

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur*  
*Et de la Recherche Scientifique*  
*Université de Jijel*

02  
/ 22

BC.05/06

*Mémoire*

*De Fin D'Etude En Vue De L'obtention Du*  
*Diplôme D'Etudes Supérieures En Biologie*  
*Moléculaire Et Cellulaire*



*Option : biochimie*



*Etude de l'effet préventif des polyphénols*  
*de la propolis contre la néphrotoxicité de*  
*l'Epirubicine et de la vinblastine*

*Jury:*

*PRESIDENT Mr: BOUHOUS MUSTAFA*

*EXAMINATEUR Mr : HANDIS*

*MOHAMED ESSADEK*

*ENCADREUR Dr : LAHOUEL MESBAH*

*Présenté Par :*

*- ZAABAT ASMA*

*- GUENIFI NABIA*



*Promotion : 2006*

# REMERCIEMENT

Nous remercions Dieu qui nous a donné le courage et la volonté d'avoir réussite dans nos études

Avec nos profonds sentiments de respect de reconnaissance, nous tenons à présenter nos sincères remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce mémoire .

**Pr. LAHOUEL MESBAH** qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils, sa compréhension, sa gentillesse, ses encouragements et ses connaissances.

Nous remercions les membres du jury d'avoir accepté d'examiner et juger le contenu de notre mémoire, ainsi que tous les enseignants de biologie de l'université de Jijel qui nous ont transmis leurs savoir durant les quatre années d'études.

Nous remercions également les techniciens de laboratoire de biochimie de biologie pour leur patience surtout **Mr ZIAD**.

En fin,tous les étudiants de magister du laboratoire de recherche pour leur aide précieuse.

**Merci à vous tous.**

# SOMMAIRE

Introduction	01
--------------	----

## partie théorique

### CHAPITRE I: LE REIN

1-1-Rappel anatomique	02
1-2-Structure et histologie	02
1-2-1-Aspect macroscopique	02
a-La capsule	02
b-Le parenchyme rénal	02
1-2-2-L'histologie du néphron	02
a-Le glomérule	02
b-Le tubule	03
1-3-Physiologie du rein	06
1-3-1-Formation de l'urine	06
a-Filtration	06
b-Reabsorption	06
c-Sécrétion	07

### CHAPITRE II: LES ANT-CANCEREUX

II-1-Généralités sur le cancer	10
II-1-1-Naissance du cancer	10
II-1-2-Caractéristiques d'une cellule cancéreuse	10
II-1-3-Traitement du cancer	10
a-La chirurgie	11
b-La radiothérapie	11
c-La chimiothérapie	11
II-2-Les anti-cancéreux	11
II-2-1-Notion des anti-cancéreux	11
II-2-2-Découverte des anti-cancéreux	12
II-2-3-Classification des anti-cancéreux	12
a-Alkylants	12
b-Intercalants	12
c-Anti-métaboliques	13
d-Poisons du fuseau	13
e-Autre médicaments anti-cancéreux	13
II-2-4-Principes d'association de médicaments anti-cancéreux	13
II-2-5-La toxicité des médicaments anti-cancéreux	13
II-2-5-1-Le stress oxydant	13

a-Definition .....	14
b-Les marqueurs biologiques du stress oxydant .....	14
II-3-La néphrotoxicité anti-cancéreuse .....	16
II-3-1-La toxicité rénale aiguë .....	16
II-3-2-La toxicité rénale chronique .....	16
II-4-Autres toxicités et complications métaboliques .....	21
a-Toxicités hématologiques .....	21
b-Atteintes viscérales .....	21
c-Atteintes digestives .....	21
d-Atteintes neurologiques .....	22
e-Toxicités cutanées et des phanères .....	22
f-Reactions allergiques et toxicités métaboliques .....	22
g-Immunosuppression .....	22
II-5-Exemples des anti-cancéreux .....	24
II-5-1-L'Epirubicine .....	24
a-Formule chimique .....	24
b-Mécanisme d'action .....	24
c-Métabolisme et élimination .....	25
d-Posologie et mode d'administration .....	25
II-5-2-Vinblastine .....	26
a-Formule chimique .....	26
b-Mécanisme d'action .....	26
c-Métabolisme et élimination .....	27
d-Posologie et mode d'administration .....	27

### Chapitre III: LES POLYPHENOLS

III-1-Rappel .....	28
III-2-Notion des polyphénols .....	28
III-3-Les composés polyphénoliques .....	28
III-4-Origine et biogenèse .....	29
III-4-1-Origine animal .....	29
III-4-2-Origine végétal .....	29
a-Voie de l'acide Shikimique .....	29
b-Voie des unités acétiques .....	30
c-Association des deux voies .....	30
III-5- Propriétés des polyphénols .....	30
III-5-1- Propriétés physiques .....	30
III-5-2- Propriétés chimiques .....	31
III-5-3- Propriétés bioactives .....	31
III-6- Polyphénols et le système de défense anti-oxydant .....	32
III-6-1-Polyphénols et synthèse de glutathion .....	32
III-7-Exemple d'une substance thