cyclophosphamide (200 mg/ kg par voie *i.p.* pendant 5 semaines) augmente significativement les niveaux cytosoliques du MDA

(*Malondialdehyde*) et diminue les activités enzymatiques des enzymes antioxydantes CAT (*Catalase*) et SOD (*Superoxide Dismutase*) et les taux du GSH dans les hépatocytes (Singh et al., 2018). Chez les rats *Wistar*, une dose de 150 mg/ kg par voie *i.p.* provoque une augmentation des taux du MDA, de la protéine carbonyle considérée comme marqueur de l'oxydation protéique et diminue le taux du GSH cytosolique (Hamzeh et al., 2018).

Dans une étude réalisée *in vivo*, El-khouly et al. ont montré que l'administration d'une dose unique (50 mg/ kg/ *i.p.*) du cyclophosphamide provoque chez la souris *Swiss albinos* une augmentation significative des taux sériques d'AST (*Aspartate Aminotransferase*), d'ALT (*Alanine Aminotransferase*), d'ALP et de LDH. Le cyclophosphamide induit également une augmentation significative des taux du MDA dans les tissus hépatiques accompagnée d'une diminution du statut anti-oxydant par la diminution significative de l'activité des enzymes antioxydantes hépatiques SOD et CAT (El-khouly et al., 2017). Une augmentation des ROS, du MDA, de NO (*Nitric Oxide*) et des dommages à l'ADN ainsi qu'une diminution du GSH et des enzymes antioxydantes ont été aussi enregistrés chez les rats *Wistar* traités par le cyclophosphamide (Aladaileh et al., 2019). L'injection par voie *i.p.* d'une dose unique (200 mg/ kg) du cyclophosphamide chez les rats *Wistar*, entraîne une élévation des taux sériques d'ALT et d'AST accompagnée d'une augmentation du stress oxydant hépatique (Mansour et al., 2017).

Le cyclophosphamide pourrait entraîner une altération de la respiration cellulaire en raison des dommages des mécanismes de conversion de l'énergie mitochondriale (Martínez-Gabarrón et al., 2011) qui interfèrent avec l'équilibre hépatique pro-oxydant/ anti-oxydant intracellulaire conduisant à l'accumulation des ROS (Fahmy et al., 2016). Les ROS induisent la peroxydation lipidique et activent plusieurs voies de signalisation, comme les MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) et le NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*) initiant ainsi différentes étapes de la réponse inflammatoire (Kim et al., 2007; Kiuchi et al., 2009).



**Fig.5 Mécanisme de l'induction du stress oxydant par le cyclophosphamide au niveau du foie** (Akyol et al., 2016). Le cyclophosphamide entraîne une augmentation de la production des ROS comme le  $O_2^{\cdot-}$ , le  $\cdot OH$ , le  $H_2O_2$  et une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPx et GR. Ces ROS attaquent les macromolécules de la cellule (ADN, ARN et protéines) et entraînent divers dommages cellulaires.

Lors des réponses cellulaires aux signaux extracellulaires, les MAPK et NF- $\kappa$ B sont considérées comme des acteurs majeurs régulant les molécules pro-inflammatoires impliquées dans la toxicité induite par le cyclophosphamide (Song et al., 2014). Le NF- $\kappa$ B est activé en réponse au stress oxydant et augmente les dommages tissulaires en générant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$  (*Interleukin 1 beta*), le TNF- $\alpha$  (*Tumour Necrosis Factor alpha*) et l'IL-6 (*Interleukin 6*) (Kumar et al., 2011; El-Kholy et al., 2017; Caglayan et al., 2018).

Le cyclophosphamide provoque, en plus de la phosphorylation du NF- $\kappa$ B, une augmentation de l'expression des ARNm de l'iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*) et de la COX-2 (*Cyclooxygenase 2*) (Aladaileh et al., 2019).

C'est l'activation du NF- $\kappa$ B qui induit une expression accrue de l'iNOS, qui est responsable de la surproduction de NOx (*Nitrogen Oxides*) (Ilbey et al., 2009). L'activation de NF- $\kappa$ B et l'augmentation de l'expression d'iNOS auraient été associées à l'activation de p38-MAPK (*Protein 38 Mitogen-Activated Protein Kinases*) (Nafees et al., 2015).

Le cyclophosphamide induit aussi l'apoptose des cellules hépatiques. Singh et al. ont montré qu'il provoque une augmentation de l'expression des ARNm de la caspase-3 (*Cysteine proteases with aspartate specificity 3*) et de Bax (*Protéine Bcl-2-associated X*) et une diminution de l'expression de Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) (Singh et al., 2018). Chez les rats *Wistar*, l'administration d'une dose unique de 150 mg / kg par voie *i.p.* entraîne une augmentation de l'expression des ARNm de Bax et de la caspase-3 (Alqahtani et Mahmoud, 2016). Une dose de 200 mg/ kg entraîne une diminution des taux de Bcl-2 anti-apoptotique et une augmentation de Bax et de la caspase-3 évaluées par immunohistochimie (Cengiz et al., 2020).

### **I.6.2. Néphrotoxicité**

Le cyclophosphamide est associé à l'induction de la nécrose tubulaire, de la fibrose tubulaire, de la congestion au niveau du glomérule et de l'inflammation qui induisent un dysfonctionnement rénal (Singh et al., 2014).

L'analyse histopathologique des tissus rénaux a révélé que l'injection du cyclophosphamide entraîne l'apparition d'une structure histologique anormale du parenchyme, une nécrose de coagulation sévère et une dégénérescence hydropique dans l'épithélium tubulaire, une dilatation dans certains tubules et une atrophie dans certains glomérules, ainsi qu'une hyperémie dans les glomérules et les vaisseaux interstitiels (Temel et al., 2020).

Le cyclophosphamide entraîne une augmentation des niveaux de la créatinine sérique et de l'azote uréique sanguin, qui sont les deux indices typiques de l'évaluation de la fonction rénale et de la stabilité structurale rénale. Cette augmentation peut éventuellement être due à des lésions générées dans les tubules rénaux qui ont été établies par des modifications marquées des tissus rénaux (Sadeghi et al., 2017).

Chez les rats *Sprag-Dawley*, l'injection du cyclophosphamide (150 mg/ kg) par voie *i.p.* pendant 6 jours, entraîne une dégénérescence des reins, avec la présence de petites zones hémorragiques, de foyers inflammatoires, de vaisseaux sanguins encombrés, rétrécissement



de l'espace de la capsule de Bowman, compactage glomérulaire et accumulation de matière hyalinisée dans les tubules rénaux (Gunes et al., 2018). Il entraîne aussi une augmentation des niveaux sériques de la créatinine et de la cystatine c et une diminution de la capacité antioxydante totale (Gunes et al., 2018). Le cyclophosphamide à 150 mg/ kg entraîne également une augmentation significative de l'urée et des altérations histopathologiques, y compris une atrophie glomérulaire, une hémorragie interstitielle, une dilatation de l'espace urinaire et une nécrose (AlHaithloul et al., 2019).

Les études récentes ont montré que l'apoptose joue un rôle important dans la pathogenèse de la néphrotoxicité induite par le cyclophosphamide (Alqahtani et Mahmoud, 2016; Caglayan et al., 2018). Le cyclophosphamide induit un déséquilibre des protéines impliquées dans l'apoptose (Liu et al., 2016). Il entraîne une augmentation significative de l'accumulation de la protéine pro-apoptotique Bax, associée à une diminution de l'accumulation de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (Caglayan et al., 2019; Kuzu et al., 2019).

La voie apoptotique mitochondriale commence par la libération du cytochrome c des mitochondries, qui est contrôlée par la protéine pro-apoptotique Bax et la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Le cyclophosphamide provoque un déséquilibre de la balance Bax / Bcl2 caractérisé par une surproduction de Bax (Temel et al., 2020).

L'injection de cyclophosphamide à une dose de 80 mg/ kg par voie *i.p.* une fois par jour pendant 3 jours chez des souris *Kunming* favorise aussi l'autophagie dans le tissu rénal. Elle entraîne une augmentation des niveaux d'expression de p38 et de phospho-p38 indiquant que le cyclophosphamide pourrait être impliqué dans l'activation de la voie de signalisation p38-MAPK afin d'induire l'apoptose et l'autophagie des cellules. L'expression d'Akt (*Protein kinase B (PKB)*) et de phosphore-Akt ont diminué chez les souris traitées au cyclophosphamide. Ce qui implique que le cyclophosphamide pourrait aussi favoriser l'autophagie *via* l'inhibition de la voie de signalisation PI3K/ Akt/ mTOR (*Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase/ Protein kinase B / mammalian target of rapamycin*) (Kang et al., 2019). L'analyse par immunohistochimie a montré que l'expression des gènes LC3 (*Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) et Beclin-1 associés à l'autophagie augmentait significativement chez ces souris (Kang et al., 2019).

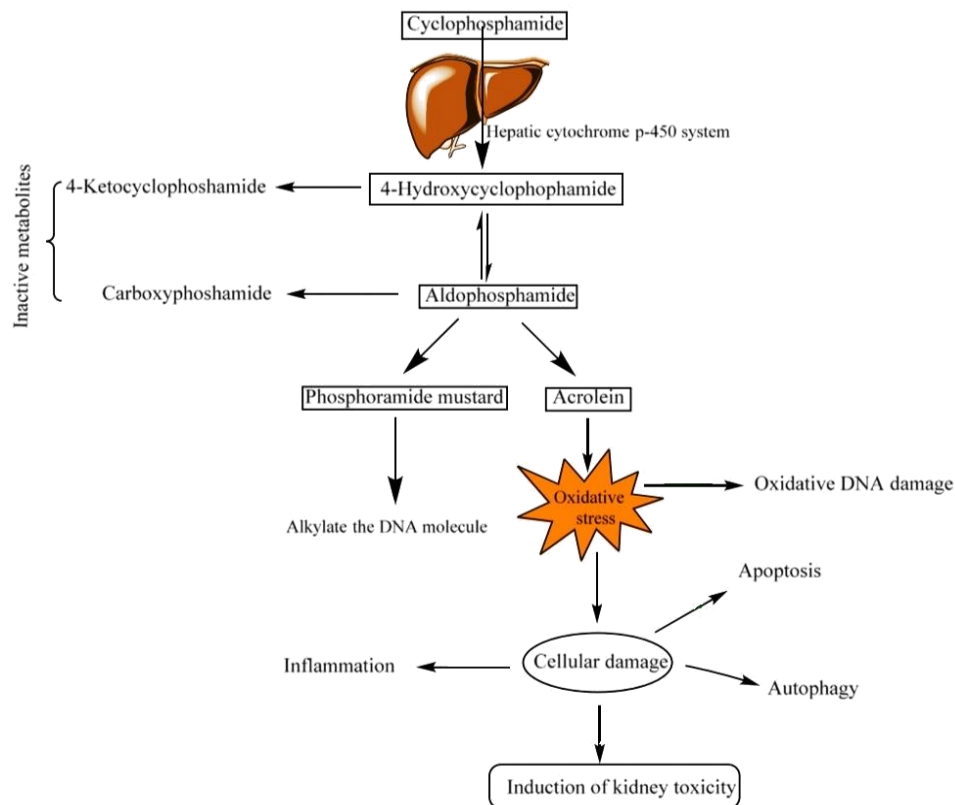
Le cyclophosphamide induit aussi le stress oxydant et l'inflammation du tissu rénal. Chez les souris *Swiss* albinos mâles, l'injection du cyclophosphamide (200 mg/ kg) par voie *i.p.*

provoque le stress oxydant en augmentant les niveaux du MDA, en diminuant les niveaux du GSH et l'activité de la CAT et de la SOD dans ces tissus (Sadeghi et al., 2017). Mahipal et Pawar ont aussi montré que le cyclophosphamide entraîne une diminution des niveaux cytosoliques du GSH, une diminution de l'activité de la CAT et de la SOD et une augmentation des niveaux des peroxydes lipidiques dans le tissu rénal (Mahipal et Pawar, 2017).

Il entraîne chez les souris *Wistar* une production des radicaux libres qui peuvent attaquer les lipides et provoquer de graves changements dans la structure et la fonction des membranes (Mahmoud et al., 2017). Ceci est associé à une diminution des activités enzymatiques de la SOD, la CAT et la GPx (*Glutathione Peroxidase*). Ce stress oxydant induit le facteur de transcription NF- $\kappa$ B et augmente les lésions tissulaires en générant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6. L'activité des enzymes iNOS et de la COX-2, les deux agents inflammatoires majeurs qui régulent le processus inflammatoire, augmentent également (Temel et al., 2020). Chez les rats *Sprague-Dawley*, l'injection par voie *i.p.* de 150 mg/ kg de cyclophosphamide entraîne une augmentation des taux des marqueurs de l'inflammation IL-1 $\beta$ , IL-6 et NF- $\kappa$ B (Moustafa et al., 2020).

L'acroléine, un métabolite toxique du cyclophosphamide, conduit à une augmentation de la production des ROS et de la peroxydation lipidique et une baisse significative de la teneur en GSH des reins. Le stress oxydant dans les cellules épithéliales tubulaires rénales s'accompagne à l'induction de l'iNOS, entraînant une augmentation de la production de NO et une altération de la viabilité cellulaire (ALHaithloul et al., 2019).

L'effet cytotoxique du NO dépend du statut redox de la cellule et de sa capacité à générer des radicaux libres tels que l'ONOO- (*Peroxynitrite*); un oxydant polyvalent produit rapidement lorsque le NO se combine avec des ( $O_2^{\bullet-}$ ) (*Superoxide anion*). Le peroxyde de nitrite peut attaquer et endommager une large gamme de molécules dans les cellules, y compris l'ADN et les protéines (ALHaithloul et al., 2019).



**Fig.6 Mécanisme du cyclophosphamide dans l'induction d'une néphrotoxicité** (Caglayan et al., 2018). Après son activation métabolique, le cyclophosphamide entraîne un stress oxydant qui endommage l'ADN, l'inflammation, l'apoptose et l'autophagie qui endommagent les cellules rénales.

### I.6.3. Cardiotoxicité

La cardiotoxicité induite par les médicaments pose un problème pour la santé humaine et devient une préoccupation de plus en plus importante en cardio-oncologie (Dessalvi et al., 2018). Les agents antinéoplasiques sont bien connus pour provoquer un large éventail de toxicité, notamment un dysfonctionnement cardiaque, entraînant une insuffisance cardiaque, des arythmies, une ischémie myocardique, une hypertension, une thromboembolie, une myocardite et une péricardite (Colombo et al., 2013).

Les lésions cardiaques induites par le cyclophosphamide dépendent surtout de la dose. Les schémas de chimiothérapie à forte dose utilisant du cyclophosphamide sont fréquemment associés à une cardiotoxicité qui pourrait entraîner des lésions myocytaires et une insuffisance cardiaque congestive (Conklin et al., 2015). Les patients qui reçoivent plus de 150 mg/ kg ou 1,55 g/ m<sup>2</sup>/ j sont à haut risque de cardiotoxicité (Kusumoto et al., 2013). Cette cardiotoxicité

varie de 7 % à 28 % et le risque de mortalité est de 11 % à 43% à la dose thérapeutique de 170 à 180 mg / kg par voie intraveineuse (Iqbal et al., 2019).

Les mécanismes de cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide englobent le stress oxydant et nitrosant, la formation des adduits aux protéines qui conduisent à une inflammation des cardiomyocytes, une altération de l'homéostasie calcique, une induction de la mort cellulaire programmée, un fractionnement nucléaire et une altération des voies de signalisation. Ces événements entraînent des maladies du muscle cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque qui peut entraîner la mort si elle n'est pas traitée (Iqbal et al., 2019) (Figure 7).

Le traitement par le cyclophosphamide induit diverses modifications histologiques et biochimiques et troubles de fonctionnement cardiaque. El - Agamy et ses collaborateurs ont évalué la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide *in vivo* chez les rats *Wistar* mâles adultes. Les rats ont reçu une injection unique de cyclophosphamide (200 mg/ kg/ *i.p.*). Cette injection a entraîné des lésions cardiaques marquées telles que des modifications anormales de l'ECG (*Electrocardiography*) (une diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation de l'intervalle R-R, une augmentation de l'intervalle QTc et une diminution de la tension) par rapport au groupe témoin. Une élévation de la CK-MB (*Creatine Kinase-Muscular Brain*), de la cTnI (*Cardiac Troponin I*), de la cTnT (*Cardiac Troponin T*) et de la LDH et d'énormes lésions histopathologiques sous forme d'une dégénérescence du tissu cardiaque, perte de stries musculaires, congestion vasculaire, hémorragie, infiltration des cellules inflammatoires, nécrose et apoptose. (El-Agamy et al., 2017)

L'injection du cyclophosphamide à une dose unique (200 mg/ kg) par voie *i.p.* à des rats *Wistar* albinos adultes diminue significativement l'expression des gènes de la protéine H-FABP (*Heart-fatty Acid Binding Protein*) et de la CPT I (*Carnitine palmitoyltransferase I*) dans les tissus cardiaques. Elle provoque aussi une augmentation significative de la LDH sérique, de la CK-MB et de la teneur en malonyl-CoA (*Malonyl-Coenzyme A*) (Sayed-Ahmed et al., 2014). Le poids cardiaque et le rapport poids cardiaque / poids corporel augmentent significativement, accompagnés aussi d'une augmentation significative de l'intervalle R-R, du segment QT et de l'intervalle PR et d'une diminution significative de la fréquence cardiaque. Par ailleurs, l'évaluation des biomarqueurs enzymatiques sériques a montré une augmentation significative d'AST, d'ALT, d'ALP, de CK-MB, de CK-NAC (*Creatine Kinase-N-Acetyl-Cysteine*) et de LDH. L'étude histopathologique montre une

vacuolisation des cardiomyocytes, une infiltration des cellules inflammatoires, une séparation des cellules du tissu myocardique et une perte des myofibrilles (Bhatt et al., 2017).

Le cyclophosphamide affecte la capacité des mitochondries cardiaques à retenir le calcium accumulé (Al-Nasser, 1998). Une fuite du calcium du réticulum sarcoplasmique peut entraîner une surcharge mitochondriale de calcium, induisant une réduction de la production d'ATP et une augmentation de la libération des ROS (Santulli et al., 2015). Il entraîne aussi une accumulation des métabolites toxiques issus de l'oxydation des acides gras, conduisant par conséquent à une cardiomyopathie (Sayed-Ahmed et al., 2000).

L'acroléine, métabolite toxique du cyclophosphamide, forme des adduits avec la lysine et réagit avec le glutathion cellulaire. Elle forme également un produit d'addition avec la cystéine dans les cardiomyocytes, ce qui conduit à l'activation des caspases et de la sous-unité p65 du facteur de transcription NF- $\kappa$ B (ElGhandour et al., 2009). L'activation des caspases provoque l'apoptose tandis que le NF- $\kappa$ B activé se transloque dans le noyau où il active la transcription et par conséquent la production de cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Le produit d'addition formé et les métabolites du cyclophosphamide interagissent également avec le ligand Fas et le récepteur du TNF- $\alpha$  et participent à l'apoptose des cardiomyocytes (apoptose extrinsèque) (Ranchoux et al., 2015).

Un autre mécanisme de cardiotoxicité du cyclophosphamide induit par ses métabolites est l'activation des voies de p38-MAPK et de la protéine p53 qui provoquent l'apoptose cardiaque et l'inflammation (Rom et al., 2013; DeJarnett et al., 2014).

Une augmentation du stress oxydant a été également remarquée, caractérisée par l'élévation des taux du MDA et la diminution de l'activité de la SOD et la teneur en GSH cytosolique dans le tissu cardiaque. Le cyclophosphamide induit aussi une surexpression des récepteurs de type TLR-4 (*Toll-Like Receptor*) impliqués dans l'activation des macrophages et du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B accompagnée d'une surproduction de cytokines inflammatoires TNF- $\alpha$  et NO. Il active aussi l'apoptose dans les cardiomyocytes en augmentant le taux des protéines d'apoptose Bax et caspase-3 tout en diminuant le taux de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (El-Agamy et al., 2017).

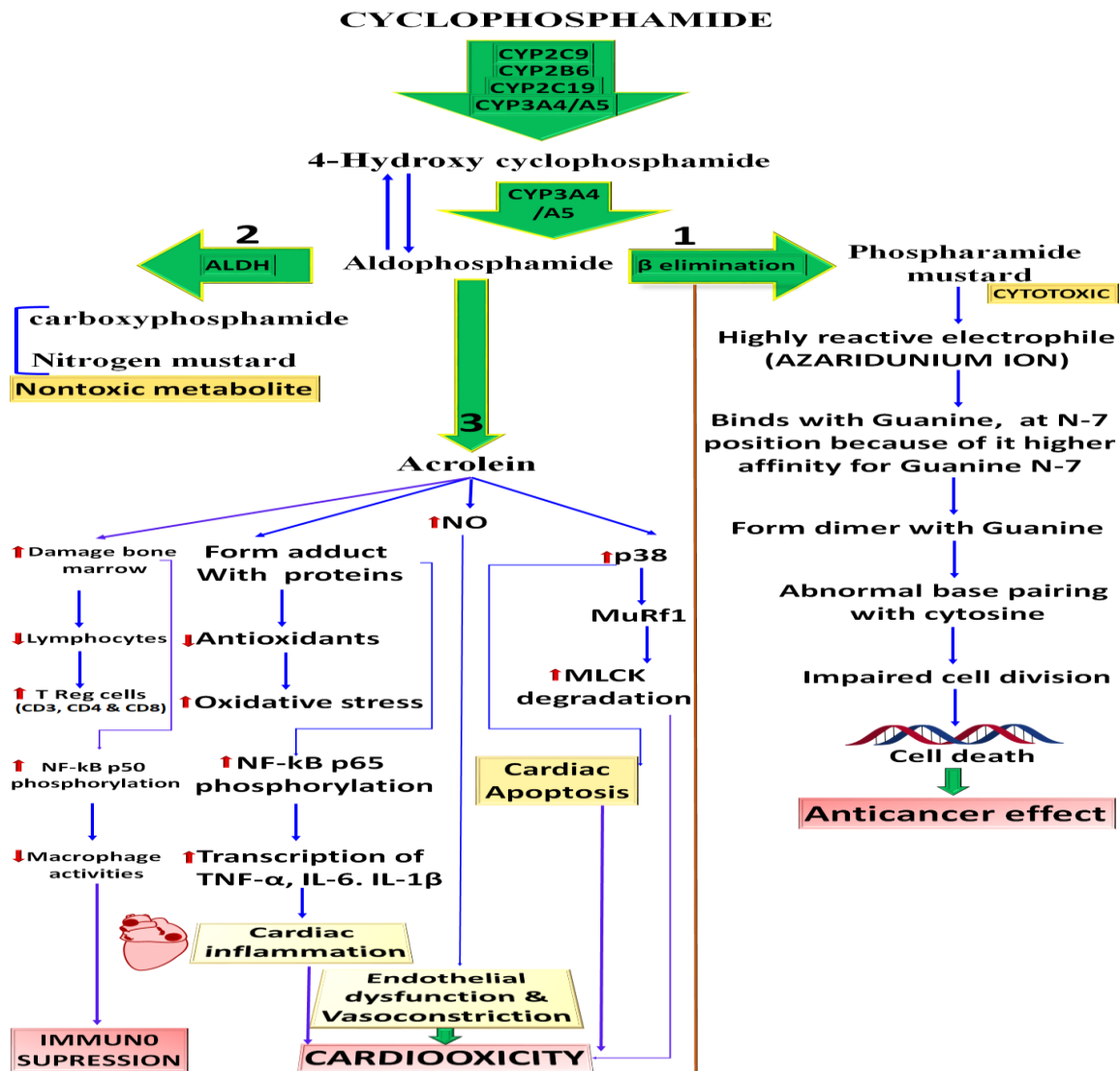
Les rats *Wistar* traités avec une dose unique de 150 mg/ kg de cyclophosphamide par voie *i.p.* sont caractérisés par une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation au niveau du tissu cardiaque caractérisée par une diminution des taux du GSH cytosolique et de l'activité

enzymatique de la CAT et une augmentation de la peroxydation lipidique par augmentation des taux du MDA et une augmentation des taux du TNF- $\alpha$ , du NF- $\kappa$ B et du NO (El-Sheikh et al., 2017).

Les rats traités avec du cyclophosphamide (200 mg/ kg/ *i.p.*), montrent des lésions de la membrane myocardique. Ces lésions sont le résultat principalement de la surproduction des radicaux OH• (*Hydroxyl radical*). Ces radicaux libres induisent une peroxydation lipidique, entraînant une perte de l'intégrité de la membrane myocardique et par conséquent, sa fonction. Ce cyclophosphamide entraîne aussi une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes SOD et CAT, une diminution des taux du GSH et une augmentation des taux des triglycérides et du cholestérol (Bhatt et al., 2017) ainsi qu'une augmentation des taux de l'IL-6, IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  lorsqu'il est administré aux souris *ICR* (Song et al., 2016).

Chez les rats femelles *Wistar* albinos adultes qui ont reçu 30 mg/ kg/ j de cyclophosphamide administré par voie *i.p.* pendant 7 jours, Avci et al. ont montré que le cyclophosphamide a causé une augmentation des niveaux du MDA cardiaque, une fragmentation de l'ADN et une diminution significative de l'activité de la SOD dans le tissu cardiaque accompagnée d'une diminution significative du pourcentage des troponines cardiaques cTnI et cTnT.

Il induit aussi une augmentation significative de l'expression de la caspase-3 et une diminution de l'expression de Bcl-2 anti-apoptotique dans le tissu cardiaque avec augmentation significative du pourcentage de cellules positives déterminée par le test TUNEL (Avci et al., 2017).



**Fig.7 Mécanismes moléculaires impliqués dans la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide** (Iqbal et al., 2019). Le cyclophosphamide subit un métabolisme hépatique et forme de la moutarde au phosphoramidate et l'acroléine. Il induit une augmentation du stress oxydant, de l'inflammation par la surproduction de NO, de la phosphorylation de p65 NF-κB et la surproduction de TNF-α, IL-6, IL-1β ainsi que une activation de la voie p38-MAPK.

### I.6.4. Autres toxicités

La toxicité pulmonaire est une complication notable qui représente jusqu'à 1 % des toxicités enregistrées chez les patients traités par des schémas thérapeutiques contenant du cyclophosphamide (Ochoa et al., 2012). La toxicité pulmonaire induite par le cyclophosphamide est associée à des anomalies respiratoires importantes, notamment un

essoufflement, une toux, un épaississement pleural bilatéral, des anomalies d'échange de gaz, une hypertension pulmonaire et la mort due à une insuffisance respiratoire (Malik et al., 1996).

Le cyclophosphamide entraîne aussi une urotoxicité. La cystite hémorragique est la toxicité vésicale la plus cliniquement courante, mais la fibrose vésicale et le carcinome à cellules squameuses de transition peuvent également survenir. La cystite hémorragique peut survenir tôt ou tard après l'administration du cyclophosphamide (Cox, 1979). L'excrétion dans l'urine de l'acroléine peut exercer des effets toxiques sur l'épithélium de la vessie. Une forte dose de cyclophosphamide est le principal facteur de risque d'urotoxicité (Faurichou et al., 2008).

Une toxicité sur le système reproducteur a été également marquée. L'insuffisance gonadique est une complication majeure de l'administration du cyclophosphamide en particulier chez les femmes. L'âge du patient au traitement, la dose cumulée et le calendrier d'administration sont des déterminants majeurs pour cet effet indésirable (Boumpas et al., 1993).

Chez les hommes, le cyclophosphamide peut induire une aplasie de l'épithélium germinatif du testicule, avec une oligospermie ou même une azoospermie (Latta et al., 2001).

Le cyclophosphamide interfère avec la formation d'œufs dans les ovaires et la formation des spermatozoïdes dans les testicules et peut provoquer l'infertilité chez les deux sexes (Pandse et al., 2004).

Des études ont rapporté que l'acroléine inhibe la synthèse de la testostérone et augmente l'apoptose des cellules de la spermatogénèse, conduisant à l'infertilité masculine (Kehrer et Biswal., 2000). La toxicité pour la reproduction est associée à une baisse de poids des organes, caractéristiques anormales des spermatozoïdes, hypoandrogénisme (faible taux de testostérone) et modifications de l'histologie testiculaire (Roy et al., 2009).

Le cyclophosphamide est génotoxique et produit des mutations génétiques, des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques, des micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules humaines en culture, celles des animaux et des micro-organismes (Anderson et al., 1995).

Le cyclophosphamide est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Janelsins et al., 2010). Il peut augmenter significativement l'activité cérébrale de l'acétylcholinestérase dans l'hippocampe et altère significativement la mémoire à long terme et la coordination motrice (Singh et Kumar, 2019).



Le cyclophosphamide endommage aussi la moelle osseuse, le thymus et la rate, entraînant une diminution de la numération lymphocytaire des lymphocytes B et des lymphocytes T (Liu et al., 2018), une réduction des lymphocytes CD+3 (*Cluster of differentiation 3*), CD+4, CD+8, de l'activité des macrophages, de la production d'IL-2 (*Interleukin-2*), IL-6, IL-10 (*Interleukin-10*), INF- $\gamma$  (*Interferon-gamma*), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  (*Interleukin 1 alpha*), l'altération de Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) et de la production des immunoglobulines A, G et M (Liu et al., 2018).

C'est aussi un médicament cancérigène. Le risque oncogène est lié à l'intensité et la durée du traitement ainsi que l'utilisation d'autres agents immunosuppresseurs. Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont la leucémie et le cancer de la vessie (Faurischou et al., 2008).

# Chapitre II

## II.1. Propolis et molécules bioactives

### II.1.1. Définition et historique

La propolis est un complexe naturel fabriqué par les abeilles à partir de leurs propres sécrétions et des gommes, résines et mucilages collectés à partir de diverses plantes et arbres tels que le peuplier, le palmier et le pin. Elle est apportée très minutieusement par les abeilles à miel pour sceller les fissures et les crevasses survenant dans leurs ruches (Anjum et al., 2019) pour les protéger contre les conditions météorologiques défavorables. Et comme c'est une substance antiseptique, elle protège ainsi la ruche contre les contaminations bactériennes ainsi que les invasions étrangères (Andelkovi et al., 2017). La couleur de la propolis varie selon la zone et la source végétale (Ahmed et al., 2017). La propolis est dure à faible température et mou à haute température (Kuropatnicki et al., 2013; Wagh, 2013). Elle fond à 60 °C et à 70 °C tandis que certains de ses types fondent à 100 °C (Martinotti et Ranzato, 2015).



**Fig.8 Fabrication de la propolis par les abeilles ouvrières** (Eroğlu et Yüksel, 2020)

Le terme propolis est dérivé du grec dans lequel le morphème «pro» signifie «devant» ou «à l'entrée de» et le morphème «polis» signifie «communauté» ou «ville». (Aminimoghadamfarouj et Nematollahi, 2017a; Yumnam et al., 2017). Son étymologie viendrait aussi du verbe latin «propolire» qui signifie «enduire» car l'abeille enduit l'intérieur de son habitat de cette résine pour se protéger des agressions microbiennes (Castaldo et Capasso, 2002).

La propolis était utilisée par l'homme en médecine traditionnelle depuis 300 ans avant J.C (Sung et al., 2017; Veiga et al., 2017). Les chercheurs ont déclaré que les propriétés médicinales de la propolis ont été identifiées par les romains (Machado et al., 2017) et les médecins grecs (Elnakady et al., 2017; Ferreira et al., 2017). De même, les médecins ont utilisé la propolis efficacement pour le traitement des blessures pendant la bataille anglo-boer (Sforcin, 2007) ainsi que pendant la seconde guerre mondiale (Lotfy, 2006; Ramos et Miranda, 2007). Les premiers égyptiens utilisaient la propolis pour préserver leur cadavres de la décomposition (Martinotti et Ranzato, 2015; Zabaïou et al., 2017).

La propolis a été reconnue comme un agent antibactérien aux 17<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> siècles en Europe (Toreti et al., 2013; Wagh, 2013). En Chine, la propolis était reconnu comme médicament anticancéreux et anti-infectieux (Chan et al., 2013). A la fin du 19<sup>e</sup> Siècle, la propolis était en plein essor grâce à ses vertus anti-infectieuses, cicatrisantes et anti-inflammatoires (Zabaïou et al., 2017). Le premier rapport scientifique sur la propolis, sa composition et les actions chimiques a été annoncé au public en 1908 (Helfenberg, 1908).

Elle est aussi utilisée dans l'industrie biocosmétique et dans les compléments alimentaires (Fokt et al., 2010). En raison de ses diverses propriétés thérapeutiques et de la richesse de sa composition chimique, la propolis est devenue un élément d'intérêt dans de nombreux domaines de la recherche scientifique, visant à découvrir de nouvelles propriétés thérapeutiques pour traiter de nombreuses maladies (Sforcin et Bankova, 2011).

### II.1.2. Origine et composition de la propolis

Les études scientifiques démontraient que les composants de la propolis provenaient de trois sources distinctes:

**a) Végétale** : exsudats végétaux recueillis par les abeilles et sécrétés surtout par les bourgeons du peuplier, du pin, du bouleau, du châtaignier et d'érable (Castaldo et Capasso, 2002; Bankova, 2005a).

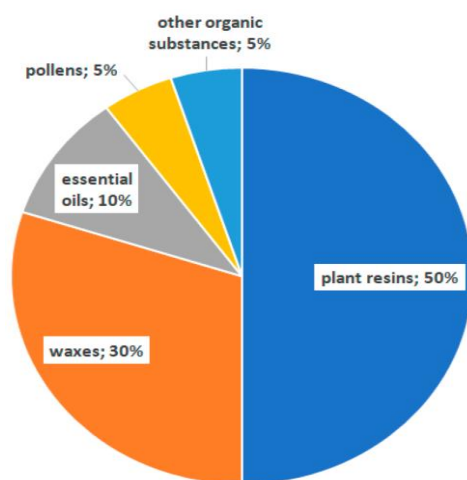
**b) Animale** : substances sécrétées par les abeilles (la salive) (Gómez-Caravaca et al., 2006).

**c) Matières secondaires** : introduites pendant la production de la propolis (le pollen, le nectar ou le miel) (Valcic et al., 1999).

L'analyse d'un grand nombre d'échantillons d'origines géographiques différentes a révélé que la composition chimique de la propolis est très variable et également difficile à standardiser (Bankova, 2005a; Barlak et al., 2011; Sforcin et Bankova, 2011). Elle varie selon la période

de la collecte, l'origine géographique, la flore (variété d'arbres et d'espèces végétales utilisées pour collection) et aussi le type d'abeille (Yen et al., 2017).

La composition chimique de la propolis brute diffère de celle de la propolis pure (Agra et al., 2006). La composition chimique de la propolis brute contient de la résine (40 % - 50 %), la cire (25 % - 30 %), les huiles essentielles / acides gras (8 % - 10 %), le pollen (3 % - 5 %), les acides organiques et les acides aminés (1 % - 3 %) et les vitamines et les minéraux (1 %) (Patel, 2016; Anjum et al., 2019) (Figure 9).



**Fig.9 Composition brute de la propolis** (Przybyłek et Karpiński, 2019).

En 2012, le nombre des constituants de la propolis est passé à plus de 500. Ce nombre augmente chaque année car de nouveaux composants sont découverts dans la propolis de différentes régions et origines végétales (Huang et al., 2014). Il a augmenté d'au moins 305 jusqu'en 2018 (Šturm et Ulrich, 2019). Cependant, chaque échantillon de propolis contient environ 80 à 100 constituants différents (Kuropatnicki et al., 2013).

L'inventaire complet de ces constituants révèle la présence de plus de 200 flavonoïdes (tels que la quercétine, la chrysin, la galangine, la pinocembrine et la pinobanksine) (Šturm et Ulrich, 2019), des acides phénoliques (tels que l'acide caféique, l'acide ferrulique, l'acide myristique et l'ester phényléthylique de l'acide caféique), des terpènes (tels que l'anéthol, l'eugénol et le géraniol) (Xu et al., 2009; Toreti et al., 2013), des acides aliphatiques (comme l'acide lactique, l'acide hydroxyacétique, l'acide malique), des esters (comme le méthyl palmitate, le cinnamyl-trans-4-coumarate, l'éthyle palmitate), des hydrocarbures aliphatiques (tels que l'écicosine, le tricosane, le pentacosane), des acides aminés (comme

l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine), des minéraux (Na, Mg, Cu, Ca, Zn, Fe, K) et de nombreuses vitamines (dont la vitamine A et les vitamines du groupe B) et même des enzymes (comme la  $\beta$ -glycosidase) (Anjum et al., 2019).

Parmi tous les constituants de la propolis, les polyphénols et les terpènes sont considérés comme les principales molécules bioactives de la propolis des climats tempérés, alors que pour les régions tropicales et aussi les régions méditerranéennes, les constituants bioactifs prédominants de la propolis sont les polyphénols (Wagh, 2013; Huang et al., 2014; Graikou et al., 2016). En raison de leur abondance et de leurs activités, les polyphénols sont considérés comme étant les constituants les plus importants de la propolis (Šturm et Ulrih, 2019).

Les polyphénols isolés appartiennent à de nombreuses classes tels que les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes, les phénylpropanoïdes (y compris différents acides), parmi lesquels les flavonoïdes sont les molécules les plus importantes de la propolis (Huang et al., 2014). Plus de 20 polyphénols ont été isolés dans la propolis jusqu'en 1979. Jusqu'en 1998, au moins 59 constituants phénoliques différents ont été trouvés dans des échantillons de propolis et 100 constituants phénoliques ont été isolés de la propolis jusqu'en 1995. De 1995 à 2000, la présence de 40 nouveaux phénols a été signalée et entre 2000 et 2012, 184 nouveaux composés phénoliques ont été isolés. 19 nouveaux composés ont été trouvés entre 2011 et 2012 et entre 2013 et 2018, 92 flavonoïdes (y compris leurs glycosides) et au total 218 nouveaux phénols ont été isolés de la propolis, ce qui porte le nombre final de polyphénols de la propolis à au moins 548 jusqu'en 2018 (Šturm et Ulrih, 2019).

Les sesquiterpènes sont le principal groupe de terpènes trouvés dans la propolis. Les autres terpènes de la propolis sont les monoterpènes, les triterpènes et les diterpènes, ces derniers étant le terpène le plus important du point de vue pharmacologique (Huang et al., 2014; Aminimoghadamfarouj et Nematollahi, 2017b).

En 1987, 18 terpènes ont été isolés de la propolis et en 1995, 11 autres ont été ajoutés. Entre 2000 et 2012, 58 terpènes ont été isolés de la propolis pour la première fois, alors qu'entre 2013 et 2018, 46 autres ont été signalés. Au total, au moins 133 terpènes ont été isolés de la propolis jusqu'en 2018 (Šturm et Ulrih, 2019).

Les types de propolis les plus populaires sont la propolis brésilienne, taïwanaise, chinoise, d'Okinawa, indienne, turque, polonaise, grecque, cubaine et africaine. Ils diffèrent également

les uns des autres par la couleur (rouge, marron, jaune et verte), la texture, en fonction de l'origine géographique ainsi que du climat (Pobiega et al., 2017).

La propolis des zones tempérées du monde entier (Europe, régions non tropicales d'Asie, d'Amérique du Nord et Australie continentale) est également appelée propolis de type peuplier car elle provient principalement des exsudats des bourgeons du *Populus spp*, Le plus souvent *Populus nigra L*. Les composants actifs majoritaires de ce type de propolis sont des flavonoïdes (flavones et flavanones), acides phénoliques (acide cinnamique) et leurs esters et les terpènes (Sun et al., 2012; Boisard et al., 2014).

La propolis de bouleau, trouvé en Russie, provient de *Betula verrucosa Ehrh*. Est riche en flavones et en flavonols (mais pas les mêmes que ceux de la propolis de peuplier) (Bankova, 2005b).

La propolis méditerranéenne est caractéristique des régions subtropicales comme la Grèce, la Sicile, Malte, le Chypre, le Portugal, la Croatie et l'Algérie. Elle provient principalement de la résine de *Cupressus sempervirens* et se caractérise principalement par des quantités relativement élevées en polyphénols (Bankova, 2005b; Graikou et al., 2016).

La propolis portugaise, malgré elle est similaires à celles des échantillons européens, contient également de nouveaux dérivés méthylés, estérifiés et hydroxylés de flavonoïdes et dérivés de pinocembrine et pinobanksine contenant un fragment dérivé d'acide phénylpropanoïque dans leur structure (Falcão et al., 2010; Falcão et al., 2013).

La propolis algérienne n'est pas totalement bien étudiée, des études ont été réalisées afin de la bien caractériser (Piccinelli et al., 2013). Selon Lahouel et ses collaborateurs, l'analyse chimique de la propolis de la wilaya de Jijel (Nord-Est d'Algérie) par les méthodes analytiques (TLC (*Thin Layer Chromatography*), UV-HPLC (*Ultraviolet-High Performance Liquid Chromatography*) et GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*)) a permis d'identifier et de quantifier les composés phénoliques, notamment la pinostrobinine (38,91 %), la galangine (18,95 %), la naringénine (14,27 %), la tectochrysinine (25,09 %), la méthoxychrysinine (1,14 %) et un composé de coumarine prénylé, la suberosine (1,65 %) (Lahouel et al., 2010).

Segueni et al. Ont également étudié la propolis de la wilaya de Jijel et ont montré la prédominance de cinq flavones qui sont la pectolinarigénine, la pilosine, la ladanéine, la chrysinine et l'apigénine (Segueni et al., 2016).

De nombreuses études sur la propolis africaine de différentes régions comme le Kenya, le Cameroun, le Congo et l'Éthiopie ont montré que les triterpénoïdes sont les principaux composants chimiques de cette propolis (Popova et al., 2013).

La propolis des régions tropicales, comme le Brésil, le Cuba, le Venezuela et le Chili, a attiré beaucoup d'attention dans les dernières années en raison de ses profils chimiques particuliers. Par exemple, au Brésil, il existe 13 types différents de propolis dont la propolis verte, rouge et marron et dont les principales sources sont *Baccharis dracunculifolia*, *Dalbergia ecastaphyllum* et *Hyptis divaricata*, respectivement (Salatino et Salatino, 2018). La plus populaire est la propolis verte (Bittencourt et al., 2015). Les phénylpropanoïdes prénylés, les acides *p*-coumariques prénylés, les acétophénones, les acides diterpéniques et les acides caféoylquiniques ont été montrés d'être très communs et abondant dans la propolis du Brésil, principalement de la région Sud-Est (Bankova et al., 2000; Bankova, 2005b; Falcão et al., 2013).

La propolis rouge des régions du Nord-Est du Brésil présente des concentrations élevées d'acides phénoliques, des flavonoïdes formononétine, isoliquiritigénine, liquiritigénine, medicarpine et biochanine A (Silva et al., 2008; da Silva al., 2013).

La propolis rouge est un type caractéristique du Cuba et du Mexique (Ristivojević et al., 2015). Elle se caractérise par la présence de nombreux flavonoïdes (formononétine, liquiritigénine, pinobanksin-3-acétate, pinobanksine, lutéoline, rutine, quercétine, pinocembrine, daidzéine et isoliquiritigénine), qui se trouvent dans les exsudats résineux de la surface de *Dalbergia ecastaphyllum* (Daugusch et al., 2008; Salatino et Salatino, 2018). La propolis cubaine est particulièrement riche en benzophénones polyisoprénylées, plus spécifiquement la némorosone. Elle contient également et à moindre quantité un mélange de xanthochymol et de guttiferone E (Cuesta-Rubio et al., 2002; Bankova, 2005b).

La propolis brune est principalement produite dans le Nord-Est du Brésil à partir de *Hyptis divaricata* (Bittencourt et al., 2015).



La propolis du Pacifique provient principalement de l'arbre tropical *Macaranga tanarius* et trouvée sur les îles tropicales de l'océan Pacifique (Taiwan, Okinawa au Japon et Indonésie), dont les composants chimiques sont les c-prénylflavanones (Ristivojević et al., 2015).

### II.1.3. Propriétés biologique et thérapeutiques des molécules bioactives de la propolis

Les molécules bioactives de la propolis sont les responsables de ses activités biologiques diverses. Elles peuvent agir en tant qu'agents antibactériens, antioxydants, anti-inflammatoires et immuno-modulateurs, anti-tumoraux, ...

La pinocembrine par exemple, présente une intense activité antibactérienne contre *Streptococcus sp.* L'apigénine inhibe le plus puissamment la glycosyltransférase bactérienne. L'acide *p*-coumarique, l'artepilline C et l'acide 3-phényl-4-dihydrocinnamylocinnamique très réponsus dans la propolis brésilienne sont efficaces contre *Helicobacter pylori* (Marcucci et al., 2001; Czyżewska et al., 2015).

Les mécanismes de l'activité anti-oxydante des molécules bioactives de la propolis principalement les polyphénols sont différents, comme la capacité d'inhiber la production des ROS, de chélater les ions des métaux impliqués dans la production des ROS et de piéger les ROS, interférant ainsi avec la cascade des réactions conduisant à la peroxydation lipidiques et à la destruction des macromolécules (Martinotti et Ranzato, 2015). Parmi les composés responsables de cette activité existe le CAPE (*Caffeic Acid Phenethyl Ester*), le kaempférol, les acides cinnamique, *p*-coumarique et férulique (Kurek-Górecka et al., 2014), la quercétine, la galangine, la luteoline et l'apigénine (Lagouri et al., 2014).

Des études antérieures ont montré que les composants de la propolis ont une action régulatrice directe sur l'action anti-inflammatoire et sur les fonctions de base des cellules immunitaires. Certaines substances anti-inflammatoires trouvées dans la propolis ont été isolées comme l'acide caféique, la quercétine, la naringénine et l'ester phénéthylique d'acide caféique CAPE (Mirzoeva et Calder, 1996), l'apigénine, l'acide férulique et la galangine (Krol et al., 1996). Ces composés contribuent à la suppression de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par les macrophages et ont des effets inhibiteurs sur l'activité de la NADPH-oxydase, de la MPO (*Myeloperoxydase*), de l'ODC (*Ornithine Decarboxylase*) et de la COX-2 (Miyataka et al., 1997). Le néovestitol, un isoflavonoïde de la propolis, avait un effet modulateur immunitaire dans les macrophages RAW264.7 stimulés par les LPS (*Lipopolysaccharides*), où il inhibait clairement la production de NO et réduisait les taux de

cytokines pro-inflammatoires (Bueno-Silva et al., 2017). Dans les cellules T de type Th1 (*T helper 1*) et Th2 (*T helper 2*), le CAPE, la quercétine et l'hespéridine réduisent fortement la synthèse de l'ADN et la production des cytokines inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-2 et IL-4) et améliorent la production du TGF- $\beta$ 1 (*Transforming Growth Factor beta1*) (Ansorge et al., 2003). L'apigénine diminue les taux d'ARNm d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  dans les macrophages humains (Zhang et al., 2014).

La propolis contient également des composés bioactifs connus pour inhiber la prolifération cellulaire ou activer l'apoptose. Parmi eux, il y a l'acide caféique, le CAPE, l'artépilline C, la quercétine, le resvératrol, la galangine et la génistéine (Zhang et al., 2009). La génistéine, la quercétine, le kaempférol, la lutéoline, la chrysin et l'apigénine inhibent les cyclines, arrêtant ainsi le cycle cellulaire (Oršolić et al., 2007). La galangine, la génistéine et le resvératrol présentent une activité antiproliférative vis-à-vis du récepteur des œstrogènes dans le cancer du sein (Gwak et al., 2011). D'autres expériences réalisées *in vivo* ont montré que certains flavonoïdes de propolis inhibent le développement du cancer du poumon ainsi que des cancers de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, colorectal, de la prostate et du sein (Xuan et al., 2014).

#### **II.1.4. Impact des molécules bioactives sur l'activité biologique de la propolis**

Grace à sa richesse en molécules bioactives, la propolis possède de nombreux effets biologiques principalement l'effet antibactérien, antioxydant, anti-inflammatoire (Omar et al., 2017) et anti-tumoral (Abdulrhman et al., 2012; Sforcin, 2016).

Le spectre antibactérien de la propolis est large. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram positif et Gram négatif (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram positif (Yoo et al., 2008). Son action est puissante, elle peut agir par exemple sur *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Shigella dysenteria* et *MRSA (Meticilline Resistant Staphylococcus aureus)* (Boufadi et al., 2014) et sur *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium avium* (Lima et al., 2019).

La propolis inhibe la croissance bactérienne en bloquant la division cellulaire par une désorganisation du cytoplasme, une inhibition de la synthèse protéique, une inhibition du processus d'adhésion ou par une destruction de la paroi bactérienne (Farooqui et Fraoqui, 2010). Elle peut aussi agir à travers l'inhibition des pompes à efflux et inhibe la croissance des souches Gram positif et Gram négatif (Moussaoui et Lahouel, 2014).

La propolis possède une activité antioxydante très forte. Cette activité antioxydante est corrélée à sa richesse en polyphénols (Zabaiou et al., 2017). Sa richesse en flavonoïdes lui procure une activité de «free radicals scavenger ou activité anti-radicalaire» (Nakajima et al., 2007b) comme celle de la propolis de l'Ouest algérien mesurée par le test de DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) et qui dépend de la situation géographique et la flore locale de chaque région d'étude (Debab et al., 2017) et de la propolis polonaise, présentant un pouvoir antioxydant élevé de piégeage des radicaux libres évalué par le test DPPH, le pouvoir réducteur de  $Fe^{3+}$  et l'activité de chélation des ions ferreux ( $Fe^{2+}$ ) (Woźniak et al., 2019). *In vivo*, la propolis agit en réduisant le stress oxydant en protégeant les fonctions mitochondriales et en renforçant les antioxydants cellulaires enzymatiques et non enzymatiques (Kebsa et al., 2014). Elle augmente les activités enzymatique des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPx (*Glutathion Peroxydase*) et les taux du GSH cytosolique et réduit les taux du MDA et ce dans différents organes comme le cerveau, dans le cas de la propolis égyptienne (Mahmoud et Abd El-Twab, 2017) et la propolis indienne (Nanaware et al., 2017) et les testicules (Elmazoudy et al., 2011; Kumari et al., 2017).

La propolis est considérée comme étant un agent anti-inflammatoire potentiel contre les inflammations aiguës et chroniques (Silva-Carvalho et al., 2014). Elle supprime non seulement la production des prostaglandines et des leucotriènes en inhibant l'expression et les activités des COX (*Cyclooxygenases*) et LOX (*Lipoxygenases*) mais aussi en retardant l'expression génique de NOS (*Nitric Oxyde Synthase*) (Woo et al., 2005).

Par exemple, la propolis verte brésilienne inhibe de manière significative la production de NO et des cytokines IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-13 (*Interleukin-13*), TNF- $\alpha$ , G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF (*Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating Factor*), MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*), MIP-1 $\alpha$  (*Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha*), MIP-1 $\beta$  (*Macrophage Inflammatory Protein-1 beta*) et RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted*) (Szliszka et al., 2013). La propolis rouge brésilienne provoque une diminution des mécanismes de l'adhérence des leucocytes, de la libération de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL1/ KC (*Chemokine (C-X-C motif) ligand 1/keratinocytes-derived Chemokine*) et CXCL2/ MIP-2 (*Chemokine (C-X-C motif) ligand 2/ Macrophage Inflammatory Protein-2*), du chimiotactisme induit par CXCL2/ MIP-2 et de l'afflux du calcium (Bueno-Silva et al., 2016). Celle de la Corée du Sud, inhibe de manière dose-dépendante la production de NO et de prostaglandine E2 dans les macrophages RAW 264,7 stimulés avec

du lipopolysaccharide. Elle inhibe également l'expression de l'iNOS et de la COX-2 (Kim et al., 2019).

La propolis possède aussi une activité immunomodulatrice *in vivo* et *in vitro* sur l'ensemble des cellules immunitaire responsables de la réponse immunitaire innée ou acquise qui se traduit par la stimulation du pouvoir de présentation des macrophages, la stimulation du pouvoir lytique des macrophages et des cellules NK (*Natural Killer*) contre les cellules tumorales, l'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , Il-6 et Il-8), la libération d'IFN- $\gamma$  (*Interferon-gamma*) (Tao et al., 2014), le renforcement de la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8 (Park et al., 2004; Orsatti et al., 2010) et la stimulation de la production des anticorps par les plasmocytes (Orsi et al., 2000; Sforcin, 2007).

L'effet anti-tumoral de la propolis résulte d'une restauration du signal d'apoptose par l'induction des protéines pro-apoptotique p21 et p53 ou par l'inhibition des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 (*B-cell lymphoma-2*) et Bcl-x1 (*B-cell lymphoma-extra large*) (Popolo et al., 2011). Elle peut également résulter d'un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (Weng et al., 2007). Dans la majorité des cancers, la prolifération des cellules cancéreuses dépend de l'activation de la voie de signalisation PKA (*Protein kinase A*). Des études ont montré que la propolis est capable d'inhiber cette voie en modulant l'expression ou l'activité de certaines protéines impliquées dans cette voie de signalisation (comme la GTPase Rac) (Szliszka et al., 2009; Avci et al., 2011).

Elle peut exercer un effet cytotoxique sur plusieurs lignées cellulaires tumorales comme celles de l'adénocarcinome mammaire humain MCF-7; adénocarcinome cervical humain HeLa et glioblastome humain M059J pour la propolis brune brésilienne (Lima et al., 2019), les cellules cancer du côlon SW620, du sein BT474, du foie Hep-G2, du poumon Chago et de l'estomac Kato-III pour l'extrait d'héxane de la propolis de *Trigona laeviceps* en Thaïlande (Umthong et al., 2011). *In vivo*, la propolis peut réduire le nombre de nodules tumoraux dans le poumon chez les souris *CBA* (Oršolić et al., 2004).

La propolis possède également d'autres activités biologiques comme l'activité antiprotozoaire anti-fongique, antivirale, antihypertensive, hépatoprotectrice (Toreti et al., 2013;

Zabaiou et al., 2017), des propriétés régénératrices et réparatrices (Almas et al., 2001; Segueni et al., 2011), ...

### **II.1.5. Activité hépato-, néphro- et cardioprotectrice de la propolis et de ses molécules bioactives**

Les molécules bioactives de la propolis exercent des effets hépato-, néphro- et cardio-protecteurs en agissant à travers divers mécanismes d'action. La chryisine par exemple est un polyphénol très abondant dans la propolis qui peut considérablement atténuer les dommages cellulaires induits par le  $\text{CCl}_4$  (*Carbone tetrachloride*). Elle peut exercer des effets anti-inflammatoires en réduisant les niveaux du facteur TNF- $\alpha$ . Elle réduit aussi les taux de l'ALT et ASL (Hermenean et al., 2017). La quercétine peut diminuer la cytotoxicité induite par la doxorubicine et favoriser les systèmes de réparation cellulaire dans les cardiomyocytes H9C2. Elle inhibe l'apoptose cellulaire et maintient la morphologie cellulaire en réorganisant le cytosquelette (Chen et al., 2013).

Chez des rats mâles albinos, la naringine diminue significativement les niveaux de biomarqueurs sériques ; cTnI, CK-MB, SGPT (*Sérum GlutamoPyruvate Transférase*) et SGOT (*Sérum GlutamoOxaloacétate Transférase*). De plus, elle diminue l'activité de la LDH et les taux du MDA et augmente les activités de la SOD et la CAT au cours de la toxicité cardiaque induite par la doxorubicine (Papasani et al., 2014).

Chez les souris, le prétraitement avec l'extrait des flavonoïdes de la propolis, pourrait atténuer le dysfonctionnement cardiaque, l'hypertrophie et les troubles associés, tels que la fibrose induits par l'isoproterenol. Il a un effet direct sur les deux gènes cardiaques fœtaux, le facteur ANF (*Atrial Natriuretic Factor*) et  $\beta$ -MHC (*Myosin Heavy Chain Beta*) et sur la voie de signalisation PI3K/ Akt (*phosphatidylinositides 3-kinases/protéine kinase B*) (Sun et al., 2016).

Grace à sa richesse en molécules bioactives, la propolis possède un effet protecteur sur divers organes contre différents types de toxicités. Elle peut avoir un effet hépato-protecteur (Banskota et al., 2001; Won Seo et al., 2003; Andrade et al., 2008; Peña, 2008). Elle protège contre le stress oxydant induit par le  $\text{CCl}_4$  *in vivo* chez les rats *Wistar* en diminuant le relargage de la LDH, la peroxydation lipidique et en augmentant le niveau cellulaire en GSH (El-Khatib et al., 2002) et des enzymes antioxydantes CAT et SOD (Tzankova et al., 2019).

Elle augmente aussi l'activité antioxydante contre la toxicité induite par le mercure (Wagh, 2013).

Elle a aussi un effet néphroprotecteur et cardio-protecteur. Elle protège les rats *Wistar* contre la toxicité induite par injection de bichromate de potassium (15 mg/ kg de poids corporel) (El-Guendouz et al., 2020) et la toxicité rénale induite par l'injection de la gentamicine chez les souris mâles. L'administration concomitante de la propolis et de la gentamicine entraîne une diminution significative des taux de l'urée sanguine, l'apparition de glomérules sains avec des cellules normale, une réduction des lésions tubulaires, une diminution des dépôts de collagène et de fibres réticulaires, une réduction de l'expression des caspase-3 et une diminution des taux du MDA (Aldahmash et al., 2016).

La propolis malaisienne protège contre l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol en réduisant le stress oxydant via l'inhibition de la peroxydation lipidique et l'amélioration des activités des enzymes de défense antioxydantes ; SOD, GR (*Glutathione Reductase*) et GPx ainsi que les niveaux du GSH dans le myocarde (Ahmed et al., 2017).

## II.2. Effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre l'hépatite, la néphro- et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide

### II.2.1. Introduction

L'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le cancer a commencé au début du 20<sup>ème</sup> siècle (DeVita et al., 2008). Plus de 100 agents chimiothérapeutiques sont utilisés dans le traitement du cancer, seuls ou en association avec d'autres médicaments ou traitements. Un de ces médicaments est le cyclophosphamide. C'est un agent alkylant appartenant à la classe des oxazaphosphorines. Il a été répertorié comme l'un des médicaments de chimiothérapie les plus réussis sur la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé. Depuis sa synthèse initiale en 1958, il est utilisé dans le traitement de plusieurs cancers (Temel et al., 2020), comme le cancer du sein, le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, le lymphome de Burkitt, la leucémie lymphoïde chronique, le sarcome d'Ewing, le cancer du sein, le cancer du testicule, le rétinoblastome, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer de l'ovaire, le sarcome et le myélome multiple (Akyol et al., 2016).

Parallèlement à ses effets bénéfiques, plusieurs effets secondaires indésirables ont été rapportés. Il a des effets toxiques dans presque tous les organes du corps humain (Choi et al., 2013; Akyol et al., 2016) comme le cœur (Mansour et Hasan 2015), le foie (Caglayan et al., 2018), les reins, le cerveau (Oyagbemi et al., 2016a) et les systèmes reproducteurs (Jalali et al., 2012).

Le cyclophosphamide subit une activation métabolique par les cytochromes P450 pour produire deux métabolites, la moutarde phosphoramidate et l'acroléine, responsables de sa toxicité (Shokrzadeh et al., 2014). Le stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose sont les trois principaux acteurs de la toxicité induite par le cyclophosphamide. Les métabolites réactifs induisent la production des ROS comme le  $O_2^{\bullet-}$ , le  $OH^{\bullet}$  et le  $H_2O_2$  (*Hydrogen peroxide*) et inhibent le système de défense antioxydant endogène qui entraîne par conséquent le stress oxydant (Akyol et al., 2016). Il provoque aussi une production accrue des cytokines inflammatoires caractérisée par une surexpression du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B, principal médiateur de l'inflammation qui régule la transcription de l'IL-6, du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-10 et du TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*) (Lixin et al., 2019). L'apoptose, autre attribut décisif de la toxicité induite par le cyclophosphamide, se manifeste en réponse au stress oxydant et à l'inflammation par la production des protéines apoptotiques (Oyagbemi et al., 2016a).

L'élimination ou la réduction d'une telle toxicité est alors indispensable pour le succès du traitement (Prša et al., 2020). Il est donc nécessaire de développer un ou des traitements adjuvants qui peuvent être utilisés en conjonction avec la chimiothérapie anticancéreuse pour améliorer l'efficacité du traitement (Patra et al., 2012), améliorer la sensibilité à la chimiothérapie et minimiser les effets secondaires indésirables associés afin d'obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants pour les patients et ainsi améliorer leur qualité de vie (Sak, 2017). La chimioprévention est considérée comme l'un des meilleurs moyens d'inhiber, d'inverser ou de retarder la toxicité des agents anticancéreux (Bodduluru et al., 2014).

Un grand nombre de patients cancéreux ont recours à la médecine traditionnelle et utilisent des composés d'origine végétale dans le cadre des thérapies complémentaires (Richardson et al., 2000) et ces derniers temps, plusieurs de ces produits naturels et phytochimiques ont attiré l'attention de la communauté scientifique (Patra et al., 2012). Ces produits naturels peuvent être considérés comme réduisant divers effets secondaires induits par les médicaments anticancéreux (Prša et al., 2020).

Afin de prévenir les effets secondaires toxiques du cyclophosphamide et de ses métabolites, l'augmentation des systèmes de défense antioxydants avec des antioxydants naturels se trouve alors indispensable. Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales ont rapporté que les antioxydants préviennent le stress oxydant et les réponses pro-inflammatoires induites par ce dernier (Ishikawa et Kitamura, 2000; Kahraman et al., 2003; Şengül et al., 2017). Parmi ces composés, la propolis constitue une source potentielle d'antioxydants et d'anti-inflammatoires naturels (Blonska et al., 2004).

Elle agit sur différentes cibles. Elle contribue au renforcement du statut antioxydant, à la croissance de l'immunité, à la suppression de la prolifération, à la réduction des populations des cellules souches cancéreuses, au blocage des voies de signalisation spécifiques impliquées dans l'oncogenèse, à l'inhibition de l'angiogenèse, à la modulation du micro-environnement tumoral, à la valorisation de la chimiothérapie et à l'atténuation des effets secondaires induits par les médicaments (Meneghelli et al., 2013).

Il a été rapporté que la propolis présente une puissante activité anticancéreuse/chimioprotectrice dans de nombreux modèles (lignées cellulaires, animaux) du cancer de la tête et du cou, du poumon, du foie, du cerveau, du pancréas, du rein, de la prostate, de la peau, du sein, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon et de la vessie par la modulation de diverses molécules de signalisation. Celles-ci incluent les COX, LOX, iNOS, PI3K, Akt, NF-κB, p53,



p21, MAPK, MMP (*Matrix Metalloproteinases*), caspases, Bax, Bcl-2, TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) et le Nrf2 (Oršolić, 2010; Sawicka et al., 2012; Chiu et al., 2017; Zabaïou et al., 2017).

### II.2.2. Effet protecteur des molécules bioactives de la propolis

Il est actuellement connu que la propolis est un composé riche en molécules bioactives, responsables de ses propriétés biologiques (Vit et al., 2015). Les polyphénols (tels que les flavonoïdes, les lignanes, les acides phénoliques) et quelques terpènes constituent les principales molécules bioactives de la propolis des climats tempérés, alors que pour les régions tropicales et aussi les régions méditerranéennes, les constituants actifs prédominants de la propolis sont les polyphénols (Graïkou et al., 2016). Cependant, En raison de leur abondance et de leur activité, les polyphénols sont considérés comme les constituants les plus importants de la propolis (Šturm et Ulrih, 2019). Parmi lesquels figurent la galangine, la chrysrine, le CAPE, la propoline G, l'artépilline C, la pinocembrine, la pinobanksine, l'acide chicorique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide cinnamique, l'acide coumarique ainsi que la lutéoline, l'apigénine, la myricétine, la naringénine, le kaempférol, la quercétine (Chiu et al., 2017; Anjum et al., 2019), la naringine et l'acacétine (Rivera-Yañez et al., 2018).

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que les polyphénols et les flavonoïdes de la propolis possèdent des effets antitumoraux et chimiopréventifs directs. Cela a accentué les stratégies de prévention du cancer dans lesquelles la propolis était utilisée comme complément alimentaire (Seydi et al., 2016).

Les polyphénols ont un fort pouvoir antioxydant soit à travers la suppression de la formation des ROS, par l'inhibition des enzymes impliquées dans leur production, leur piégeage ou la régulation positive et la protection des défenses antioxydantes (Mishra et al., 2013). Ils ont la capacité d'inhiber l'activité de certaines enzymes impliquées dans la production des ROS comme la XO (*Xanthine Oxidase*) et la NADPH oxydase (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase*) tandis qu'ils régulent positivement d'autres enzymes antioxydantes endogènes comme la SOD, la CAT et les différentes peroxydases ainsi que les niveaux endogènes du GSH.

Les polyphénols modulent l'immunité en interférant avec la régulation des cellules immunitaires et la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, les enzymes impliquées dans la réponse inflammatoire telles que COX-2, LOX et iNOS, le facteur de transcription NF- $\kappa$ B et

les protéines pro-apoptotiques. Ils inhibent la voie de signalisation PI3K/ Akt et l'IKK/ JNK (*Kappa kinase/ c-Jun N-terminal Kinase*). Ils peuvent aussi inhiber l'action du récepteur TLR, l'expression des gènes pro-inflammatoires (Yahfoufi et al., 2018), de la protéine AP-1 (*Activator Protein-1*), de la protéine kinase C et les MAPK (Santangelo et al., 2007).

Lahouel et al. ont constaté que les polyphénols de la propolis (quercétine et diosmine) peuvent avoir des effets protecteurs contre l'hépatotoxicité induite par l'injection d'une dose de 80 mg/ kg de cyclophosphamide en réduisant les taux du MDA et en augmentant les taux du GSH cytosolique chez les rats *Wistar* (Lahouel et al., 2004).

La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) (Kim et Park, 2016) (Figure 14) est un flavonol antioxydant appartenant au groupe des flavonoïdes et généralement présent sous forme de glycoside (Salehi et al., 2020).

Les effets antioxydants de la quercétine jouent un rôle important dans la prévention et le traitement de nombreux cancers (Boots et al., 2008) grâce à sa haute solubilité et de sa biodisponibilité (Xie et al., 2019). Plusieurs études, *in vitro* et *in vivo* ont décrit un effet synergique lorsqu'elle était co-administrée avec d'autres traitements contre le cancer (Wang et al., 2012). Elle présente un effet antioxydant via le piégeage des radicaux libres (Chen, 2010) et l'inhibition de la peroxydation lipidique (Delbès et al., 2010; Vanhees et al., 2013). Elle diminue aussi l'expression de l'iNOS, ce qui conduit par la suite à la réduction de la production de NO (Romero et al., 2017).

Elle inhibe la NADPH oxydase et la xanthine oxydase, diminue l'activité de la COX-2 et de la LOX et régule l'activité des cascades de signalisation intracellulaires impliquées dans les réactions inflammatoires (Li et al., 2016). De plus, elle entraîne la réduction de l'expression du gène *IkB $\alpha$*  (*Inhibitor of kB alpha*), qui est associée à la diminution de l'activité transcriptionnelle de NF- $\kappa$ B et la diminution des taux d'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  dans le sang (Chekalina, 2016). La quercétine induit la synthèse du GSH (Kobori et al., 2015), augmente l'expression de la SOD et de la CAT et réduit le niveau du MDA cellulaire (Akkoyun et al., 2016).

La quercétine réduit la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité, l'urotoxicité et la génotoxicité induites par le cyclophosphamide (Sekeroğlu et al., 2011; Şengül et al., 2017).

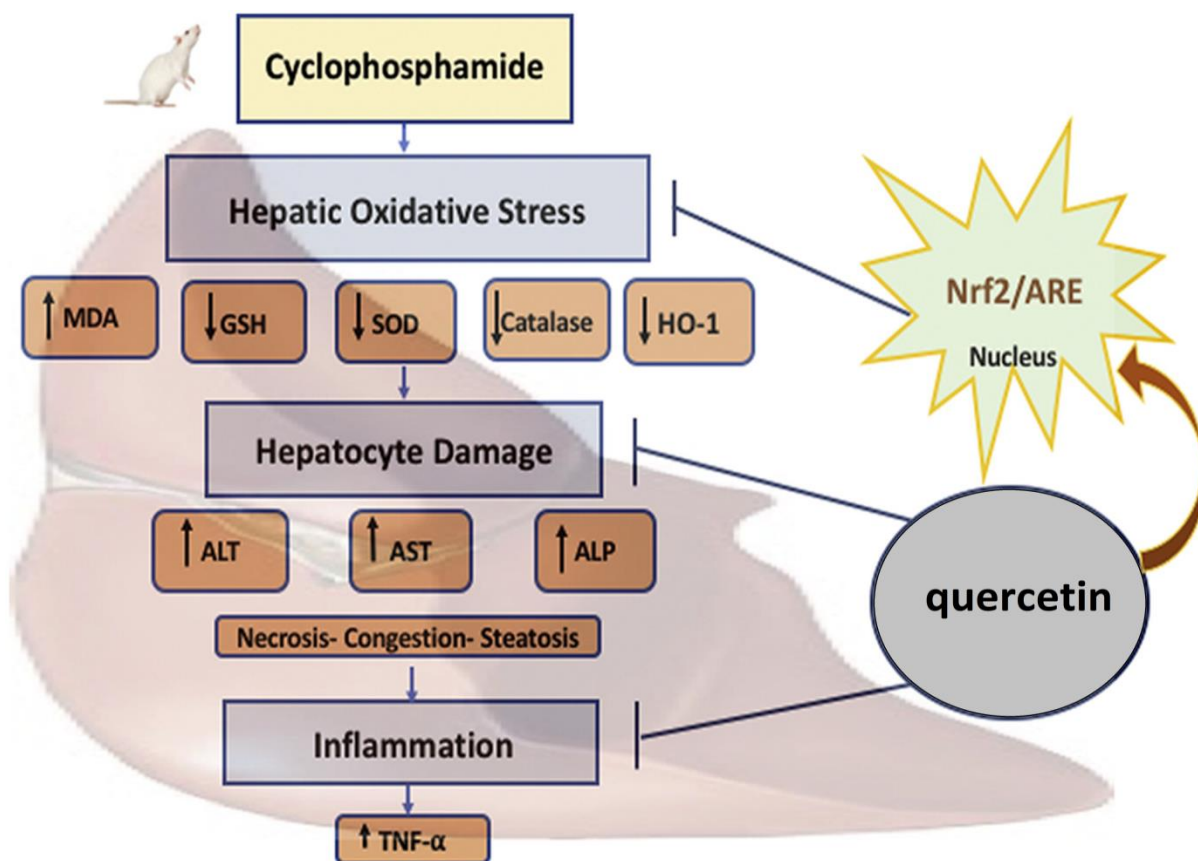
Aydın a étudié les effets protecteurs de la quercétine contre la cardiotoxicité et l'urotoxicité induites par le cyclophosphamide. Les souris recevant 50 mg/ kg/ j de quercétine par voie

orale pendant 10 jours présentent des augmentations significatives des activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPx et GST et des taux du GSH cytosolique dans ces tissus (Aydin, 2011).

Les effets protecteurs possibles de la quercétine contre la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide chez la souris ont été évalués par Sekeroğlu et al. La quercétine a été administrée aux souris par voie orale à une dose de 50 mg/ kg/ j pendant 7 jours. Les souris ont reçu du cyclophosphamide (40 mg/ kg/ *i.p.*) aux jours 8 et 9 de l'expérience. L'administration de la quercétine induit une augmentation significative des activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPx et GST, des taux du GSH et de l'index mitotique par rapport aux souris traitées avec du cyclophosphamide seul. Des niveaux totaux de nitrate/ nitrite plus élevés ont été aussi observés dans le tissu myocardique des souris traitées avec la quercétine. De plus, le prétraitement avec la quercétine réduit significativement les aberrations chromosomiques et les cellules aberrantes par rapport au cyclophosphamide seul (Sekeroğlu et al., 2011).

Kocahan et al. Ont montré que l'administration de la quercétine à une dose de 10 mg/ kg/ j à des rats femelles *Wistar* réduit les dommages oxydants induits par l'administration du cyclophosphamide au niveau du foie et des reins en diminuant l'accumulation du MDA et en augmentant l'activité enzymatique de l'enzyme antioxydante GPx au niveau de ces tissus (Kocahan et al., 2017).

L'administration journalière de la quercétine pendant 10 jours à une dose de 50 mg/ kg/ j par voie orale à des rats mâles *Wistar* induit un effet cytoprotecteur contre l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide injecté par voie *i.p.* au 5<sup>ème</sup> jour de traitement à une dose de 200 mg/ kg. Elle diminue la vacuolisation des hépatocytes, la congestion et améliore l'architecture générale du foie. Elle entraîne une augmentation significative des taux du GSH hépatique, de l'activité de la SOD, de la CAT ainsi qu'une diminution des taux des transaminases sériques ALT et AST et de l'ALP, des taux du MDA et du TNF- $\alpha$ . La quercétine neutralise aussi l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide à travers l'activation de la voie de signalisation Nrf2/ HO<sup>-1</sup> (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/ heme oxygenase-1*), l'un des systèmes importants de défense contre le stress oxydant (Figure 10) (Sherif, 2018a).



**Fig.10 Mécanisme d'action proposé de la quercétine impliqué dans l'atténuation des lésions hépatiques induites par le cyclophosphamide** (Sherif, 2018a). La quercétine active Nrf2 ce qui entraîne l'inhibition du stress oxydant par l'augmentation des activités antioxydantes et la diminution de la production des ROS. Elle inhibe aussi l'inflammation en diminuant la production du TNF- $\alpha$ .

La quercétine entraîne aussi un rétablissement de l'équilibre entre le statut pro-oxydant/antioxydant en diminuant le contenu de la vessie en MDA et en NO et en augmentant les niveaux antioxydants en SOD. Les cytokines pro- et anti-inflammatoires ont été déterminées par le test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Les résultats montraient une diminution significative des taux des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-6 et une augmentation significative de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. L'expression de COX-2 dans la vessie a également diminué (Sherif, 2018b).

Le caractère antioxydant de la quercétine est associé à sa structure chimique, en particulier à la présence et à la localisation des substitutions hydroxyle (-OH) et du cycle B de type catéchol (Wang et al., 2006). Les propriétés structurales d'une puissante capacité antioxydante

sont dues à la présence d'un groupe ortho-dihydroxy ou catéchol dans le cycle B, d'une double liaison 2,3 et d'une substitution hydroxyle en positions 3 et 5 (Bors et al., 1990).

La quercétine confère une protection antioxydante aux cellules par des mécanismes à la fois directs (Rice-Evans et al., 1996) et indirects (Messer et al., 2015). Alors que les mécanismes directs sont liés à la participation de la quercétine dans les réactions redox qui piègent directement les radicaux libres, les mécanismes indirects exercent leur activité en surexprimant les protéines antioxydantes (Di Meo et al., 2013). Il est bien admis que le facteur de transcription nucléaire Nrf2 induit l'expression des gènes codant pour des enzymes antioxydantes. Dans le cytoplasme, Nrf2 est généralement lié à son inhibiteur appelé Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), qui sert d'adaptateur pour la dégradation de Nrf2. De nombreuses études montrent que la voie de signalisation Keap1/ Nrf2 joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre de l'homéostasie redox cellulaire. Ji et al. ont observé la contribution de la quercétine contre l'hépatotoxicité par la voie de signalisation Keap1/ Nrf2. Ces auteurs suggèrent, sur la base de leurs calculs d'amarrage moléculaire, que la quercétine et ses métabolites peuvent interagir avec Keap1 et occuper le site de liaison de Nrf2 dans la protéine Keap1, facilitant ainsi la dissociation de Keap1 et Nrf2, induisant finalement l'activation transcriptionnelle de Nrf2 (Ji et al., 2015).

La diosmine (diosmétine 7-O-rutinoside) (Figure 14) est une flavone naturelle (Imam et al., 2015) possédant un large éventail de propriétés biologiques confirmées par de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. Elle agit comme un antioxydant, anti-inflammatoire et anti-mutagène (Silambarasan et Raja, 2012; Shalkami et al., 2018).

Germoush a étudié l'effet protecteur de la diosmine contre l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide. Les rats recevant 50 et 100 mg/ kg de diosmine par voie orale une semaine avant l'injection de cyclophosphamide présentent une neutralisation et inhibition du stress oxydant, de l'inflammation et de l'apoptose. Il a montré une amélioration de la structure du tissu hépatique, une diminution significative des activités enzymatiques, des marqueurs hépatiques, de la peroxydation lipidique et des niveaux de NO. De plus, Le taux de GSH et les activités enzymatiques des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPx ont été considérablement augmentées (Germoush, 2016).

Cette diosmine entraîne aussi une réduction de l'expression génique et les taux protéiques des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ . Elle entraîne une diminution des taux protéiques de Bax et une élévation des taux de Bcl-2 évaluées par immunohistochimie ainsi

qu'une diminution de l'expression des ARNm de Bax et une surexpression de Bcl-2 évaluées par RT-qPCR. Selon les auteurs, l'inhibition de l'apoptose pourrait être due à l'inhibition de l'inflammation et de la production des cytokines pro-inflammatoires. En effet, en se liant à leurs récepteurs, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  peuvent activer la cascade de caspases pro-apoptotiques, entraînant l'apoptose. Egalement, La signalisation de la mort médiée par TNF- $\alpha$  induit une oligomérisation de Bax en un complexe protéique de masse moléculaire élevée dans les membranes mitochondriales. La formation du complexe Bax est associée à la libération du cytochrome c, qui propage la signalisation de la mort en agissant comme un cofacteur pour l'activation de la caspase-9 (Sundararajan et al., 2001). La diosmine par son inhibition de la production de TNF- $\alpha$ , permet de réduire l'apoptose par la restauration des protéines Bax et par conséquent Bcl-2.

L'ester phénéthylique de l'acide caféique CAPE (2-phenylethyl (2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylate) (Figure 14), est un ester d'acide caféique et d'alcool phénéthylique (Kart et al., 2010), l'un des composants biologiquement actifs de la propolis (Grémy et al., 2006). Ce composé a été utilisé pour prévenir la détérioration basée sur le stress oxydant dans les cellules, les tissus et les organes (Akyol et al., 2015a; Akyol et al., 2015b). Il a des effets anti-inflammatoires, antiprolifératifs, antitumoraux, immunomodulateurs (Akyol et al., 2013) et hépatoprotecteurs (Kart et al., 2010).

Le CAPE est l'un des agents antioxydants les plus puissants de la propolis ayant une activité d'élimination des radicaux libres (Akyol et al., 2016) et son rôle dans la réduction de la toxicité induite par la chimiothérapie anticancéreuse de plusieurs médicaments a été souligné dans plusieurs études (Murtaza et al., 2014). Il a été démontré que le CAPE bloque complètement la production des ROS (Sud'Ina et al., 1993). En effet, il a un effet régulateur des activités enzymatiques antioxydantes telles que la CAT, la SOD et la GPx (Akyol et al., 2014; Uysal et al., 2015). Il inhibe aussi la peroxydation lipidique et réduit les dommages hépatiques (Ates et al., 2006; Bhadauria et al., 2007).

C'est un puissant inhibiteur de l'activation du NF- $\kappa$ B (Wang et al., 2010; Shvarzbejn et Huleihel, 2011) et cette inhibition peut entraîner une expression réduite de COX-2, dont le gène est régulé par NF- $\kappa$ B (Maffia et al., 2002) et une puissante inhibition du NO en bloquant l'activation de l'iNOS (Nagaoka et al., 2003).

L'injection du CAPE (10  $\mu$ mol/ kg/ *i.p.*) 20 min, 24 h et 48 h avant l'injection intrapéritonéale de 100 mg/ kg de cyclophosphamide révèle la capacité du CAPE dans l'amélioration partielle

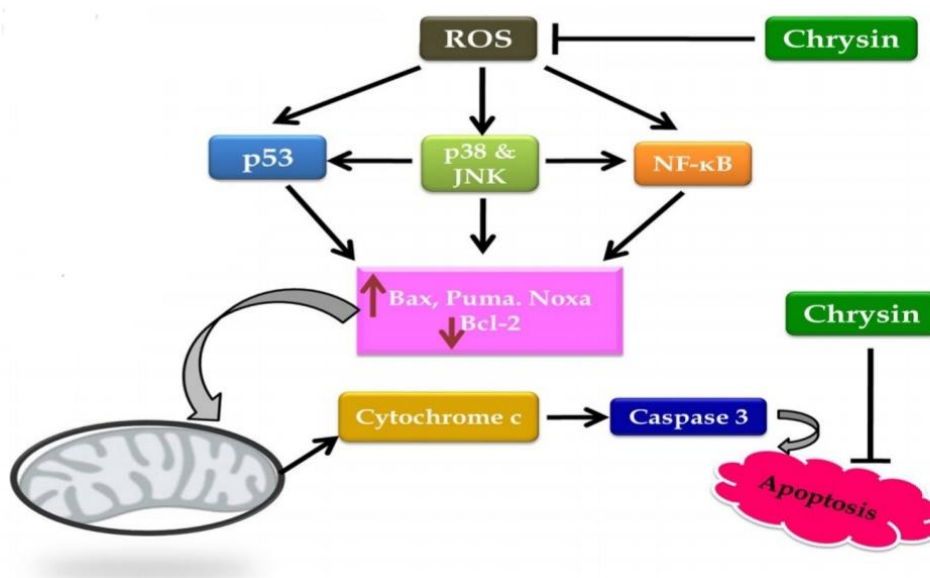
de la structure rénale en réduisant l'œdème, l'inflammation et d'ulcération muqueuse. En relation avec les reins, il réduit les niveaux du MDA dans la vessie et diminue significativement les activités enzymatiques de la CAT et de la SOD. Le CAPE entraîne également une diminution significative des niveaux de NO (Uysal et al., 2015).

La chryisine (5,7-dihydroxyflavone) (figure 14) est une flavone naturelle qui a une grande importance médicale (Eldutar et al., 2017; Kandemir et al., 2017a). Elle a un fort pouvoir d'élimination des radicaux libres en raison des groupements hydroxyles en cinquième et septième positions (Mantawy et al., 2014). Elle a aussi des propriétés anti-inflammatoires (Kandemir et al., 2017a) et anti-apoptotiques (Eldutar et al., 2017).

Le prétraitement des rats *Wistar* mâles adultes par la chryisine à des doses de 25 et 50 mg/ kg de poids corporel pendant 7 jours régule significativement les activités enzymatiques de l'anhydrase carbonique, de l'aldose réductase, de la paraoxonase-1, de l' $\alpha$ -glycosidase, de l'acétylcholinestérase et l'activités enzymatique de la butyrylcholinestérase chez les rats traités au cyclophosphamide (200 mg/ kg/ *i.p.*) tout en diminuant les radicaux libres réactifs de l'oxygène au niveau du foie, des reins et du cœur (Taslimi et al., 2019).

La chryisine exerce un effet protecteur contre l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par le cyclophosphamide chez les rats *Wistar* mâles. Le prétraitement de ces rats avec la chryisine par voie orale à des doses de 25 et 50 mg/ kg de poids corporel pendant 7 jours avant l'administration du cyclophosphamide (200 mg/ kg de poids corporel par voie *i.p.*) entraîne une amélioration des tissus hépatiques observée par l'étude histologique, caractérisée par une diminution de la nécrose, de la coagulation, de la dégénérescence hydropique et de stéatose dans les hépatocytes de la région acineuse et d'hyperémie dans les sinusoides et les vaisseaux. Une nécrose légère et dégénérescence hydropique modérée dans l'épithélium tubulaire rénal, hyperémie dans les vaisseaux interstitiels ont été observés dans le tissu rénale. Elle diminue des taux de l'ALT, de l'ALP, de l'AST, de l'urée, de la créatinine et du MDA et améliore les activités des enzymes antioxydantes telles que la SOD, la CAT et la GPx ainsi que les taux du GSH. De plus, elle inhibe de façon significative l'activation du NF- $\kappa$ B, d'IL-6, du TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$ , de la COX-2 et de l'iNOS évaluées par le test ELISA. L'étude par immunohistochimie a montré que le traitement avec la chryisine réduit l'expression de Bax tout en augmentant l'expression de Bcl-2 ce qui suggère que la chryisine inhibe l'apoptose des cellules hépatiques et rénales via la voie mitochondriale (Temel et al., 2020).

Mantawy et al. ont réalisé une étude pour déterminer le pouvoir de prévention de la chryisine contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine, un autre anticancéreux ayant une cardiotoxicité au même mécanisme que celle induite par le cyclophosphamide. Ils ont montré que le prétraitement des rats mâles *Wistar* albinos par la chryisine à des doses de 25 et 50 mg/kg par voie orale pendant 12 jours a considérablement atténué les lésions oxydatives induites par la doxorubicine. La chryisine provoque une augmentation de l'accumulation de la CAT, de la SOD, du GSH et de Bcl-2 et une diminution de la peroxydation lipidique caractérisée par la diminution des taux du MDA. En outre, les expressions du NF- $\kappa$ B, de l'iNOS et de la COX-2 et les niveaux du TNF- $\alpha$ , de Bax et du cytochrome c ont été significativement inhibés dans les tissus cardiaques (Mantawy, 2014). (Figure 11)



**Fig.11 Mécanisme d'action proposé de la chryisine pour atténuer les lésions hépatiques** (Mantawy et al., 2014). La chryisine protège le cœur contre le stress oxydant via la restauration des mécanismes de défense cellulaire. Elle inhibe la mort cellulaire apoptotique mitochondriale en inhibant les voies de signalisation p53, p38-MAPK, JNK et NF- $\kappa$ B. Et en augmentant la voie de signalisation VEGF / PI3K / Akt et a ainsi favorisé la survie des cardiomyocytes.

Il a été montré par une étude *in silico* que la chryisine peut moduler le TNF- $\alpha$  en réduisant la génération de TNF- $\alpha$  soluble. Le TNF- $\alpha$  est synthétisé en tant que précurseur ancré dans la membrane et la forme soluble du TNF- $\alpha$  est libérée dans l'espace extracellulaire par protéolyse limitée par l'endopeptidase TACE (*Tumor Necrosis factor alpha-Converting Enzyme*) (Hermenean et al., 2017). TACE est une peptidase multi-domaine constituée d'une région extracellulaire, d'une hélice transmembranaire et d'une queue C-terminale



intracellulaire. La région extracellulaire de TACE comprend un pro-domaine N-terminal, un domaine catalytique de 259 résidus d'acides aminés et un domaine riche en cystéine de type désintégrine. Le domaine catalytique de TACE reconnaît le site de clivage pro-TNF- $\alpha$  (Ala76-Val77) pour générer du TNF- $\alpha$ . L'amarrage moléculaire de la chryisine a révélé que la chryisine se lie favorablement au site actif de TACE (Hermenean et al., 2017) inhibant ainsi le clivage et la libération du TNF- $\alpha$  et par conséquent les voies activées par ce TNF- $\alpha$  comme la voie inflammatoire du NF- $\kappa$ B et l'apoptose.

La rutine (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rhamnoglucoside) (Figure 14) est un flavonoïde de type flavonol très répandu dans le règne végétal (Al-Dhabi et al., 2015). Elle fait partie des bioflavonoïdes aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antiallergiques, antivirales et anticancéreuses (Khan et al., 2012).

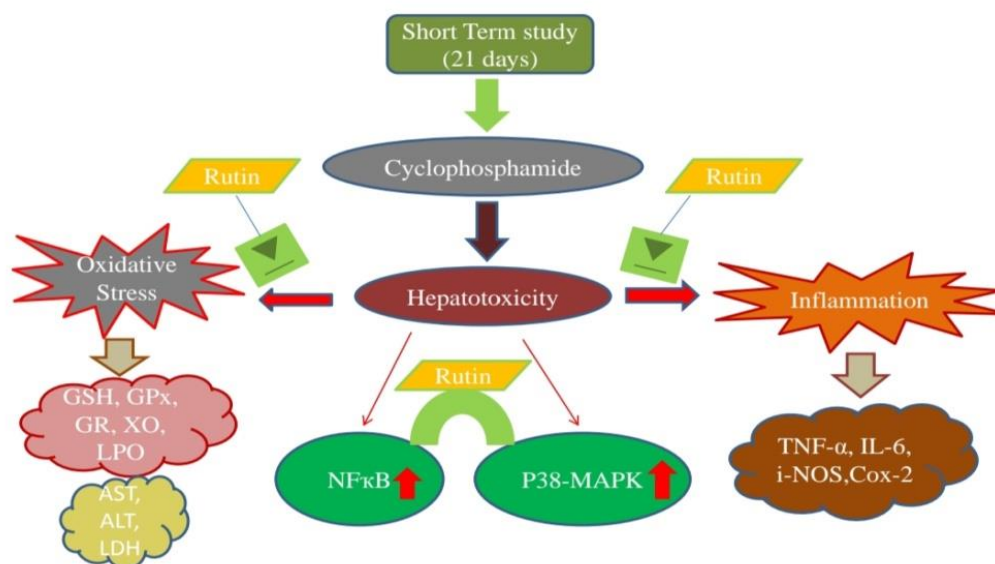
En raison de ses propriétés antioxydantes, la rutine peut réduire le stress oxydant dans presque toutes les études *in vitro* et *in vivo*. En témoignent la réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène, l'activité de la NADPH oxydase et des produits oxydants tels que TBARS et le MDA, ainsi que l'augmentation du statut antioxydant tel que l'activité de la SOD, la GPx, la CAT et les taux du GSH. La rutine possède également des propriétés anti-inflammatoires (Enogieru et al., 2018) et entraîne une atténuation des niveaux de TNF- $\alpha$  et IL-6 dans la zone d'inflammation cardiaque (Xianchu et al., 2018).

La rutine exerce une protection contre la toxicité induite par le cyclophosphamide en inhibant le stress oxydant par l'empêchement de l'épuisement du GSH (Khan et al., 2009).

Elle peut piéger les radicaux superoxydes et empêcher la peroxydation lipidique (Nafees et al., 2015). Le prétraitement des rats *Wistar* à la rutine (50 et 100 mg/ kg/ *per os*) empêche la peroxydation lipidique induite par le cyclophosphamide (150 mg/ kg/ *i.p.*) et régule positivement les activités enzymatiques antioxydantes. La rutine réduit les niveaux des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 évalués par le test ELISA et l'expression de p38-MAPK, de NF $\kappa$ B, d'iNOS et de la COX-2 évaluée par immunohistochimie au niveau du tissu hépatique (Nafees et al., 2015) (Figure 12). Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 sont bien connues pour participer à la stimulation de l'iNOS et de la COX-2 (Medzhitov et Horng, 2009). Selon Nafees et al. L'inhibition de ces deux enzymes pourrait être l'effet de l'inactivation de TNF- $\alpha$  et l'IL-6 par la rutine. Les cytokines pro-inflammatoires stimulent également et activent, ainsi que les

ROS, la voie de signalisation p38-MAPK. L'inhibition de la production de ces cytokines et le piégeage des ROS par la rutine conduit à l'inhibition de cette voie (Nafees et al., 2015).

Ganeshpurkar et Saluja ont révélé par les études d'amarrage moléculaire l'excellente interaction de la rutine avec TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-6 et des NO ce qui peut expliquer en partie ces résultats obtenues (Ganeshpurkar et Saluja, 2018).



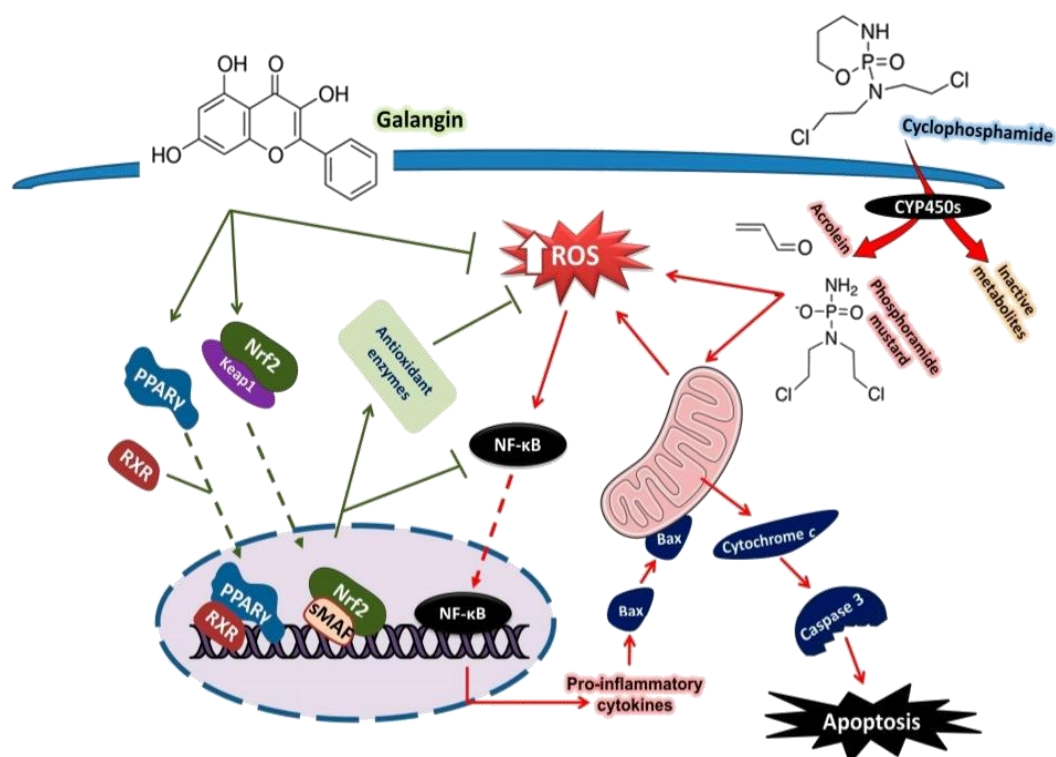
**Fig.12 Effets protecteurs de la rutine contre l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide** (Nafees et al., 2015). La rutine inhibe le stress oxydant et l'inflammation en augmentant les activités des enzymes antioxydantes GPx et GR et les taux du GSH et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 et par conséquent les voies de signalisation NF- $\kappa$ B et p38-MAPK.

La galangine (3,5,7-trihydroxyflavone) (Figure 14) est un flavonoïde qui possède des propriétés thérapeutiques prometteuses (Mak et al., 2018) grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes par le biais de diverses voies de signalisation (Hewage et al., 2017).

La galangine possède un fort effet hépatoprotecteur contre la toxicité induite par le cyclophosphamide. Les rats recevant 15, 30 et 60 mg/ kg/ j de galangine pendant 15 jours montraient une réduction du taux des transaminases ALT et AST, de l'ALP et de la LDH. Cette galangine entraîne aussi une diminution des espèces réactives de l'oxygène, des taux du MDA et du NO, une augmentation des taux du GSH et de l'activité de la SOD, la CAT et la GPx. Elle entraîne une diminution de la phosphorylation et de l'expression de NF- $\kappa$ B, de

l'IL-1 $\beta$ , de l'iNOS et de la COX-2. Elle atténue l'apoptose des cellules hépatiques induite par le cyclophosphamide, entraînant une diminution dose-dépendante de l'expression de l'ARNm de la caspase-3, de l'ARNm de Bax couplée à une augmentation significative de l'expression de Bcl-2 (Aladaileh et al., 2019).

Ces auteurs ont montré que cet effet est médié à travers l'activation de la signalisation Nrf-2. En effet, la signalisation Nrf2 est considérée comme la voie redox la plus sensible liée aux lésions oxydatives et au NF- $\kappa$ B, un maître régulateur des médiateurs pro-inflammatoires. Les deux sont des facteurs sensibles à l'oxydoréduction où le NF- $\kappa$ B est activé dans des conditions de stress oxydant et le manque de Nrf2 entraîne une augmentation du stress oxydant et nitrosant et par la suite une amplification de la production et de la libération de cytokines (Pan et al., 2012) tandis que la régulation positive de Nrf2 entraîne une diminution des réponses oxydatives et inflammatoires lors des lésions hépatiques et rénales (Abd El-Twab et al., 2019; Mahmoud et al., 2019), comme c'est le cas du traitement à la galangine.



**Fig.13 Effet protecteur de la galangine contre l'hépatotoxicité du cyclophosphamide** (Aladaileh et al., 2019). La galangine active la voie de signalisation Nrf2 / HO-1 et PPAR $\gamma$ . Elle augmente l'activité des enzymes antioxydantes et inhibe l'inflammation, la production des ROS et l'apoptose chez les rats traités par le cyclophosphamide.

La naringine (4',5,7-trihydroxyflavanone 7-rhamnoglucoside) (Figure 14) est un bioflavonoïde naturel de la propolis qui a de nombreuses propriétés médicinales et pharmacologiques (Caglayan, 2019). Elle possède des activités anticancéreuses, cardioprotectrices, hépatoprotectrices et néphroprotectrices (Kim et al., 2016; Jagetia et Lalrinengi 2017; Kandemir et al., 2017b).

Chez les rats *Wistar* mâles, le prétraitement avec de la naringine aux doses de 50 et 100 mg/kg/j pendant 7 jours diminue de manière significative les taux de l'AST, de l'ALT et de l'ALP dans le tissu hépatique et les taux sériques de l'urée et de la créatinine rénale. Ceci est accompagné d'une augmentation significative des activités hépatiques et rénales de la superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion peroxydase, d'une augmentation des taux du GSH dans le tissu rénal et d'une diminution des taux du MDA dans le tissu hépatique (Caglayan et al., 2018).

La naringine entraîne aussi une diminution significative des taux hépatiques et rénaux des biomarqueurs de l'inflammation NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , Il-1 $\beta$ , Il-6, de l'activité de l'iNOS et de COX-2 et une inhibition de l'autophagie et de l'apoptose hépatiques et rénales induites par le cyclophosphamide grâce à la diminution de l'expression des LC3B et de la caspase-3.

La naringine protège l'ADN contre les dommages induits par le traitement par le cyclophosphamide. L'analyse immunohistochimique montre une diminution marquée de l'expression de 8-OHdG dans les tissus hépatiques et rénaux, un nucléoside d'ADN, oxydé par les ROS, ce qui révèle la diminution des ROS générés par le cyclophosphamide (Caglayan et al., 2018).

Kwatra et al. ont réalisé une étude pour évaluer le potentiel cardioprotecteur de la naringine contre la toxicité cardiaque aiguë induite par la doxorubicine, un anticancéreux induisant le stress oxydant au niveau des cellules cardiaques comme le cyclophosphamide chez des rats mâles *Wistar* qui ont reçus des doses de 50 et 100 mg/kg de naringine par voie *i.p.* pendant 14 jours. Ils ont montré une diminution significative des niveaux du MDA et du GSH et une augmentation significative des activités de la SOD, de la CAT et des activités des complexes mitochondriaux I, II, III et IV (Kwatra et al., 2016).

La cisplatine est un anticancéreux qui induit une toxicité cardiaque caractérisée également par une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation. Gelen et Şengül ont montré que l'administration de la naringine à des rats mâles *Sprague-Dawley* réduit les dommages

oxydatifs et inflammatoires au niveau du cœur résultants de l'administration de la cisplatine. La naringine entraîne une augmentation des niveaux du GSH et de l'activité de la SOD. De plus, elle provoque une amélioration significative des niveaux des cytokines TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$  et IL-6 dans les homogénats cardiaques des rats. La naringine empêche considérablement l'augmentation des taux de NO, l'activité de l'iNOS et l'activité de la caspase-3 (Gelen et Şengül., 2020).

L'acide cinnamique (Acide 3-phényl-2-propénoïque) (Ishrak et al., 2011) (Figure 14) réduit la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide. Il diminue les niveaux de la peroxydation lipidique et augmente les activités de la SOD, de la CAT et de la GST stimulant ainsi le système antioxydant dans le foie (Patra et al., 2012).

Chez les souris albinos traitées par le cyclophosphamide recevant un pré-traitement et un post-traitement par l'acide cinnamique pur 2,8 ; 5 et 6 mg/ kg, Ishrak et al. Ont montré que ces traitement diminuent l'activité de trois enzymes hépatiques l'ALT, l'AST et l'ALP d'une manière dose dépendante (Ishrak et al., 2011).

La pinocembrine (5,7-dihydroxyflavanone) (Figure 14) est un flavonoïde naturel qui a été identifié dans le miel et la propolis (Massaro et al., 2014). La pinocembrine présente une variété d'activités pharmacologiques. Ce composé peut inhiber l'expression des facteurs pro-inflammatoires en inhibant les voies de signalisation MAPK, PI3K/Akt et du facteur nucléaire kappa-B NF- $\kappa$ B, exerçant ainsi une action anti-inflammatoire. Elle peut réguler l'expression et l'activité de la SOD, les taux du MDA et diminue les ROS (Shen et al., 2019).

Chez les rats qui ont reçu 20 mg/ kg de pinocembrine par voie orale 3 fois/semaine pendant 6 semaines consécutives, Said et al. Ont trouvé que la pinocembrine a restauré de manière significative les transaminases hépatiques et a induit une élévation de l'activité de l'enzyme SOD et des taux du GSH et une diminution de la peroxydation lipidique à travers la réduction des taux du MDA. Elle a aussi un effet anti-inflammatoire en inhibant l'activation de NF- $\kappa$ B via l'inhibition du TNF- $\alpha$  (Said et al., 2018). En plus de l'inhibition du NF- $\kappa$ B, l'inhibition du TNF- $\alpha$  conduit à l'inhibition des caspases, et des différentes MAPK comme la p38-MAPK (Sabio et Davis, 2014).

L'acide férulique (acide 3-méthoxy-4-hydroxycinnamique) (Figure 14) est un acide hydroxycinnamique (Yildiztugay et al., 2019). C'est l'un des composés phénoliques présents dans la propolis algérienne (Segueni et al., 2010) aux propriétés bénéfiques divergentes,

notamment anti-oxydantes (Yildiztugay et al., 2019), anti-inflammatoires, anti-diabétiques (Narasimhan et al., 2015), hépatoprotectrices (Yuan et al., 2016) et cardioprotectrices (Song et al., 2016).

Song et al. Ont montré que l'injection intra-gastrique de l'acide férulique 50 et 100 mg/ kg pendant 7 jours consécutifs chez les souris mâles ICR ayant reçu une injection de cyclophosphamide entraîne une amélioration histologique des tissus cardiaques et diminue significativement les taux sériques d'ALT, d'AST, de la CK, de la LDH. Il inhibe l'inflammation au niveau du tissu cardiaque en diminuant la production de l'IL-6, d'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  et entraînant une inhibition des phosphorylations de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B ce qui conduit à une inhibition de la production de COX-2 ainsi que des voies de signalisation associées comme la voie des MAPK (Song et al., 2016).

L'acide gallique est un acide phénolique abondamment présent dans la propolis algérienne (Segueni et al., 2010) qui possède plusieurs activités pharmacologiques, notamment des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimutagènes, cardioprotectrices, hépatoprotectrices, néphroprotectrices et anticancéreuses (Kim et al., 2002; Sevgi et al., 2015).

Le traitement des rats par l'acide gallique à 60 et 120 mg/ kg de poids corporel par voie orale pendant 14 jours respectivement protège leur foie contre la toxicité induite par l'injection d'une dose de cyclophosphamide (200 mg/ kg). L'acide gallique améliore le système de défense antioxydant comme indiqué par une élévation significative des niveaux du GSH, de l'activité de la CAT et de l'activité de la GST et la diminution des niveaux d'AST et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Oyagbemi et al., 2016b).

Visant à étudier l'activité de piégeage des radicaux libres et l'activité anti-inflammatoire de l'acide gallique contre la cardiotoxicité et la néphrotoxicité induites par le cyclophosphamide chez les rats, Ogunsanwo et al. Ont montré que le traitement par l'acide gallique (60 mg/ kg et 120 mg/ kg) restaure les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, améliore le système de défense antioxydant et atténue également l'effet cardiotoxique et néphrotoxique du cyclophosphamide. La co-administration de l'acide gallique avec le cyclophosphamide (200 mg/ kg/ *i.p.*) augmente de manière significative les activités et la teneur rénale en SOD, CAT, GST, GPx et GSH. L'acide gallique entraîne une réduction significative des teneurs en marqueurs du stress oxydant cardiaque et rénal, le MDA et le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> jusqu'à atteindre des

valeurs près de la normale. Il provoque aussi une diminution de la teneur en NO cardiaque et de l'activité MPO (*Myeloperoxydase*) dans le sérum des rats (Ogunsanwo et al., 2017).

L'hespéridine (3,5,7-trihydroxyflavanone-7-rhamnoglucoside) (Figure 14), un glycoside de flavanone, est un composé phénolique naturel avec un large éventail d'effets biologiques (Hajjalyani et al., 2019). Des études précliniques et des essais cliniques ont démontré les effets thérapeutiques de l'hespéridine et de son aglycone hespérétine dans diverses maladies, telles que les troubles neurologiques, les maladies cardiovasculaires et autres, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et hypolipidémiantes (Li et al., 2017).

L'effet protecteur de l'hespéridine contre la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide a été examiné par Shrivastava et al. Ils ont montré que l'administration de l'hespéridine (100 mg/ kg de poids corporel) chez des rats par voie orale pendant 7 jours provoque une diminution importante des dommages oxydatifs cardiaques. Elle entraîne une amélioration des niveaux de CPK, d'ALT, d'AST, de LDH et une diminution des niveaux du MDA. Ainsi, elle lutte contre les dommages provoqués par les radicaux libres myocardiques induits par le cyclophosphamide (Shrivastava et al., 2013).

Mahmoud a réalisé une étude *in vivo* pour évaluer les effets protecteurs de l'hespéridine contre l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide. Il a montré que le prétraitement des rats mâles *Wistar* albinos par l'hespéridine à des doses de 25 et 50 mg/ kg par voie orale pendant 11 jours consécutifs atténue les lésions hépatique induites par le cyclophosphamide. L'hespéridine entraîne une augmentation des activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPx.

En outre, elle entraîne une surexpression hépatique du récepteur PPAR $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) et provoque une diminution de l'expression de l'ARNm du NF- $\kappa$ B et d'iNOS de manière dose-dépendante (Mahmoud, 2014).

L'hespéridine est principalement métabolisée en hespérétine-7-O- $\beta$ -D-glucuronide (H7-OG) et en hespérétine-3'-O- $\beta$ -D-glucuronide (H3'-OG), qui présentent une activité agoniste partielle envers le récepteur PPAR $\gamma$  (Gamo et al., 2014). Wen et al. ont montré que les agonistes de PPAR $\gamma$  réduisent la production des médiateurs inflammatoires en réponse à des signaux pro-inflammatoires tels que ceux médiés par le TNF- $\alpha$ , qui active le facteur de transcription NF-Kb (Wen et al., 2010).

Dans une étude expérimentale réalisée par Fouad et al. Le prétraitement par l'hespéridine chez des souris à des doses de 100 et 200 mg/ kg/ j par voie orale pendant 10 jours atténue la néphrotoxicité induite par le cyclophosphamide. Elle réduit de manière significative la créatinine sérique et la cystatine C.

En outre, l'hespéridine empêche de manière significative le stress oxydant et nitrosant, l'inflammation et l'apoptose induits par le cyclophosphamide dans les tissus rénaux par la réduction des taux du MDA, de NO, du TNF- $\alpha$  et l'augmentation de l'IL-10. Elle inhibe l'expression de Bax et de la caspase-3 et entraîne la surexpression Bcl-2 anti-apoptotique (Fouad et al., 2019).

Les terpènes sont composés d'unités isoprène (C5), qui est la base de leur classification. Ils peuvent avoir plusieurs fonctionnalités chimiques différentes, y compris l'alcool (comme le géraniol et le carvéol), phénol (tels que le thymol et le carvacrol), cétone (comme le carvone), groupes éther (comme l'eucalyptol), hydrocarbures (comme le pinène et le phellandrène), ... (Guimarães et al., 2019).

Ils peuvent avoir diverses activités biologiques, telles que les activités antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires, antifongiques, antiplaquettaires, anticancéreuses et antihypertensives (Aminimoghadamfarouj et Nematollahi, 2017b).

Le carvacrol (2-méthyl-5- (1-méthyléthyl) phénol) (Figure 14) est un monoterpène phénolique (Nostro et al., 2011) présent dans plusieurs types de propolis y compris la propolis algérienne (Segueni et al., 2010).

Les effets protecteurs possibles du carvacrol contre la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide ont été examinés par Cetik et al. Ils ont montré que l'administration de carvacrol (5 et 10 mg/ kg) aux rats *Sprague Dawley* albinos provoque une diminution importante de la toxicité cardiaque qui est liée au stress oxydant et nitrosant. Une réduction de l'inflammation observée par l'étude histologique et des taux de l'ALT, AST, LDH et du MDA et une augmentation des niveaux du GSH et de capacité antioxydante totale ont été enregistrés (Cetik et al., 2015)..

Le géraniol (3,7-diméthyl-octa-trans-2,6-dien-1-ol) (Chen et Viljoen, 2010) (Figure 14) est un alcool monoterpénoïde acyclique qui possède plusieurs effets biologiques comme l'effet antioxydant, anti-inflammatoire et anticancéreux (Mohammed et al., 2020). Le prétraitement des rats *Sprague-Dawley* avec du géraniol (200 mg/ kg/ *p.o.*) une heure avant



l'administration du cyclophosphamide entraîne une diminution des taux de ALT, ASP et PAL. De plus, les aberrations histopathologiques du tissu hépatique chez les rats traités par le cyclophosphamide ont été considérablement améliorées chez les rats traités par le géraniole. Le géraniole a nettement diminué l'inflammation induite par le cyclophosphamide en diminuant l'accumulation protéique du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, de l'iNOS et de la COX-2, ainsi que les niveaux des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ . Le traitement par le géraniole induit l'inhibition de l'activation de p38-MAPK et JNK et une diminution de l'expression de la protéine PPAR- $\gamma$  (Mohammed et al., 2020).

Sur l'ensemble de toutes ces études réalisées sur l'effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre la toxicité induite par le cyclophosphamide, aucune d'entre elles n'a montré la présence d'une toxicité de ces molécules.

En plus de la multitude d'études réalisées *in vivo* sur les effets des molécules bioactives, leurs effets sur la santé humaine pour la prévention de plusieurs troubles allant du cancer au syndrome métabolique, le diabète, les maladies hépatiques non alcooliques, maladie coronarienne et les maladies parodontales ont été rapportés (Potì et al., 2019). Des études cliniques ont déjà été réalisées sur certaines molécules et ont montré des résultats très satisfaisants. Par exemple, des preuves épidémiologiques suggèrent que la quercétine peut être administrée aux personnes atteintes de maladies pulmonaires obstructives chroniques à des doses de 500, 1000 ou 2000 mg/ jour pendant une semaine (Han et al., 2020). Elles ont montré que les sujets atteints ont toléré en toute sécurité jusqu'à 2000 mg/ jour de quercétine grâce à l'évaluation du panel métabolique complet, la fonction pulmonaire et la numération de formule sanguine.

La quercétine a montré des propriétés anti-inflammatoires chez des patients atteints de maladie coronarienne, par une diminution de l'activité transcriptionnelle du NF- $\kappa$ B (Chekalina et al., 2018).

Les trente patients qui ont reçu de la quercétine à une dose quotidienne de 120 mg pendant 2 mois, ont montré une diminution de des niveaux d'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$  et d'IL-10. Elle diminue aussi l'expression de l'inhibiteur du gène kappa  $\beta$  ( $I\kappa\beta$ ) par rapport au groupe témoin recevant des bêtabloquants, statines et d'aspirine.

### II.2.3. La propolis : protecteur contre la toxicité du cyclophosphamide ?

Les effets protecteurs montrés de quelques molécules bioactives de la propolis conduisent à conclure que la propolis possède un effet protecteur contre la toxicité induite par le cyclophosphamide, surtout lorsque ces molécules agissent en synergie avec des mécanismes d'action différents. Ceci a été confirmé par quelques études étudiant l'effet de la propolis sur la toxicité induite par le cyclophosphamide.

Chez les souris mâles *Swiss albinos*, El-Naggar et al. ont montré que l'injection de 100 mg/ kg/ j de l'extrait éthanolique de propolis protège le tissu hépatique et rénal de ces souris. Ils ont enregistré une diminution des niveaux d'ALT et d'AST, de l'urée et de créatinine et une diminution du nombre total des globules blancs et des plaquettes par comparaison avec ceux des souris traitées avec du cyclophosphamide seul (El-Naggar et al., 2015).

La cystite hémorragique est l'une des toxicités associées au cyclophosphamide qui est caractérisée par l'augmentation du stress oxydant. Yilmaz et Kaya ont réalisé une étude *in vivo* qui visait à étudier le rôle protecteur de la propolis dans la neutralisation de cette toxicité. Ils ont montré que l'administration orale de l'extrait éthanolique de la propolis à une dose de 200 mg/ kg/ j aux rats *Wistar* pendant 7 jours entraîne une réduction des niveaux du MDA et du GSH et une augmentation des activités enzymatiques de la CAT et la GST dans les tissus de la vessie (Yilmaz et Kaya, 2018).

L'administration de la propolis à une dose de 200 mg/ kg/ j à des rats *Wistar* 2 jours avant l'administration du cyclophosphamide (150 mg/ kg/ *i.p.*) pendant 7 jours réduit les effets secondaires liés au cyclophosphamide (Kaya et al., 2019). Cette propolis réduit les taux du MDA et augmente le taux du GSH et les activités enzymatiques antioxydantes (CAT, GPx, GST et SOD) dans le tissu cardiaque. Les examens histopathologiques des coupes du tissu cardiaque traité à la propolis ont montré une suppression de l'hémorragie et de la congestion vasculaire dans certaines zones des fibres musculaires cardiaques et une amélioration de la structure du tissu cardiaque.

Xuan et al. ont réalisé une étude visant à étudier les avantages possibles de la propolis chinoise du peuplier dans l'inhibition de l'inflammation dans les cellules endothéliales vasculaires. Ils ont montré que l'extrait éthanolique de cette propolis réduit significativement la cytotoxicité par l'inhibition considérable de la surproduction des ROS et la protection du

potentiel de la membrane mitochondriale. De plus, elle inhibe la translocation de p53 du cytoplasme vers le noyau, réduit les niveaux des protéines TLR4, réduit de manière significative la phosphorylation de JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*), ERK 1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinases 1/2*) et p38-MAPK et inhibe de manière significative la translocation nucléaire de p65 NF- $\kappa$ B du cytoplasme au noyau. Ces résultats montrent que la propolis chinoise protège les cellules endothéliales vasculaires du stress oxydant et de l'inflammation (Xuan et al., 2019).

Dos Santos et Cruz ont montré que les propriétés antioxydantes de la propolis pouvaient réduire les effets secondaires causés par certains médicaments anticancéreux sans nuire aux effets thérapeutiques (Dos Santos et Cruz, 2001). De plus, il a été démontré que la propolis est un adjuvant prometteur associé à la chimiothérapie anticancéreuse (Padmavathi et al., 2006).

Alyane et al. Ont montré que le prétraitement des rats *Wistar* avec l'extrait éthanolique de la propolis algérienne atténuait sensiblement les dommages peroxydants dans les mitochondries cardiaques après l'injection d'une dose aiguë de la doxorubicine. L'extrait de propolis entraîne une réduction significative de la formation mitochondriale de MDA et de la production d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Il protège aussi les mitochondries en diminuant l'amplitude du gonflement mitochondriale (Alyane et al., 2008).

Actuellement, il n'y a pas de dose médicalement recommandée pour la propolis, car le mélange de propolis est soumis à des changements en fonction de sa source. Cependant les études réalisées chez les souris et les rats et l'enquête clinique chez l'homme rapporte que la propolis et ses composants sont généralement bien tolérés et non toxiques à moins d'être administrés en très grandes quantités (Cornara et al., 2017).

Sur la base d'études antérieures sur des animaux et en appliquant une marge de sécurité lors de l'extrapolation à des humains généralement en bonne santé, une dose sûre de propolis a été rapportée à 70 mg/ j (Alkis et al., 2015).

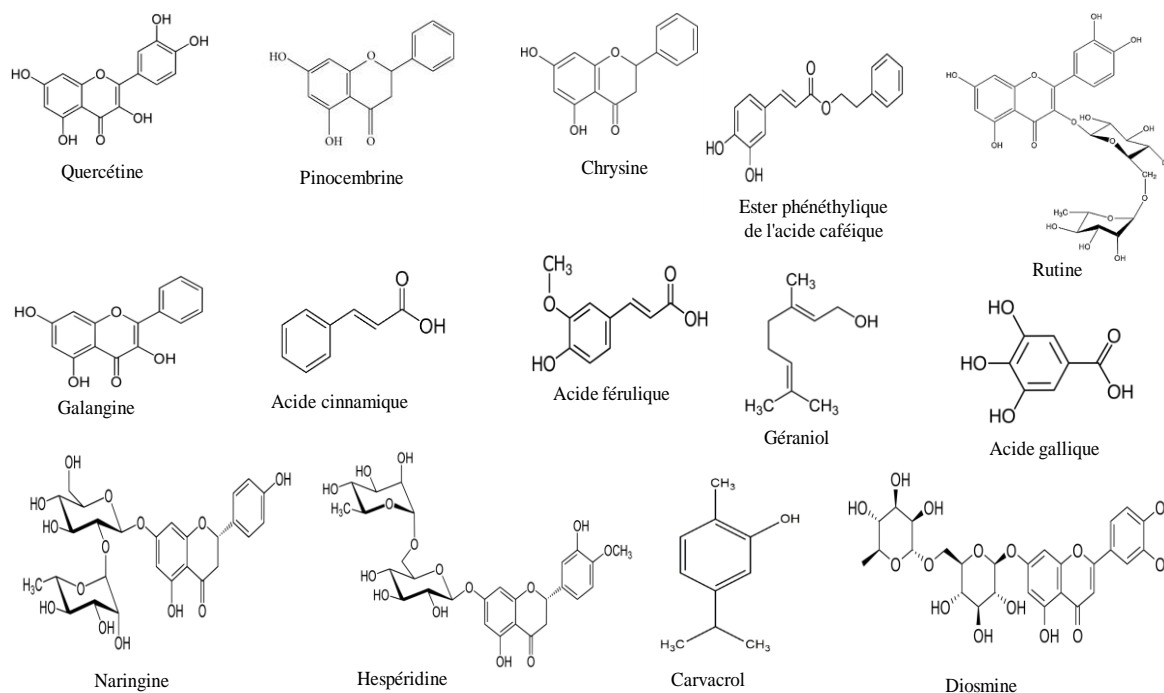
Mujica et al. Ont évalué les effets de l'administration orale (deux fois par jour, 15 gouttes à chaque fois, 90 jours) d'une solution de propolis disponible dans le commerce (Beepolis®) sur le statut oxydant et le profil lipidique d'une population humaine au Chili. La supplémentation en propolis de 90 jours a entraîné une diminution de 67 % du taux des TBARS (*Thiobarbituric acid reactive substances*) et une augmentation de 175 % des taux du GSH. Ils

ont conclu que la supplémentation en propolis semblait avoir des effets positifs sur l'état oxydant (Mujica et al., 2017).

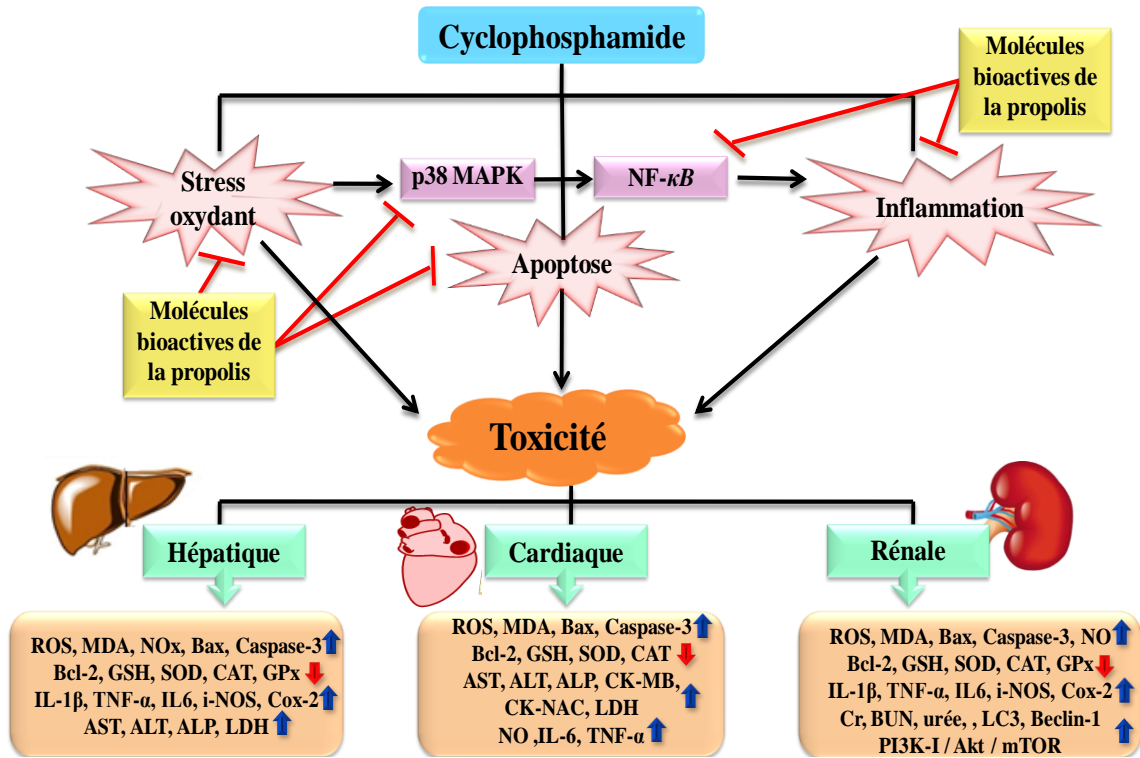
Khayyal et al. ont évalué l'activité de l'extrait de la propolis chez des patients asthmatiques avec une administration orale de 260 mg de propolis / jour pendant 2 mois. Les résultats ont montré une diminution des taux du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6 et de l'IL-8 et d'une augmentation d'IL-10, en plus d'une diminution des prostaglandines E2, F2 et de leucotriène D4 (Khayyal et al., 2003).

L'effet de la supplémentation en propolis verte brésilienne sur le statut antioxydant chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 (T2DM) a été étudié par Zhao et al. Qui ont montré que l'administration de la propolis était associée à une augmentation des taux sériques du GSH et une réduction des carbonyles sériques (marqueurs d'oxydation des protéines). De plus, ils ont révélé une diminution du taux sérique de TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  et de IL-6 (Zhao et al., 2016).

De plus, de nouvelles thérapies anticancéreuses et chimiopréventives peu coûteuses peuvent être développées à partir de la propolis avec des efforts de recherches optimales. Elle peut agir en synergie avec des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse comme le 5-fluorouracile (Suzuki et al., 2002) et pourrait être un domaine d'exploration prometteur.



**Fig.14 Structures chimiques des molécules bioactives étudiées** (Farooqui et Farooqui, 2010).



**Fig.15** Figure récapitulative présentant les principaux mécanismes de l'hépto-, néphro et cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide et l'effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre cette toxicité.

**Conclusion  
&  
Perspectives**

Ce travail consiste en une recherche sur l'hépto-, la néphro- et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide au cours de la chimiothérapie anticancéreuse et l'effet protecteur des principaux constituants bioactifs de la propolis sur cette toxicité.

Cette recherche a montré que le cyclophosphamide induit diverses toxicités principalement néphro-, hépto- et cardio-toxicité à travers l'induction du stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose et l'altération de multiples voies de signalisation.

La propolis est un complexe naturel qui possède plusieurs effets biologiques grâce à sa richesse en différentes molécules bioactives principalement les polyphénols.

Sur la base de la littérature disponible, les principaux constituants bioactifs de la propolis atténuent la toxicité induite par le cyclophosphamide en réduisant le stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose, principalement *via* :

- L'augmentation significative des activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPx et des taux du GSH cytosolique.
- La diminution de la génération des ROS et de la production du MDA.
- L'amélioration des différents paramètres biochimiques à travers la diminution de l'ALT, l'AST, l'ALP, la LDH, la créatinine et l'urée.
- La réduction significative des niveaux protéiques et de l'expression des protéines pro-apoptotiques Bax et caspase-3 et l'augmentation de ceux de Bcl-2.
- La diminution de la production des marqueurs pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , l'IL-6, IL-1 $\beta$ , NO et de l'activité de COX-2 et de l'iNOS.
- L'inhibition des voies de signalisation : NF- $\kappa$ B, p38-MAPK et P53.

L'ensemble des études réalisées sur les molécules bioactives ainsi que quelques études sur la propolis conduisent à la conclusion que la propolis possède un pouvoir protecteur contre la toxicité induite par le cyclophosphamide, qui mérite d'être encore étudié, pour cela nous envisageons réaliser dans l'avenir une étude pratique par des expériences *in vivo* chez les rats et les souris en étudiant les effets protecteurs de la propolis algérienne, plus précisément celle de la wilaya de Jijel, contre la toxicité hépatique, rénale et cardiaque induite par le cyclophosphamide tout en étudiant les mécanismes moléculaires impliqués et pourquoi pas par la suite, des études cliniques chez les malades sous chimiothérapie à base du cyclophosphamide afin de réduire sa toxicité et même augmenter l'effet anti-tumorale étant

donné que la propolis exerce également de forts pouvoirs cytotoxique avec des mécanismes d'action différents.



# **Références Bibliographiques**

- Abd El-Twab, S. M., Hussein, O. E., Hozayen, W. G., Bin-Jumah, M., & Mahmoud, A. M. (2019). Chicoric acid prevents methotrexate-induced kidney injury by suppressing NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome activation and up-regulating Nrf2/ARE/HO-1 signaling. *Inflammation Research*, 68(6), 511-523.
- Abdulrhman, M., Samir Elbarbary, N., Ahmed Amin, D., & Saeid Ebrahim, R. (2012). Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric hematology and oncology*, 29(3), 285-292.
- Agra, D.R., Evangelista, A., Marcucci, M.C. (2006). Physicochemical characteristics and antimicrobial activity of the extracts propolis of the Paraiba, Brazil. *Cienc Rural*.36(6):1842-1848
- Ahlmann, M., & Hempel, G. (2016). The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 78(4), 661-671.
- Ahmed, R., Tanvir, E. M., Hossen, M., Afroz, R., Ahmmed, I., Rumpa, N. E., ... & Khalil, M. (2017). Antioxidant properties and cardioprotective mechanism of Malaysian propolis in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Akkoyun, D. C., Akyuz, A., Dogan, M., Erboga, M., Aktas, C., Caglar, V., ... & Gurel, A. (2016). Quercetin Inhibits Heart Injury in Lipopolysaccharide-induced Endotoxemic Model by Suppressing the Effects of Reactive Oxygen Species. *Analytical. Quantative. Cytopathol. Histopathol*, 38, 183-188.
- Akyol, S., Akbas, A., Butun, I., Toktas, M., Ozyurt, H., Sahin, S., & Akyol, O. (2015b). Caffeic acid phenethyl ester as a remedial agent for reproductive functions and oxidative stress-based pathologies of gonads. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 4(2), 187.
- Akyol, S., Erdemli, H. K., Armutcu, F., & Akyol, O. (2015a). *In vitro* and *in vivo* neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 4(3), 192.
- Akyol, S., Gulec, M. A., Erdemli, H. K., & Akyol, O. (2016). Can propolis and caffeic acid phenethyl ester be promising agents against cyclophosphamide toxicity?. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(1), 105.
- Akyol, S., Ozturk, G., Ginis, Z., Armutcu, F., Yigitoglu, M. R., & Akyol, O. (2013). *In vivo* and *in vitro* antineoplastic actions of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): therapeutic perspectives. *Nutrition and Cancer*, 65(4), 515-526.
- Akyol, S., Ugurcu, V., Altuntas, A., Hasgul, R., Cakmak, O., & Akyol, O. (2014). Caffeic acid phenethyl ester as a protective agent against nephrotoxicity and/or oxidative kidney damage: a detailed systematic review. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Aladaileh, S. H., Abukhalil, M. H., Saghir, S. A., Hanieh, H., Alfwuaires, M. A., Almaman, A. A., ... & Mahmoud, A. M. (2019). Galangin activates Nrf2 signaling and attenuates oxidative damage, inflammation, and apoptosis in a rat model of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. *Biomolecules*, 9(8), 346.
- Aldahmash, B. A., El-Nagar, D. M., & Ibrahim, K. E. (2016). Reno-protective effects of propolis on gentamicin-induced acute renal toxicity in swiss albino mice. *Nefrología (English Edition)*, 36(6), 643-652.

Al-Dhabi, N. A., Arasu, M. V., Park, C. H., & Park, S. U. (2015). An up-to-date review of rutin and its biological and pharmacological activities. *EXCLI journal*, 14, 59.

ALHaithloul, H. A., Alotaibi, M. F., Bin-Jumah, M., Elgebaly, H., & Mahmoud, A. M. (2019). Olea europaea leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 676-685.

Alkis, H. E., Kuzhan, A., Dirier, A., Tarakcioglu, M., Demir, E., Saricicek, E., ... & Taysi, S. (2015). Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue (Neuroprotective effects of propolis and CAPE). *international journal of radiation research*, 13(4), 297-303.

Almas, K., Mahmoud, A., & Dahlan, A. (2001). A comparative study of propolis and saline application on human dentin. A SEM study. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*, 12(1), 21-27.

Al-Nasser, I. A. (1998). In vivo prevention of cyclophosphamide-induced Ca<sup>2+</sup> dependent damage of rat heart and liver mitochondria by cyclosporin A. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 121(3), 209-214.

Alqahtani, S., & Mahmoud, A. M. (2016). Gamma-Glutamylcysteine ethyl Ester protects against cyclophosphamide-induced liver injury and hematologic alterations via upregulation of PPAR $\gamma$  and attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

Alyane, M., Kebsa, L. B. W., Boussenane, H. N., Rouibah, H., & Lahouel, M. (2008). Cardioprotective effects and mechanism of action of polyphenols extracted from propolis against doxorubicin toxicity. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(3).

Aminimoghadamfarouj, N., & Nematollahi, A. (2017a). Propolis diterpenes as a remarkable bio-source for drug discovery development: a review. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1290.

Aminimoghadamfarouj, N., & Nematollahi, A. (2017b). Propolis diterpenes as a remarkable bio-source for drug discovery development: a review. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1290.

Andelković, B., Vujisić, L., Vučković, I., Tešević, V., Vajs, V., & Gođevac, D. (2017). Metabolomics study of Populus type propolis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 135, 217-226.

Anderson, D., Bishop, J. B., Garner, R. C., Ostrosky-Wegman, P., & Selby, P. B. (1995). Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 330(1-2), 115-181.

Andrade, S. F., da Silva Filho, A. A., Cunha, W. R., Nanayakkara, N. D., & Bastos, J. K. (2008). Antileishmanial, antimalarial and antimicrobial activities of the extract and isolated compounds from *Austroplenckia populnea* (Celastraceae). *Zeitschrift für Naturforschung C*, 63(7-8), 497-502.

Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Adgaba, N. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.

Ansorge, S., Reinhold, D., & Lendeckel, U. (2003). Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- $\beta$ 1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(7-8), 580-589.

Ates, B., Ilker Dogru, M., Gul, M., Erdogan, A., Dogru, A. K., Yilmaz, I., ... & Esrefoglu, M. (2006). Protective role of caffeic acid phenethyl ester in the liver of rats exposed to cold stress. *Fundamental & clinical pharmacology*, 20(3), 283-289.

Atila, E., Ates, C., Uslu, A., Dolapci, I., Tekeli, A., & Topcuoglu, P. (2020). Prospective Analysis of Hemorrhagic Cystitis and BK Viremia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turkish Journal of Haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 37(3).

Avcı, Ç. B., Gündüz, C., Baran, Y., Şahin, F., Yılmaz, S., Dogan, Z. O., & Saydam, G. (2011). Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137(1), 41-47.

Avcı, H., Epikmen, E. T., İpek, E., Tunca, R., Birincioglu, S. S., Akşit, H., ... & Boyacioglu, M. (2017). Protective effects of silymarin and curcumin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(5), 317-327.

Aydin, B. (2011). *Viscum album* L. Extract and quercetin reduce cyclophosphamide-induced cardiotoxicity, urotoxicity and genotoxicity in mice.

Ayza, M. A., Zewdie, K. A., Tesfaye, B. A., Wondafrash, D. Z., & Berhe, A. H. (2020). The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.

Bankova, V. (2005a). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2.

Bankova, V. (2005b). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 114-117.

Bankova, V. S., de Castro, S. L., & Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.

Banskota, A. H., Tezuka, Y., Adnyana, I. K., Ishii, E., Midorikawa, K., Matsushige, K., & Kadota, S. (2001). Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*, 8(1), 16-23.

Barlak, Y., Değer, O., Çolak, M., Karataylı, S. C., Bozdayı, A. M., & Yücesan, F. (2011). Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome science*, 9(1), 1-11.

Berhane, K., Widersten, M., Engström, Å., Kozarich, J. W., & Mannervik, B. (1994). Detoxication of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid

peroxidation by human glutathione transferases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(4), 1480-1484.

Bhadoria, M., Nirala, S. K., & Shukla, S. (2007). Propolis protects CYP 2E1 enzymatic activity and oxidative stress induced by carbon tetrachloride. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 302(1-2), 215-224.

Bhatt, L., Sebastian, B., & Joshi, V. (2017). Mangiferin protects rat myocardial tissue against cyclophosphamide induced cardiotoxicity. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8(2), 62-67.

Binotto, G., Trentin, L., & Semenzato, G. (2003). Ifosfamide and cyclophosphamide: effects on immunosurveillance. *Oncology*, 65(Suppl. 2), 17-20.

Bittencourt, M. L., Ribeiro, P. R., Franco, R. L., Hilhorst, H. W., de Castro, R. D., & Fernandez, L. G. (2015). Metabolite profiling, antioxidant and antibacterial activities of Brazilian propolis: Use of correlation and multivariate analyses to identify potential bioactive compounds. *Food Research International*, 76, 449-457.

Blonska, M., Bronikowska, J., Pietsz, G., Czuba, Z. P., Scheller, S., & Krol, W. (2004). Effects of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A. 1 macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1), 25-30.

Bodduluru, L. N., Kasala, E. R., Thota, N., Barua, C. C., & Sistla, R. (2014). Chemopreventive and therapeutic effects of nimbolide in cancer: the underlying mechanisms. *Toxicology in Vitro*, 28(5), 1026-1035.

Boddy, A. V., & Yule, S. M. (2000). Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clinical pharmacokinetics*, 38(4), 291-304.

Boisard, S., Le Ray, A. M., Gatto, J., Aumond, M. C., Blanchard, P., Derbré, S., ... & Richomme, P. (2014). Chemical composition, antioxidant and anti-AGEs activities of a French poplar type propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(6), 1344-1351.

Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology*, 585(2-3), 325-337.

Bors, W., Heller, W., Michel, C., & Saran, M. (1990). Radical chemistry of flavonoid antioxidants. In *Antioxidants in therapy and preventive medicine* (pp. 165-170). Springer, Boston, MA.

Boufadi, Y. M., Soubhye, J., Nève, J., Van Antwerpen, P., & Riazi, A. (2016). Antimicrobial effects of six Algerian propolis extracts. *International Journal of Food Science & Technology*, 51(12), 2613-2620.

Boufadi, Y. M., Soubhye, J., Riazi, A., Rousseau, A., Vanhaeverbeek, M., Nève, J., ... & Van Antwerpen, P. (2014). Characterization and antioxidant properties of six Algerian propolis extracts: ethyl acetate extracts inhibit myeloperoxidase activity. *International journal of molecular sciences*, 15(2), 2327-2345.

- Boumpas, D. T., Austin, H. A., Vaughan, E. M., Yarboro, C. H., Klippel, J. H., & Balow, J. E. (1993). Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Annals of internal medicine*, *119*(5), 366-369.
- Bray, J., Sludden, J., Griffin, M. J., Cole, M., Verrill, M., Jamieson, D., & Boddy, A. V. (2010). Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *British journal of cancer*, *102*(6), 1003-1009.
- Brihoum, H., Maiza, M., Sahali, H., Boulmeltout, M., Barratt, G., Benguedouar, L., & Lahouel, M. (2018). Dual effect of Algerian propolis on lung cancer: antitumor and chemopreventive effects involving antioxidant activity. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *54*(1).
- Bueno-Silva, B., Franchin, M., de Freitas Alves, C., Denny, C., Colón, D. F., Cunha, T. M., ... & Rosalen, P. L. (2016). Main pathways of action of Brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. *Phytomedicine*, *23*(13), 1583-1590.
- Bueno-Silva, B., Rosalen, P. L., Alencar, S. M., & Mayer, M. P. (2017). Anti-inflammatory mechanisms of neovestitol from Brazilian red propolis in LPS-activated macrophages. *Journal of Functional Foods*, *36*, 440-447.
- Caglayan, C. (2019). The effects of naringin on different cyclophosphamide-induced organ toxicities in rats: investigation of changes in some metabolic enzyme activities. *Environmental Science and Pollution Research*, *26*(26), 26664-26673.
- Caglayan, C., Kandemir, F. M., Darendelioğlu, E., Yıldırım, S., Kucukler, S., & Dortbudak, M. B. (2019). Rutin ameliorates mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *56*, 60-68.
- Caglayan, C., Temel, Y., Kandemir, F. M., Yildirim, S., & Kucukler, S. (2018). Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(21), 20968-20984.
- Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, *73*, S1-S6.
- Catalano, E. (2016). Role of phytochemicals in the chemoprevention of tumors. *arXiv preprint arXiv:1605.04519*.
- Cavallasca, J. A., Costa, C. A., del Rosario Maliandi, M., Contini, L. E., de Carrera, E. F., & Musuruana, J. L. (2015). Severe infections in patients with autoimmune diseases treated with cyclophosphamide. *Reumatología Clínica (English Edition)*, *11*(4), 221-223.
- Cengiz, M., Kutlu, H. M., Peker Cengiz, B., & Ayhancı, A. (2020). Escin attenuates oxidative damage, apoptosis and lipid peroxidation in a model of cyclophosphamide-induced liver damage. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-8.

- Cetik, S., Ayhanci, A., & Sahinturk, V. (2015). Protective effect of carvacrol against oxidative stress and heart injury in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rat. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(4), 569-576.
- Chan, G. C. F., Cheung, K. W., & Sze, D. M. Y. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 44(3), 262-273.
- Chekalina, N. (2016). Resveratrol reduces the inflammatory activation of endothelium in patients with coronary heart disease combined with autoimmune thyroiditis. *J Clin Med Kaz*, 3(41), 21-26.
- Chekalina, N., Burmak, Y., Petrov, Y., Borisova, Z., Manusha, Y., Kazakov, Y., & Kaidashev, I. (2018). Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- $\kappa$ B in stable coronary artery disease. *Indian heart journal*, 70(5), 593-597
- Chen, J. Y., Hu, R. Y., & Chou, H. C. (2013). Quercetin-induced cardioprotection against doxorubicin cytotoxicity. *Journal of biomedical science*, 20(1), 95.
- Chen, W., & Viljoen, A. M. (2010). Geraniol—a review of a commercially important fragrance material. *South African Journal of Botany*, 76(4), 643-651.
- Chen, X. (2010). Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol. *Pharmacognosy magazine*, 6(22), 135.
- Chiu, H. F., Yang, C. S., Chi, H. I., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2017). Cyclooxygenase-2 expression in oral precancerous and cancerous conditions and its inhibition by caffeic acid phenyl ester-enriched propolis in human oral epidermal carcinoma KB cells. *Archives of Biological Sciences*, 69(1), 83-91.
- Choi, J. S., Jou, S. S., Oh, M. H., Kim, Y. H., Park, M. J., Gil, H. W., ... & Hong, S. Y. (2013). The dose of cyclophosphamide for treating paraquat-induced rat lung injury. *The Korean journal of internal medicine*, 28(4), 420.
- Christakis, P. (2011). Bicentennial: The Birth of Chemotherapy at Yale: Bicentennial Lecture Series: Surgery Grand Round. *The Yale journal of biology and medicine*, 84(2), 169.
- Chtourou, Y., Aouey, B., Kebieche, M., & Fetoui, H. (2015). Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF- $\kappa$ B and P53 signaling pathways. *Chemico-biological interactions*, 239, 76-86.
- Colombo, A., Meroni, C. A., Cipolla, C. M., & Cardinale, D. (2013). Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 15(4), 410-424.
- Conklin, D. J., Haberzettl, P., Jagatheesan, G., Baba, S., Merchant, M. L., Prough, R. A., ... & Bhatnagar, A. (2015). Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 285(2), 136-148.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in pharmacology*, 8, 412.
- Cox, P. J. (1979). Cyclophosphamide cystitis—identification of acrolein as the causative agent. *Biochemical pharmacology*, 28(13), 2045-2049.

- Cuesta-Rubio, O., Frontana-Uribe, B. A., Ramírez-Apan, T., & Cárdenas, J. (2002). Polyisoprenylated Benzophenones In Cuban Propolis; Biological Activity Of Nemorosone §. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(3-4), 372-378.
- Cui-ping, Z., Shuai, H., Wen-ting, W., Shun, P., Xiao-ge, S., Ya-jing, L., & Fu-liang, H. (2014). Development of high-performance liquid chromatographic for quality and authenticity control of Chinese propolis. *Journal of food science*, 79(7), C1315-C1322.
- Czyżewska, U., Konończuk, J., Teul, J., Drągowski, P., Pawlak-Morka, R., Surażyński, A., & Miltyk, W. (2015). Verification of chemical composition of commercially available propolis extracts by gas chromatography–mass spectrometry analysis. *Journal of Medicinal Food*, 18(5), 584-591.
- da Silva Frozza, C. O., Garcia, C. S. C., Gambato, G., de Souza, M. D. O., Salvador, M., Moura, S., ... & Dellagostin, O. A. (2013). Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. *Food and chemical toxicology*, 52, 137-142.
- Daugusch, A., Moraes, C. S., Fort, P., & Park, Y. K. (2008). Brazilian red propolis—chemical composition and botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5.
- Debab, M., Toumi-Benali, F., & Dif, M. M. (2017). Antioxidant activity of propolis of West Algeria. *Phytothérapie*, 15(4), 230-234.
- DeJarnett, N., Conklin, D. J., Riggs, D. W., Myers, J. A., O'Toole, T. E., Hamzeh, I., ... & Higdon, D. (2014). Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk. *Journal of the American Heart Association*, 3(4), e000934.
- Delbès, G., Vaisheva, F., Luu, T., Marcon, L., Hales, B. F., & Robaire, B. (2010). Reversibility of the effects of the chemotherapeutic regimen for non-Hodgkin lymphoma, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, on the male rat reproductive system and progeny outcome. *Reproductive Toxicology*, 29(3), 332-338.
- Dessalvi, C. C., Deidda, M., Mele, D., Bassareo, P. P., Esposito, R., Santoro, C., ... & Mercurio, G. (2018). Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 19(7), 315-323.
- DeVita, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653.
- Di Meo, F., Lemaur, V., Cornil, J., Lazzaroni, R., Duroux, J. L., Olivier, Y., & Trouillas, P. (2013). Free radical scavenging by natural polyphenols: atom versus electron transfer. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117(10), 2082-2092.
- Dirven, H. A., van Ommen, B., & van Bladeren, P. J. (1994). Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*, 54(23), 6215-6220.
- Dos Santos, H. S., & Cruz, W. M. S. (2001). A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Revista Brasileira de cancerologia*, 47(3), 303-08.



- Einhorn, J. (1985). Nitrogen mustard: the origin of chemotherapy for cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 11(7), 1375-1378.
- Ekhart, C., Doodeman, V. D., Rodenhuis, S., Smits, P. H., Beijnen, J. H., & Huitema, A. D. (2008). Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1 and ALDH3A1) on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide. *Pharmacogenetics and genomics*, 18(6), 515-523.
- El-Agamy, D. S., Elkablawy, M. A., & Abo-Haded, H. M. (2017). Modulation of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity by methyl palmitate. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 79(2), 399-409.
- Eldutar, E., Kandemir, F. M., Kucukler, S., & Caglayan, C. (2017). Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant–antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(11), e21960.
- ElGhandour, A. H., El Sorady, M., Azab, S., & ElRahman, M. (2009). Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematology Reviews*, 1(1).
- El-Guendouz, S., Al-Waili, N., Aazza, S., Elamine, Y., Zizi, S., Al-Waili, T., ... & Lyoussi, B. (2017). Antioxidant and diuretic activity of co-administration of Capparis spinosa honey and propolis in comparison to furosemide. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(10), 974-980.
- El-Guendouz, S., Zizi, S., Elamine, Y., & Lyoussi, B. (2020). Preliminary screening of the possible protective effect of Moroccan propolis against chromium-induced nephrotoxicity in animal model. *Veterinary World*, 13(7), 1327.
- El-Khatib, A. S., Agha, A. M., Mahran, L. G., & Khayyal, M. T. (2002). Prophylactic effect of aqueous propolis extract against acute experimental hepatotoxicity in vivo. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(3-4), 379-385.
- El-Kholy, A. A., Elkablawy, M. A., & El-Agamy, D. S. (2017). Lutein mitigates cyclophosphamide induced lung and liver injury via NF-κB/MAPK dependent mechanism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 519-527.
- Elmariah, H., Kasamon, Y. L., Zahurak, M., Macfarlane, K. W., Tucker, N., Rosner, G. L., ... & Huff, C. A. (2018). Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide using non–first-degree related donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(5), 1099-1102.
- Elmazoudy, R. H., Abd ElGawad, H. S., & Soliman, E. S. N. (2011). Evaluation of protective effect of propolis against testicular oxidative damage, lipid peroxidation and infertility induced by chlorpyrifos in albino rats. *the egyptian journal of experimental biology (Zoology)*, 7(2), 129-138.
- El-Naggar, S. A., Alm-Eldeen, A. A., Germoush, M. O., El-Boray, K. F., & Elgebaly, H. A. (2015). Ameliorative effect of propolis against cyclophosphamide-induced toxicity in mice. *Pharmaceutical Biology*, 53(2), 235-241.

- Elnakady, Y. A., Rushdi, A. I., Franke, R., Abutaha, N., Ebaid, H., Baabbad, M., ... & Al Ghamdi, A. A. (2017). Characteristics, chemical compositions and biological activities of propolis from Al-Bahah, Saudi Arabia. *Scientific Reports*, 7, 41453.
- El-Serafi, I., Afsharian, P., Moshfegh, A., Hassan, M., & Terelius, Y. (2015). Cytochrome P450 oxidoreductase influences CYP2B6 activity in cyclophosphamide bioactivation. *PLoS One*, 10(11), e0141979.
- El-Sheikh, A. A., Morsy, M. A., & Okasha, A. M. (2017). Inhibition of NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  pathway may be involved in the protective effect of resveratrol against cyclophosphamide-induced multi-organ toxicity. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 39(4), 180-187.
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009). Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature reviews Clinical oncology*, 6(11), 638.
- Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardien, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Eroğlu, Ö. & Yüksel, S. (2020). "Propolis From Past To Present", *Journal Of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 6(26):623-629.
- Fahmy, S. R., Amien, A. I., Abd-Elgleel, F. M., & Elaskalany, S. M. (2016). Antihepatotoxic efficacy of *Mangifera indica* L. polysaccharides against cyclophosphamide in rats. *Chemico-biological interactions*, 244, 113-120.
- Falcão, S. I., Vale, N., Gomes, P., Domingues, M. R., Freire, C., Cardoso, S. M., & Vilas-Boas, M. (2013). Phenolic profiling of Portuguese propolis by LC-MS spectrometry: Uncommon propolis rich in flavonoid glycosides. *Phytochemical Analysis*, 24(4), 309-318.
- Falcão, S. I., Vilas-Boas, M., Estevinho, L. M., Barros, C., Domingues, M. R., & Cardoso, S. M. (2010). Phenolic characterization of Northeast Portuguese propolis: usual and unusual compounds. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 396(2), 887-897.
- Farooqui, T., & A Farooqui, A. (2010). Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. *Current Nutrition & Food Science*, 6(3), 186-199.
- Faurschou, M., Sorensen, I. J., Mellemkjaer, L., Loft, A. G. R., Thomsen, B. S., Tvede, N., & Baslund, B. (2008). Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of rheumatology*, 35(1), 100-105.
- Ferreira, J. M., Fernandes-Silva, C. C., Salatino, A., Negri, G., & Message, D. (2017). New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(11), 3552-3558.
- Fokt, H., Pereira, A., Ferreira, A. M., Cunha, A., & Aguiar, C. (2010). How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, 1, 481-493.

- Fouad, A. A., Abdel-Gaber, S. A., & Abdelghany, M. I. (2019). Hesperidin opposes the negative impact of cyclophosphamide on mice kidneys. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-6.
- Gamo, K., Shiraki, T., Matsuura, N., & Miyachi, H. (2014). Mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) transactivation by hesperetin glucuronides is distinct from that by a thiazolidine-2, 4-dione agent. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 62(5), 491-493.
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. (2018). In silico interaction of rutin with some immunomodulatory targets: a docking analysis.
- Gelen, V., & Şengül, E. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects of Naringin on cardiac damage induced by cisplatin. *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*, 19(2), 459-465.
- Germoush, M. O. (2016). Diosmin protects against cyclophosphamide-induced liver injury through attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *International Journal of Pharmacology*, 12(6), 644-654.
- Gheuens, E., & Slee, P. T. J. (1990). Bioavailability of cyclophosphamide in the CMF regimen. *Oncology Research and Treatment*, 13(3), 203-206.
- Ghosh, P., Bhattacharjee, A., Basu, A., Singha Roy, S., & Bhattacharya, S. (2015). Attenuation of cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Swiss albino mice by naphthalimide-based organoselenium compound 2-(5-selenocyanatopentyl)-benzo [de] isoquinoline 1, 3-dione. *Pharmaceutical biology*, 53(4), 524-532.
- Gómez-Caravaca, A. M., Gómez-Romero, M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(4), 1220-1234.
- Graikou K., Popova M., Gortzi O., Bankova V., Chinou I. (2016). Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type? *LWT-Food Science and Technology*, 65: 261-267
- Grémy, O., Benderitter, M., & Linard, C. (2006). Caffeic acid phenethyl ester modifies the Th1/Th2 balance in ileal mucosa after  $\gamma$ -irradiation in the rat by modulating the cytokine pattern. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(31), 4996.
- Guimarães, A. C., Meireles, L. M., Lemos, M. F., Guimarães, M. C. C., Endringer, D. C., Fronza, M., & Scherer, R. (2019). Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. *Molecules*, 24(13), 2471.
- Gunes, S., Sahinturk, V., Uslu, S., Ayhanci, A., Kacar, S., & Uyar, R. (2018). Protective effects of selenium on cyclophosphamide-induced oxidative stress and kidney injury. *Biological trace element research*, 185(1), 116-123.
- Gwak, J., Oh, J., Cho, M., Bae, S. K., Song, I. S., Liu, K. H., ... & Oh, S. (2011). Galangin suppresses the proliferation of  $\beta$ -catenin response transcription-positive cancer cells by promoting adenomatous polyposis coli/Axin/glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -independent  $\beta$ -catenin degradation. *Molecular pharmacology*, 79(6), 1014-1022.

- Hajjalayani, M., Hosein Farzaei, M., Echeverría, J., Nabavi, S. M., Uriarte, E., & Sobarzo-Sánchez, E. (2019). Hesperidin as a neuroprotective agent: a review of animal and clinical evidence. *Molecules*, 24(3), 648.
- Hamzeh, M., Hosseinimehr, S. J., Khalatbary, A. R., Mohammadi, H. R., Dashti, A., & Amiri, F. T. (2018). Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(5), 440.
- Han, M. K., Barreto, T. A., Martinez, F. J., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2020). Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respiratory Research*, 7(1).
- Harfouch, R. M., Mohammad, R., & Suliman, H. (2016). Antibacterial activity of syrian propolis extract against several strains of bacteria in vitro. *World J. Pharm. Pharmaceuti. Sci*, 6, 42-46.
- Helpfenberg, K. D. (1908). The analysis of beeswax and propolis. *Chemiker Zeitungm*, 31, 987-998.
- Hermenean, A., Mariasiu, T., Navarro-González, I., Vegara-Meseguer, J., Miutescu, E., Chakraborty, S., & Pérez-Sánchez, H. (2017). Hepatoprotective activity of chrysin is mediated through TNF- $\alpha$  in chemically-induced acute liver damage: An in vivo study and molecular modeling. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(5), 1671-1680.
- Hewage, S. R. K. M., Piao, M. J., Kang, K. A., Ryu, Y. S., Fernando, P. M. D. J., Oh, M. C., ... & Hyun, J. W. (2017). Galangin activates the ERK/AKT-driven Nrf2 signaling pathway to increase the level of reduced glutathione in human keratinocytes. *Biomolecules & therapeutics*, 25(4), 427.
- Hiddemann, W., Kneba, M., Dreyling, M., Schmitz, N., Lengfelder, E., Schmits, R., ... & Fischer, T. (2005). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 106(12), 3725-3732.
- Hirsch, J. (2006). An anniversary for cancer chemotherapy. *Jama*, 296(12), 1518-1520.
- Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F. L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, & World Health Organization. (1987). *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42* (Vol. 7). World Health Organization.
- Ilbey, Y. O., Ozbek, E., Cekmen, M., Simsek, A., Otunctemur, A., & Somay, A. (2009). Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Human reproduction*, 24(7), 1717-1725.
- Imam, F., Al-Harbi, N. O., Al-Harbi, M. M., Ansari, M. A., Zoheir, K. M., Iqbal, M., ... & Ahmad, S. F. (2015). Diosmin downregulates the expression of T cell receptors, pro-inflammatory cytokines and NF- $\kappa$ B activation against LPS-induced acute lung injury in mice. *Pharmacological Research*, 102, 1-11.

- Iqbal, A., Iqbal, M. K., Sharma, S., Ansari, M. A., Najmi, A. K., Ali, S. M., ... & Haque, S. E. (2019). Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision. *Life sciences*, 218, 112-131.
- Ishikawa, Y., & Kitamura, M. (2000). Bioflavonoid quercetin inhibits mitosis and apoptosis of glomerular cells in vitro and in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*, 279(2), 629-634.
- Ishrak, A., Qatia, I. I., Labeeb, A., & Nibal, K. (2011). Biochemical and Hepatoprotective Effects of Pure Cinnamic acid Against Cyclophosphamide in White Mice. *Journal of Madenat Alelem College*, 3(2), 45-56.
- Jagetia, G. C., & Lalrinengi, C. (2017). Treatment of mice with naringin alleviates the doxorubicin-induced oxidative stress in the liver of swiss albino mice. *MOJ Anat. Physiol*, 4, 00130.
- Jalali, A. S., Hasanzadeh, S., & Malekinejad, H. (2012). Crataegus monogyna aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences. *Acta Medica Iranica*, 1-8.
- Janelins, M. C., Roscoe, J. A., Berg, M. J., Thompson, B. D., Gallagher, M. J., Morrow, G. R., ... & Gross, R. A. (2010). IGF-1 partially restores chemotherapy-induced reductions in neural cell proliferation in adult C57BL/6 mice. *Cancer investigation*, 28(5), 544-553.
- Ji, L. L., Sheng, Y. C., Zheng, Z. Y., Shi, L., & Wang, Z. T. (2015). The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 85, 12-23.
- Kahraman, A., Erkasap, N., Köken, T., Serteser, M., Aktepe, F., & Erkasap, S. (2003). The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology*, 183(1-3), 133-142.
- Kandemir, F. M., Küçükler, S., & Çağlayan, C. (2017b). Beneficial effects of silymarin and naringin against methotrexate-induced hepatotoxicity in rats. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(2), 167-177.
- Kandemir, F. M., Kucukler, S., Eldutar, E., Caglayan, C., & Gülçin, İ. (2017a). Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: a multi-biomarker approach. *Scientia pharmaceutica*, 85(1), 4.
- Kang, X., Jing, M., Zhang, G., He, L., Hong, P., & Deng, C. (2019). The ameliorating effect of plasma protein from tachypleus tridentatus on cyclophosphamide-induced acute kidney injury in mice. *Marine drugs*, 17(4), 227.
- Kart, A., Cigremis, Y., Karaman, M., & Ozen, H. (2010). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rabbit. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(1), 45-52.
- Kaya, E., Yılmaz, S., & Çolakoğlu, N. (2019). The protective role of propolis in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 66(1), 13-20.

- Kebsa, W., Rouibah, H., & Lahouel, M. (2014). Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria. *Pak J Pharm Sci*, 27(6), 1891-1897.
- Kehrer, J. P., & Biswal, S. S. (2000). The molecular effects of acrolein. *Toxicological Sciences*, 57(1), 6-15.
- Khan, M. M., Ahmad, A., Ishrat, T., Khuwaja, G., Srivastawa, P., Khan, M. B., ... & Islam, F. (2009). Rutin protects the neural damage induced by transient focal ischemia in rats. *Brain Research*, 1292, 123-135.
- Khan, M. M., Raza, S. S., Javed, H., Ahmad, A., Khan, A., Islam, F., ... & Islam, F. (2012). Rutin protects dopaminergic neurons from oxidative stress in an animal model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research*, 22(1), 1-15.
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Khatib, A. S., Hatem, A. M., De Vries, P. J. F., El-Shafei, S., & Khattab, M. M. (2003). A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17(1), 93-102.
- Kim, E. J., Kwon, K. J., Park, J. Y., Lee, S. H., Moon, C. H., & Baik, E. J. (2002). Effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on LPS-induced neuronal death in mixed cortical neurons: associated with iNOS and COX-2. *Brain research*, 941(1-2), 1-10.
- Kim, H. D., Jeong, K. H., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2016). Naringin treatment induces neuroprotective effects in a mouse model of Parkinson's disease in vivo, but not enough to restore the lesioned dopaminergic system. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 28, 140-146.
- Kim, H. G., Yoon, D. H., Lee, W. H., Han, S. K., Shrestha, B., Kim, C. H., ... & Song, W. O. (2007). Phellinus linteus inhibits inflammatory mediators by suppressing redox-based NF- $\kappa$ B and MAPKs activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophage. *Journal of ethnopharmacology*, 114(3), 307-315.
- Kim, J., & Chan, J. J. (2017). Cyclophosphamide in dermatology. *Australasian Journal of Dermatology*, 58(1), 5-17.
- Kim, S. H., Kim, M. O., Kim, E. K., & Kim, K. R. (2019). Antiinflammatory Effects of Korean Propolis in Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Macrophages and PMA-induced Mouse Ear Edema. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(3), 533-538.
- Kim, S. H., Lee, I. C., Baek, H. S., Shin, I. S., Moon, C., Bae, C. S., ... & Kim, H. C. (2014). Mechanism for the protective effect of diallyl disulfide against cyclophosphamide acute urotoxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, 64, 110-118.
- Kim, Y. J., & Park, W. (2016). Anti-inflammatory effect of quercetin on RAW 264.7 mouse macrophages induced with polyinosinic-polycytidylic acid. *Molecules*, 21(4), 450.
- Kiuchi, H., Takao, T., Yamamoto, K., Nakayama, J., Miyagawa, Y., Tsujimura, A., ... & Okuyama, A. (2009). Sesquiterpene lactone parthenolide ameliorates bladder inflammation and bladder overactivity in cyclophosphamide induced rat cystitis model by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B phosphorylation. *The Journal of urology*, 181(5), 2339-2348.

- Kobori, M., Takahashi, Y., Akimoto, Y., Sakurai, M., Matsunaga, I., Nishimuro, H., ... & Ohnishi-Kameyama, M. (2015). Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice. *Journal of Functional Foods*, 15, 551-560.
- Kocahan, S., Dogan, Z., Erdemli, E., & Taskin, E. (2017). Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 11(2), 124.
- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Krol, W., Scheller, S., Czuba, Z., Matsuno, T., Zydowicz, G., Shani, J., & Mos, M. (1996). Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology*, 55(1), 19-25.
- Kumar, S., Dhankhar, N., Kar, V., Shrivastava, M., & Shrivastava, S. (2011). Myocardial injury provoked by cyclophosphamide, protective aspect of hesperidin in rats. *Int J Res Pharm Biomed Sci*, 2(3), 1288-1296.
- Kumari, S., Nayak, G., Lukose, S. T., Kalthur, S. G., Bhat, N., Hegde, A. R., ... & Adiga, S. K. (2017). Indian propolis ameliorates the mitomycin C-induced testicular toxicity by reducing DNA damage and elevating the antioxidant activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 252-263.
- Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78-101.
- Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Kusumoto, S., Kawano, H., Hayashi, T., Satoh, O., Yonekura, T., Eguchi, M., ... & Maemura, K. (2013). Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity with a prolonged clinical course diagnosed on an endomyocardial biopsy. *Internal Medicine*, 52(20), 2311-2315.
- Kuzu, M., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Kucukler, S., Caglayan, C., & Turk, E. (2018). Morin attenuates doxorubicin-induced heart and brain damage by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 443-453.
- Kuzu, M., Yildirim, S., Kandemir, F. M., Küçükler, S., Çağlayan, C., Türk, E., & Dörtbudak, M. B. (2019). Protective effect of morin on doxorubicin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Chemico-biological interactions*, 308, 89-100.
- Kwatra, M., Kumar, V., Jangra, A., Mishra, M., Ahmed, S., Ghosh, P., ... & Khanam, R. (2016). Ameliorative effect of naringin against doxorubicin-induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharmaceutical biology*, 54(4), 637-647.
- Lagouri, V., Prasianaki, D., & Krysta, F. (2014). Antioxidant properties and phenolic composition of Greek propolis extracts. *International Journal of Food Properties*, 17(3), 511-522.

- Lahouel, M., Boulkour, S., Segueni, N., & Fillastre, J. P. (2004). The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing liver glutathione concentration. *Pathologie-biologie*, 52(6), 314-322.
- Lahouel, M., Boutabet, K., Kebsa, W., & Alyane, M. (2010). Polyphenolic fractions of Algerian propolis reverses doxorubicin induced acute renal oxidative stress. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(10), 712-720.
- Lamba, V., Lamba, J., Yasuda, K., Strom, S., Davila, J., Hancock, M. L., ... & Schuetz, E. G. (2003). Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(3), 906-922.
- Lang, T., Klein, K., Fischer, J., Nüssler, A. K., Neuhaus, P., Hofmann, U., ... & Zanger, U. M. (2001). Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics and Genomics*, 11(5), 399-415.
- Latta, K., von Schnakenburg, C., & Ehrich, J. H. (2001). A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology*, 16(3), 271-282.
- Li, C., & Schluesener, H. (2017). Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(3), 613-631.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- Lima, V. H. M. D., Almeida, K. D. C. R., Alves, C. C. F., Rodrigues, M. L., Crotti, A. E. M., Souza, J. M. D., ... & Miranda, M. L. D. (2019). Biological properties of volatile oil from Brazilian brown propolis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29(6), 807-810.
- Lindley, C., Hamilton, G., McCune, J. S., Faucette, S., Shord, S. S., Hawke, R. L., ... & LeCluyse, E. L. (2002). The effect of cyclophosphamide with and without dexamethasone on cytochrome P450 3A4 and 2B6 in human hepatocytes. *Drug metabolism and disposition*, 30(7), 814-822.
- Liu, Q., Lin, X., Li, H., Yuan, J., Peng, Y., Dong, L., & Dai, S. (2016). Paeoniflorin ameliorates renal function in cyclophosphamide-induced mice via AMPK suppressed inflammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1899-1905.
- Liu, Y., Yang, A., Qu, Y., Wang, Z., Zhang, Y., Liu, Y., ... & Wang, D. (2018). Ameliorative effects of *Antrodia cinnamomea* polysaccharides against cyclophosphamide-induced immunosuppression related to Nrf2/HO-1 signaling in BALB/c mice. *International journal of biological macromolecules*, 116, 8-15.
- Lixin, X., Lijun, Y., & Songping, H. (2019). Ganoderic acid A against cyclophosphamide-induced hepatic toxicity in mice. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 33(4), e22271.
- Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7(1), 22-31.



- Machado, B., Pulcino, T. N., Silva, A. L., Tadeu, D., Melo, R. G. S., & Mendonça, I. G. (2017). Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *Immunity*, *19*, 24.
- Maffia, P., Ianaro, A., Pisano, B., Borrelli, F., Capasso, F., Pinto, A., & Ialenti, A. (2002). Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury. *British journal of pharmacology*, *136*(3), 353-360.
- Mahipal, P., & Pawar, R. S. (2017). Nephroprotective effect of *Murraya koenigii* on cyclophosphamide induced nephrotoxicity in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *10*(8), 808-812.
- Mahmoud, A. M. (2014). Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR $\gamma$  and abrogation of oxidative stress and inflammation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *92*(9), 717-724.
- Mahmoud, A. M., & Abd El-Twab, S. M. (2017). Caffeic acid phenethyl ester protects the brain against hexavalent chromium toxicity by enhancing endogenous antioxidants and modulating the JAK/STAT signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *91*, 303-311.
- Mahmoud, A. M., Germoush, M. O., Alotaibi, M. F., & Hussein, O. E. (2017). Possible involvement of Nrf2 and PPAR $\gamma$  up-regulation in the protective effect of umbelliferone against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *86*, 297-306.
- Mahmoud, A. M., Hussein, O. E., Abd El-Twab, S. M., & Hozayen, W. G. (2019). Ferulic acid protects against methotrexate nephrotoxicity via activation of Nrf2/ARE/HO-1 signaling and PPAR $\gamma$ , and suppression of NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome axis. *Food & function*, *10*(8), 4593-4607.
- Mak, K. K., Tan, J. J., Marappan, P., Balijepalli, M. K., Choudhury, H., Ramamurthy, S., & Pichika, M. R. (2018). Galangin's potential as a functional food ingredient. *Journal of Functional Foods*, *46*, 490-503.
- Malik, S. W., Myers, J. L., DeRemee, R. A., & Specks, U. (1996). Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *154*(6), 1851-1856.
- Mansour, D. F., Saleh, D. O., & Mostafa, R. E. (2017). Genistein ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulation of oxidative stress and inflammatory mediators. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *5*(7), 836.
- Mansour, H. H., & Hasan, H. F. (2015). Protective effect of N-acetylcysteine on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, *40*(2), 417-422.
- Mantawy, E. M., El-Bakly, W. M., Esmat, A., Badr, A. M., & El-Demerdash, E. (2014). Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *European journal of pharmacology*, *728*, 107-118.
- Marcucci, M. C., Ferreres, F., Garcia-Viguera, C., Bankova, V. S., De Castro, S. L., Dantas, A. P., ... & Paulino, N. (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, *74*(2), 105-112.

- Martínez-Gabarrón, M., Enríquez, R., Sirvent, A. E., García-Sepulcre, M., Millán, I., & Amorós, F. (2011). Hepatotoxicity following cyclophosphamide treatment in a patient with MPO-ANCA vasculitis. *Nefrología (English Edition)*, 31(4), 496-498.
- Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing?. *Burns & Trauma*, 3(1), 9.
- Massaro, C. F., Katouli, M., Grkovic, T., Vu, H., Quinn, R. J., Heard, T. A., ... & Brooks, P. (2014). Anti-staphylococcal activity of C-methyl flavanones from propolis of Australian stingless bees (*Tetragonula carbonaria*) and fruit resins of *Corymbia torelliana* (Myrtaceae). *Fitoterapia*, 95, 247-257.
- Medzhitov, R., & Horng, T. (2009). Transcriptional control of the inflammatory response. *Nature Reviews Immunology*, 9(10), 692-703.
- Meneghelli, C., Joaquim, L. S. D., Félix, G. L. Q., Somensi, A., Tomazzoli, M., da Silva, D. A., ... & Dias, P. F. (2013). Southern Brazilian autumnal propolis shows anti-angiogenic activity: an in vitro and in vivo study. *Microvascular research*, 88, 1-11.
- Messer, J. G., Hopkins, R. G., & Kipp, D. E. (2015). Quercetin metabolites up-regulate the antioxidant response in osteoblasts isolated from fetal rat calvaria. *Journal of cellular biochemistry*, 116(9), 1857-1866.
- Ming, Z., Yongqiang, Z., Zijin, Z., Yan, X., Di, C., & Xiaoxin, T. (2019). Severe and prolonged cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in a breast cancer patient carrying a CYP2B6\* 7 variant. *Pharmacogenomics*, 20(16), 1119-1124.
- Mirzoeva, O. K., & Calder, P. C. (1996). The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55(6), 441-449.
- Mishra, A., Sharma, A. K., Kumar, S., Saxena, A. K., & Pandey, A. K. (2013). Bauhinia variegata leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *BioMed Research International*, 2013.
- Miyataka, H., Nishiki, M., MATSUMOTO, H., FUJIMOTO, T., MATSUKA, M., & SATOH, T. (1997). Evaluation of propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physico-chemical methods. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 20(5), 496-501.
- Moghe, A., Ghare, S., Lamoreau, B., Mohammad, M., Barve, S., McClain, C., & Joshi-Barve, S. (2015). Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease. *Toxicological Sciences*, 143(2), 242-255.
- Mohammed, M. J., Tadros, M. G., & Michel, H. E. (2020). Geraniol protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats: Possible role of MAPK and PPAR- $\gamma$  signaling pathways. *Food and Chemical Toxicology*, 139, 111251.
- Moore, M. J. (1991). Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical pharmacokinetics*, 20(3), 194-208.

- Moussaoui, S., & Lahouel, M. (2014). Propolis Extract: A Potent Bacteria Efflux Pump Inhibitor. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 4(3), 216-223.
- Moustafa, E. M., Hassan, A. A., El-Khashab, I. H., & Mansour, S. Z. (2020). The role of Garcinol in abrogating cyclophosphamide/radiation nephrotoxicity via suppressing Mincle/Syk/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Toxin Reviews*, 1-12
- Mujica, V., Orrego, R., Pérez, J., Romero, P., Ovalle, P., Zúñiga-Hernández, J., ... & Leiva, E. (2017). The role of propolis in oxidative stress and lipid metabolism: a randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Murtaza, G., Karim, S., Akram, M. R., Khan, S. A., Azhar, S., Mumtaz, A., & Bin Asad, M. H. H. (2014). Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *BioMed Research International*, 2014.
- Nafees, S., Ahmad, S. T., Arjumand, W., Rashid, S., Ali, N., & Sultana, S. (2012). Modulatory effects of gentisic acid against genotoxicity and hepatotoxicity induced by cyclophosphamide in Swiss albino mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(2), 259-267.
- Nafees, S., Rashid, S., Ali, N., Hasan, S. K., & Sultana, S. (2015). Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NF $\kappa$ B/MAPK pathway. *Chemico-biological interactions*, 231, 98-107.
- Nagaoka, T., Banskota, A. H., Tezuka, Y., Midorikawa, K., Matsushige, K., & Kadota, S. (2003). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biological and pharmaceutical bulletin*, 26(4), 487-491.
- Nakajima Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. (2007b) *Water extracts of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxydant actions* Life Sci. 80(4):370-377
- Nakajima, M., Komagata, S., Fujiki, Y., Kanada, Y., Ebi, H., Itoh, K., ... & Minami, H. (2007a). Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. *Pharmacogenetics and genomics*, 17(6), 431-445.
- Nanaware, S., Shelar, M., Sinnathambi, A., Mahadik, K. R., & Lohidasan, S. (2017). Neuroprotective effect of Indian propolis in  $\beta$ -amyloid induced memory deficit: impact on behavioral and biochemical parameters in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 543-553.
- Narasimhan, A., Chinnaiyan, M., & Karundevi, B. (2015). Ferulic acid exerts its antidiabetic effect by modulating insulin-signalling molecules in the liver of high-fat diet and fructose-induced type-2 diabetic adult male rat. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 40(8), 769-781.
- Nostro, A., Scaffaro, R., D'Arrigo, M., Botta, L., Filocamo, A., Marino, A., & Bisignano, G. (2012). Study on carvacrol and cinnamaldehyde polymeric films: mechanical properties, release kinetics and antibacterial and antibiofilm activities. *Applied microbiology and biotechnology*, 96(4), 1029-1038.
- Ochoa, R., Bejarano, P. A., Glück, S., & Montero, A. J. (2012). Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: a case report and literature review. *Journal of medical case reports*, 6(1), 413.

- Ogunsanwo, O. R., Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Asenuga, E. R., & Saba, A. B. (2017). Biochemical and electrocardiographic studies on the beneficial effects of gallic acid in cyclophosphamide-induced cardiorenal dysfunction. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14(3).
- Omar, R., Igoli, J. O., Zhang, T., Gray, A. I., Ebiloma, G. U., Clements, C. J., ... & Watson, D. G. (2017). The chemical characterization of Nigerian propolis samples and their activity against *Trypanosoma brucei*. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
- Omole, J. G., Ayoka, O. A., Alabi, Q. K., Adefisayo, M. A., Asafa, M. A., Olubunmi, B. O., & Fadeyi, B. A. (2018). Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2156587218757649.
- O'Neill, L. A., & Hardie, D. G. (2013). Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*, 493(7432), 346-355.
- Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., & Sforcin, J. M. (2010). Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3), 314-318.
- Orsi, R. O., Funari, S. R. C., Soares, A. M. V. C., Calvi, S. A., Oliveira, S. L., Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2000). Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 6(2), 205-219.
- Oršolić, N. (2010). A review of propolis antitumor action in vivo and in vitro. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 2(1), 1-20.
- Oršolić, N., Benković, V., Horvat-Knežević, A., Kopjar, N., Kosalec, I., Bakmaz, M., ... & Bašić, I. (2007). Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(5), 946-951.
- Oršolić, N., Knežević, A. H., Šver, L., Terzić, S., & Bašić, I. (2004). Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2-3), 307-315.
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, O. T., Asenuga, E. R., Akinleye, A. S., Ogunsanwo, R. O., & Saba, A. B. (2016b). Cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in wistar rats: the modulatory role of gallic acid as a hepatoprotective and chemopreventive phytochemical. *International journal of preventive medicine*, 7.
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Saba, A. B., Olowu, E. R., Dada, R. O., & Akinrinde, A. S. (2016a). Gallic acid ameliorates cyclophosphamide-induced neurotoxicity in Wistar rats through free radical scavenging activity and improvement in antioxidant defense system. *Journal of dietary supplements*, 13(4), 402-419.
- Padmavathi, R., Senthilnathan, P., Chodon, D., & Sakthisekaran, D. (2006). Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7, 12 dimethyl benz (a) anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Life sciences*, 78(24), 2820-2825.

- Pan, H., Wang, H., Wang, X., Zhu, L., & Mao, L. (2012). The absence of Nrf2 enhances NF- $\kappa$ B-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators of inflammation*, 2012.
- Papasani, V. M. R., Hanumantharayappa, B., & Annapurna, A. (2014). Cardioprotective effect of naringin against doxorubicin induced cardiomyopathy in rats. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(5), 2593-2598.
- Park, J. H., Lee, J. K., Kim, H. S., Chung, S. T., Eom, J. H., Kim, K. A., ... & Oh, H. Y. (2004). Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, 4(3), 429-436.
- Patel, S. (2016). Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents. *Journal of dietary supplements*, 13(3), 245-268.
- Patra, K., Bose, S., Sarkar, S., Rakshit, J., Jana, S., Mukherjee, A., ... & Bhattacharjee, S. (2012). Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *Chemico-biological interactions*, 195(3), 231-239.
- Peña, R. C. (2008). Propolis standardization: a chemical and biological review. *Cien. Inv. Agr.* 35 (1): 17-26. *International Journal of Agriculture and Natural Resources*, 35(1), 11-20.
- Pendse, S., Ginsburg, E., & Singh, A. K. (2004). Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. *American journal of kidney diseases*, 43(5), 772-781.
- Perini, P., Calabrese, M., Rinaldi, L., & Gallo, P. (2007). The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 6(2), 183-190.
- Petros, W. P., Hopkins, P. J., Spruill, S., Broadwater, G., Vredenburgh, J. J., Colvin, O. M., ... & Marks, J. R. (2005). Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(25), 6117-6125.
- Piccinelli, A. L., Mencherini, T., Celano, R., Mouhoubi, Z., Tamendjari, A., Aquino, R. P., & Rastrelli, L. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of Algerian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(21), 5080-5088.
- Pobiega, K., Gniewosz, M., & Kraśniewska, K. (2017). Antimicrobial and antiviral properties of different types of propolis. *Zesz. Probl. Postępów Nauk Rol.*, 589, 69-79.
- Popolo, A., Piccinelli, A. L., Morello, S., Sorrentino, R., Osmany, C. R., Rastrelli, L., & Aldo, P. (2011). Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 89(1), 50-57.
- Popova, M., Dimitrova, R., Al-Lawati, H. T., Tsvetkova, I., Najdenski, H., & Bankova, V. (2013). Omani propolis: chemical profiling, antibacterial activity and new propolis plant sources. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 1-8.

- Potì, F., Santi, D., Spaggiari, G., Zimetti, F., & Zanotti, I. (2019). Polyphenol health effects on cardiovascular and neurodegenerative disorders: A review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 351.
- Pramita Chakraborty, U. H. S., Murmu, N., Das, J. K., Pal, S., & Bhattacharya, S. (2009). Modulation of cyclophosphamide-induced cellular toxicity by diphenylmethyl selenocyanate in vivo, an enzymatic study. *Journal of Cancer Molecules*, 4(6), 183-189.
- Premratanachai, P., & Chanchao, C. (2014). Review of the anticancer activities of bee products. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(5), 337-344.
- Prša, P., Karademir, B., Biçim, G., Mahmoud, H., Dahan, I., Yalçın, A. S., ... & Milisav, I. (2020). The potential use of natural products to negate hepatic, renal and neuronal toxicity induced by cancer therapeutics. *Biochemical Pharmacology*, 173, 113551.
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- Puyo, S., Montaudon, D., & Pourquier, P. (2014). From old alkylating agents to new minor groove binders. *Critical reviews in oncology/hematology*, 89(1), 43-61.
- Qiu, R., Kalthorn, T. F., & Slattery, J. T. (2004). ABCC2-mediated biliary transport of 4-glutathionylcyclophosphamide and its contribution to elimination of 4-hydroxycyclophosphamide in rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 1204-1212.
- Ramos, A. F. N., & Miranda, J. D. (2007). Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 13(4), 697-710.
- Ranchoux, B., Günther, S., Quarek, R., Chaumais, M. C., Dorf Müller, P., Antigny, F., ... & Jaïs, X. (2015). Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *The American journal of pathology*, 185(2), 356-371.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free radical biology and medicine*, 20(7), 933-956.
- Richardson, M. A., Sanders, T., Palmer, J. L., Greisinger, A., & Singletary, S. E. (2000). Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *Journal of clinical oncology*, 18(13), 2505-2514.
- Ristivojević, P., Trifković, J., Andrić, F., & Milojković-Opsenica, D. (2015). Poplar-type propolis: chemical composition, botanical origin and biological activity. *Natural Product Communications*, 10(11), 1934578X1501001117.
- Rivera-Yañez, N., Rodriguez-Canales, M., Nieto-Yañez, O., Jimenez-Estrada, M., Ibarra-Barajas, M., Canales-Martinez, M. M., & Rodriguez-Monroy, M. A. (2018). Hypoglycaemic and antioxidant effects of propolis of Chihuahua in a model of experimental diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D., & Reznick, A. Z. (2013). The effects of acetaldehyde and acrolein on muscle catabolism in C2 myotubes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 190-200.

- Romero, M., Vera, B., Galisteo, M., Toral, M., Gálvez, J., Perez-Vizcaino, F., & Duarte, J. (2017). Protective vascular effects of quercitrin in acute TNBS-colitis in rats: the role of nitric oxide. *Food & function*, 8(8), 2702-2711.
- Roy, J., Pallepati, P., Bettaieb, A., Tanel, A., & Averill-Bates, D. A. (2009). Acrolein induces a cellular stress response and triggers mitochondrial apoptosis in A549 cells. *Chemico-biological interactions*, 181(2), 154-167.
- Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., ... & Buszman, E. (2015). Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, 20(12), 21732-21749.
- Sabio, G., & Davis, R. J. (2014). TNF and MAP kinase signalling pathways. *Seminars in immunology*, 26(3), 237-245.
- Sadeghi, A., Kalantar, M., Molavinia, S., Houshmand, G., Bahadoram, M., Esmailizadeh, M., & Goudarzi, M. (2017). Ameliorative effects of hydroalcoholic extract of *Lavandula officinalis* L. on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in mice. *Journal of Nephrothology*, 6(4), 324-332.
- Said, M. M., Azab, S. S., Saeed, N. M., & El-Demerdash, E. (2018). Antifibrotic mechanism of pinocembrin: impact on oxidative stress, inflammation and TGF- $\beta$ /Smad inhibition in rats. *Annals of hepatology*, 17(2), 307-317.
- Sak, K. (2017). Intake of individual flavonoids and risk of carcinogenesis: overview of epidemiological evidence. *Nutrition and Cancer*, 69(8), 1119-1150.
- Salatino, A., & Salatino, M. L. F. (2018). Brazilian red propolis: legitimate name of the plant resin source. *MOJ Food Process Technol*, 6(1), 21-2.
- Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A., ... & Sharifi-Rad, M. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*.
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali-istituto superiore di sanita*, 43(4), 394.
- Santulli, G., Xie, W., Reiken, S. R., & Marks, A. R. (2015). Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(36), 11389-11394.
- Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., & Nikliński, J. (2012). The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(1), 25-37.
- Sayed-Ahmed, M. M., Aldelemy, M. L., Al-Shabanah, O. A., Hafez, M. M., Al-Hosaini, K. A., Al-Harbi, N. O., ... & Al-Harbi, M. M. (2014). Inhibition of gene expression of carnitine palmitoyltransferase I and heart fatty acid binding protein in cyclophosphamide and ifosfamide-induced acute cardiotoxic rat models. *Cardiovascular toxicology*, 14(3), 232-242.
- Sayed-Ahmed, M. M., Rishk, A. M., Solmon, S., & Abdel-Aleem, S. A. L. A. H. (2000). Protection by L-carnitine against the inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein by chronic administration of doxorubicin. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 12, 275-281.

- Segueni, N., Khadraoui, F., Moussaoui, F., Zellagui, A., Gherraf, N., Lahouel, M., & Rhouati, S. (2010). Volatile constituents of Algerian propolis. *Annals of Biological Research*, 1(2), 103-107.
- Segueni, N., Magid, A. A., Decarme, M., Rhouati, S., Lahouel, M., Antonicelli, F., ... & Hornebeck, W. (2011). Inhibition of stromelysin-1 by caffeic acid derivatives from a propolis sample from Algeria. *Planta medica*, 77(10), 999-1004.
- Segueni, N., Zellagui, A., Moussaoui, F., Lahouel, M., & Rhouati, S. (2016). Flavonoids from Algerian propolis. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S425-S428.
- Sekeroğlu, V., Aydin, B., & Sekeroğlu, Z. A. (2011). Viscum album L. extract and quercetin reduce cyclophosphamide-induced cardiotoxicity, urotoxicity and genotoxicity in mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(11), 2925-31.
- Şengül, E., Gelen, V., Gedikli, S., Özkanlar, S., Gür, C., Çelebi, F., & Çınar, A. (2017). The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 303-307.
- Sevgi, K., Tepe, B., & Sarikurkcu, C. (2015). Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology*, 77, 12-21.
- Seydi, E., Hosseini, S. A., Salimi, A., & Pourahmad, J. (2016). Propolis induce cytotoxicity on cancerous hepatocytes isolated from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting. *PharmaNutrition*, 4(4), 143-150.
- Sforcin, J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*, 30(6), 894-905.
- Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs?. *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
- Shalkami, A. S., Hassan, M. I. A., & Bakr, A. G. (2018). Anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic activity of diosmin in acetic acid-induced ulcerative colitis. *Human & experimental toxicology*, 37(1), 78-86.
- Sharda, S. V., Gulati, S., Tripathi, G., Jafar, T., Kumar, A., Sharma, R. K., & Agrawal, S. (2008). Do glutathione-S-transferase polymorphisms influence response to intravenous cyclophosphamide therapy in idiopathic nephrotic syndrome?. *Pediatric Nephrology*, 23(11), 2001.
- Shen, X., Liu, Y., Luo, X., & Yang, Z. (2019). Advances in Biosynthesis, Pharmacology, and Pharmacokinetics of Pinocembrin, a Promising Natural Small-Molecule Drug. *Molecules*, 24(12), 2323.
- Sherif, I. O. (2018a). The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *International immunopharmacology*, 61, 29-36.



- Sherif, I. O. (2018b). Uroprotective mechanism of quercetin against cyclophosphamide-induced urotoxicity: Effect on oxidative stress and inflammatory markers. *Journal of cellular biochemistry*, 119(9), 7441-7448.
- Shokrzadeh, M., Ahmadi, A., Naghshvar, F., Chabra, A., & Jafarinejad, M. (2014). Prophylactic efficacy of melatonin on cyclophosphamide-induced liver toxicity in mice. *BioMed research international*, 2014.
- Shokrzadeh, M., Chabra, A., Ahmadi, A., Naghshvar, F., Habibi, E., Salehi, F., & Assadpour, S. (2015). Hepatoprotective effects of Zataria multiflora ethanolic extract on liver toxicity induced by cyclophosphamide in mice. *Drug res*, 65(4), 169-175.
- Shrivastava, M., Kar, V., & Shrivastava, S. (2013). Cyclophosphamide altered the myocardial marker enzymes: protection provoked by hesperidin in rats. *International Journal of Phytomedicine*, 5(2), 141.
- Shvarzbeyn, J., & Huleihel, M. (2011). Effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on NFκB activation by HTLV-1 Tax. *Antiviral research*, 90(3), 108-115.
- Silambarasan, T., & Raja, B. (2012). Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology*, 679(1-3), 81-89.
- Silva, B. B., Rosalen, P. L., Cury, J. A., Ikegaki, M., Souza, V. C., Esteves, A., & Alencar, S. M. (2008). Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 5(3), 313-316.
- Silva-Carvalho, R., Miranda-Gonçalves, V., Ferreira, A. M., Cardoso, S. M., Sobral, A. J., Almeida-Aguiar, C., & Baltazar, F. (2014). Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *journal of functional foods*, 11, 160-171.
- Sinanoglu, O., Yener, A. N., Ekici, S., Midi, A., & Aksungar, F. B. (2012). The protective effects of spirulina in cyclophosphamide induced nephrotoxicity and urotoxicity in rats. *Urology*, 80(6), 1392-e1.
- Singh, C., Prakash, C., Tiwari, K. N., Mishra, S. K., & Kumar, V. (2018). Premna integrifolia ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulation of oxidative stress and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 634-643.
- Singh, M., Kumar, N., Shuaib, M., Garg, V. K., & Sharma, A. (2014). A review on renal protective agents for cyclophosphamide induced nephrotoxicity. *World J Pharm Pharmaceut Sci*, 3, 737-747.
- Singh, S., & Kumar, A. (2019). Protective Effect of Edaravone on Cyclophosphamide Induced Oxidative Stress and Neurotoxicity in Rats. *Current drug safety*, 14(3), 209-216.
- Sladek, N. E. (1999). Aldehyde dehydrogenase-mediated cellular relative insensitivity to the oxazaphosphorines. *Current pharmaceutical design*, 5, 607-626.

- Soltani, E. K., Cerezuela, R., Charef, N., Mezaache-Aichour, S., Esteban, M. A., & Zerroug, M. M. (2017). Algerian propolis extracts: Chemical composition, bactericidal activity and in vitro effects on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & shellfish immunology*, 62, 57-67.
- Song, J., Liu, L., Li, L., Liu, J., Song, E., & Song, Y. (2014). Protective effects of lipoic acid and mesna on cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice. *Cell Biochemistry and Function*, 32(2), 125-132.
- Song, Y., Zhang, C., Wang, C., Zhao, L., Wang, Z., Dai, Z., ... & Ma, X. (2016). Ferulic acid against cyclophosphamide-induced heart toxicity in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Šturm, L., & Ulrich, N. P. (2019). Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. *eFood*, 1(1), 24-37.
- Sud'Ina, G. F., Mirzoeva, O. K., Pushkareva, M. A., Korshunova, G., Sumbatyan, N. V., & Varfolomeev, S. D. (1993). Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS letters*, 329(1-2), 21-24.
- Sun, G. W., Qiu, Z. D., Wang, W. N., Sui, X., & Sui, D. J. (2016). Flavonoids extraction from propolis attenuates pathological cardiac hypertrophy through PI3K/AKT signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Sun, L. P., Chen, A. L., Hung, H. C., Chien, Y. H., Huang, J. S., Huang, C. Y., ... & Chen, C. N. (2012). Chrysin: a histone deacetylase 8 inhibitor with anticancer activity and a suitable candidate for the standardization of Chinese propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(47), 11748-11758.
- Sundararajan, R., Cuconati, A., Nelson, D., & White, E. (2001). Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces Bax-Bak interaction and apoptosis, which is inhibited by adenovirus E1B 19K. *Journal of Biological Chemistry*, 276(48), 45120-45127.
- Sung, S. H., Choi, G. H., Lee, N. W., & Shin, B. C. (2017). External use of propolis for oral, skin, and genital diseases: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Suzuki, I., Hayashi, I., Takaki, T., Groveman, D. S., & Fujimiya, Y. (2002). Antitumor and anticytopenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 17(5), 553-562.
- Szliszka, E., Czuba, Z. P., Domino, M., Mazur, B., Zydowicz, G., & Król, W. (2009). Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules*, 14(2), 738-754.
- Szliszka, E., Kucharska, A. Z., Sokół-Łętowska, A., Mertas, A., Czuba, Z. P., & Król, W. (2013). Chemical composition and anti-inflammatory effect of ethanolic extract of Brazilian green propolis on activated J774A. 1 macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Tao, Y., Wang, D., Hu, Y., Huang, Y., Yu, Y., & Wang, D. (2014). The immunological enhancement activity of propolis flavonoids liposome in vitro and in vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

Taslimi, P., Kandemir, F. M., Demir, Y., İleritürk, M., Temel, Y., Caglayan, C., & Gulçin, İ. (2019). The antidiabetic and anticholinergic effects of chrysin on cyclophosphamide-induced multiple organ toxicity in rats: Pharmacological evaluation of some metabolic enzyme activities. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 33(6), e22313.

Temel, Y., Kucukler, S., Yıldırım, S., Caglayan, C., & Kandemir, F. M. (2020). Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(3), 325-337.

Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2013.

Tzankova, V., Aluani, D., Yordanov, Y., Kondeva-Burdina, M., Petrov, P., Bankova, V., ... & Tzankov, B. (2019). Micellar propolis nanoformulation of high antioxidant and hepatoprotective activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29(3), 364-372.

Umthong, S., Phuwapraisirisan, P., Puthong, S., & Chanchao, C. (2011). In vitro antiproliferative activity of partially purified *Trigona laeviceps* propolis from Thailand on human cancer cell lines. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1), 37.

Uysal, E., Yılmaz, H. R., Ugan, Y., Altuntas, A., Dogru, A., Kutlucan, A., & Tunc, S. E. (2015). Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 29(12), 559-563.

Valcic, S., Montenegro, G., Mujica, A. M., Avila, G., Franzblau, S., Singh, M. P., ... & Timmermann, B. N. (1999). Phytochemical, morphological, and biological investigations of propolis from Central Chile. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 54(5-6), 406-416.

Vanhees, K., van Schooten, F. J., van Doorn, S. B. V. W., van Helden, S., Munnia, A., Peluso, M., ... & Godschalk, R. W. (2013). Intrauterine exposure to flavonoids modifies antioxidant status at adulthood and decreases oxidative stress-induced DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 57, 154-161.

Veiga, R. S., De Mendonça, S., Mendes, P. B., Paulino, N., Mimica, M. J., Lagareiro Netto, A. A., ... & Marcucci, M. C. (2017). Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *Journal of Applied Microbiology*, 122(4), 911-920.

Vit, P., Huq, F., Barth, O. M., Campo, M., Pérez-Pérez, E. M., Tomás-Barberán, F. A., & Santos, E. L. (2015). Use of propolis in cancer research. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 88-109.

Wagh, V. D. (2013). Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in pharmacological sciences*, 2013.

- Wagner, T., & Fenneberg, K. (1984). Bioavailability of cyclophosphamide from oral formulations. *European journal of clinical pharmacology*, 26(2), 269-270.
- Wang, G., Zhang, J., Liu, L., Sharma, S., & Dong, Q. (2012). Quercetin potentiates doxorubicin mediated antitumor effects against liver cancer through p53/Bcl-xl. *PLoS one*, 7(12), e51764.
- Wang, L. C., Chu, K. H., Liang, Y. C., Lin, Y. L., & Chiang, B. L. (2010). Caffeic acid phenethyl ester inhibits nuclear factor- $\kappa$ B and protein kinase B signalling pathways and induces caspase-3 expression in primary human CD4+ T cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 160(2), 223-232.
- Wang, L., Tu, Y. C., Lian, T. W., Hung, J. T., Yen, J. H., & Wu, M. J. (2006). Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(26), 9798-9804.
- Wen, X., Li, Y., & Liu, Y. (2010). Opposite Action of Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\gamma$  in Regulating Renal Inflammation FUNCTIONAL SWITCH BY ITS LIGAND. *Journal of Biological Chemistry*, 285(39), 29981-29988.
- Weng, M. S., Liao, C. H., Chen, C. N., Wu, C. L., & Lin, J. K. (2007). Propolin H from Taiwanese propolis induces G1 arrest in human lung carcinoma cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(13), 5289-5298.
- Won Seo, K., Park, M., Jung Song, Y., Kim, S. J., & Ro Yoon, K. (2003). The protective effects of propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytotherapy Research*, 17(3), 250-253.
- Woo, K. J., Jeong, Y. J., Inoue, H., Park, J. W., & Kwon, T. K. (2005). Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS letters*, 579(3), 705-711.
- Woźniak, M., Mrówczyńska, L., Waśkiewicz, A., Rogoziński, T., & Ratajczak, I. (2019). Phenolic Profile and Antioxidant Activity of Propolis Extracts From Poland. *Natural Product Communications*, 14(5), 1934578X19849777.
- Xianchu, L., Lan, Z., Ming, L., & Yanzhi, M. (2018). Protective effects of rutin on lipopolysaccharide-induced heart injury in mice. *The Journal of toxicological sciences*, 43(5), 329-337.
- Xie, X., Shen, Q., Cao, L., Chen, Y., Ma, L., Xiao, Q., ... & Fu, Z. (2019). Depression caused by long-term stress regulates premature aging and is possibly associated with disruption of circadian rhythms in mice. *Physiology & behavior*, 199, 100-110.
- Xu, Y., Luo, L., Chen, B., & Fu, Y. (2009). Recent development of chemical components in propolis. *Frontiers of Biology in China*, 4(4), 385.
- Xuan, H., Li, Z., Yan, H., Sang, Q., Wang, K., He, Q., ... & Hu, F. (2014). Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Xuan, H., Yuan, W., Chang, H., Liu, M., & Hu, F. (2019). Anti-inflammatory effects of Chinese propolis in lipopolysaccharide-stimulated human umbilical vein endothelial cells by suppressing autophagy and MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Inflammopharmacology*, 27(3), 561-571.

Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*, *10*(11), 1618.

Yen, C. H., Chiu, H. F., Wu, C. H., Lu, Y. Y., Han, Y. C., Shen, Y. C., ... & Wang, C. K. (2017). Beneficial efficacy of various propolis extracts and their digestive products by in vitro simulated gastrointestinal digestion. *LWT*, *84*, 281-289.

Yildiztugay, E., Ozfidan-Konakci, C., Karahan, H., Kucukoduk, M., & Turkan, I. (2019). Ferulic acid confers tolerance against excess boron by regulating ROS levels and inducing antioxidant system in wheat leaves (*Triticum aestivum*). *Environmental and Experimental Botany*, *161*, 193-202.

YILMAZ, S., & KAYA, E. (2018). Protective Effects of Propolis and Artichoke in Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Rats. *Journal of Firat University, Faculty of Veterinary Medicine*, *32*(2), 093-098.

Yoo, N. H., Jang, D. S., Yoo, J. L., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Cho, J. H., & Kim, J. S. (2008). Erigeronflavanone, a flavanone derivative from the flowers of *Erigeron annuus* with protein glycation and aldose reductase inhibitory activity. *Journal of natural products*, *71*(4), 713-715.

Yuan, J., Ge, K., Mu, J., Rong, J., Zhang, L., Wang, B., ... & Xia, G. (2016). Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity through down-regulating the cytochrome P 2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice. *American journal of translational research*, *8*(10), 4205.

Yumnam, R., Nandan, N., Kumar, N. C., Raj, S., & Mannepalli, A. (2017). Effect of propolis in oral health. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences (ISSN 2456-3110)*, *2*(1), 186-192.

Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, *207*, 214-222.

Zhai, X., Zhang, Z., Liu, W., Liu, B., Zhang, R., Wang, W., ... & Chen, Y. (2018). Protective effect of ALDH2 against cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity via attenuating oxidative stress and reactive aldehydes. *Biochemical and biophysical research communications*, *499*(1), 93-98.

Zhang, J., Tian, Q., & Zhou, S. F. (2006). Clinical pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Current Drug Therapy*, *1*(1), 55-84.

Zhang, Q., Zhao, X. H., & Wang, Z. J. (2009). Cytotoxicity of flavones and flavonols to a human esophageal squamous cell carcinoma cell line (KYSE-510) by induction of G2/M arrest and apoptosis. *Toxicology in vitro*, *23*(5), 797-807.

Zhang, X., Wang, G., Gurley, E. C., & Zhou, H. (2014). Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages. *PLoS One*, *9*(9), e107072.

Zhao, L., Pu, L., Wei, J., Li, J., Wu, J., Xin, Z., ... & Guo, C. (2016). Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of environmental research and public health*, *13*(5), 498.

Zhu, Y., & Bazemore Walker, C. R. (2013). Mass spectrometry characterization of acrolein protein targets in the liver: Focus on site-specific analysis.

**Recherche sur l'hépto-, la néphro et la cardiotoxicité induites par le cyclophosphamide au cours de la chimiothérapie anticancéreuse et effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre cette toxicité**

**Résumé**

Le cyclophosphamide est l'un des agents chimiothérapeutiques les plus utilisés dans le traitement du cancer. Malheureusement, les schémas de chimiothérapie utilisant du cyclophosphamide sont fréquemment associés à diverses toxicités, notamment l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité et la cardiotoxicité. Son mécanisme de toxicité englobe l'induction du stress oxydant et l'inflammation qui activent différentes voies de signalisation et induisent l'apoptose. Afin d'améliorer la qualité de cette chimiothérapie, il se trouve donc indispensable de réduire sa toxicité en utilisant des molécules à effet protecteur. Les composés naturels comme la propolis constituent une bonne source de ces molécules protectrices. Le but de ce travail est donc de faire une recherche sur l'effet protecteur des molécules bioactives de la propolis contre la toxicité induite par le cyclophosphamide. Il a été constaté que les molécules bioactives de la propolis pourraient réduire la toxicité induite par le cyclophosphamide en améliorant les activités des enzymes antioxydantes telles que la SOD, la CAT et la GPx, en augmentant les taux du GSH et en diminuant les taux du MDA. De plus, elles pourraient inhiber l'inflammation en diminuant les taux des facteurs pro-inflammatoires tels que NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, iNOS et COX-2. Elles peuvent aussi moduler la voie MAPK et inhiber l'apoptose en diminuant Bax et en augmentant Bcl-2. Les effets de ces molécules pourraient conférer à la propolis une activité protectrice potentielle contre l'hépto-, la néphro- et la cardio-toxicité induites par le cyclophosphamide.

**Mots-clés:** Cyclophosphamide, Hépatotoxicité, Néphrotoxicité, Cardiotoxicité, Propolis, Molécules bioactives.

**Abstract**

Cyclophosphamide is one of the most common chemotherapy drugs used to treat cancer. Unfortunately, chemotherapy regimens using cyclophosphamide are frequently associated with a variety of toxicities, including hepatotoxicity, nephrotoxicity and cardiotoxicity. Its mechanism of toxicity includes the induction of oxidative stress and inflammation which activate various signaling pathways and induce apoptosis. In order to improve the quality of this chemotherapy, it is therefore essential to reduce its toxicity by using molecules with a protective effect. Natural compounds like propolis are a good source of these protective molecules. The aim of this work is therefore to investigate the protective effect of the bioactive molecules of propolis against the toxicity induced by cyclophosphamide. It was found that the bioactive molecules of propolis may reduce cyclophosphamide-induced toxicity by enhancing the activities of antioxidant enzymes such as SOD, CAT and GPx, increasing GSH levels and decreasing MDA levels. In addition, they may inhibit inflammation by lowering the levels of pro-inflammatory factors such as NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, iNOS and COX-2. They can also modulate the MAPK pathway and inhibit apoptosis by decreasing Bax and increasing Bcl-2. The effects of these molecules could confer on propolis a potential chemoprotective activity against hepato-, nephro- and cardio-toxicity, induced by cyclophosphamide.

**Keywords:** Cyclophosphamide, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity, Cardiotoxicity, Propolis, Bioactive molecules..

**المخلص**

السيكلوفوسفاميد هو أحد أكثر أدوية العلاج الكيميائي شيوعاً المستخدمة في علاج السرطان. لسوء الحظ ، غالباً ما ترتبط أنظمة العلاج الكيميائي التي تستخدم السيكلوفوسفاميد بمجموعة متنوعة من السميات، بما في ذلك السمية الكلوية ، السمية الكبدية ، الكلوية والقلبية. تتضمن آلية السمية الخاصة به تحريض الإجهاد التأكسدي والالتهابات التي تنشط مسارات إشارات مختلفة وتحفز موت الخلايا المبرمج. من أجل تحسين جودة هذا العلاج الكيميائي، من الضروري تقليل سميته باستخدام جزيئات ذات تأثير وقائي. تعتبر المركبات الطبيعية مثل العكبر مصدرًا جيدًا لهذه الجزيئات الواقية، وبالتالي فإن الهدف من هذا العمل هو إجراء بحث حول التأثير الوقائي للجزيئات النشطة بيولوجيًا من العكبر ضد السمية التي يسببها السيكلوفوسفاميد. وقد وجد أن جزيئات العكبر النشطة بيولوجيًا قد تقلل من السمية التي يسببها السيكلوفوسفاميد من خلال تعزيز أنشطة إنزيمات مضادات الأكسدة مثل SOD و CAT و GPX وزيادة مستويات GSH وخفض مستويات MDA. بالإضافة إلى ذلك، قد تمنع الالتهاب عن طريق خفض مستويات العوامل المؤدية للالتهابات مثل NF- $\kappa$ B ، TNF- $\alpha$  ، IL-1 $\beta$  ، IL-6 ، iNOS ، و COX-2. كما يمكنها أيضًا تعديل مسار MAPK ومنع موت الخلايا المبرمج عن طريق تقليل تعبير Bax وزيادة Bcl-2. يمكن أن تضيء تأثيرات هذه الجزيئات للعكبر نشاطًا وقائيًا كيميائيًا محتملاً ضد السمية الكلوية والكبدية والقلبية التي يسببها السيكلوفوسفاميد.

**الكلمات المفتاحية:** السيكلوفوسفاميد ، السمية الكلوية ، السمية الكبدية ، السمية القلبية ، البروبوليس ، الجزيئات النشطة بيولوجيًا.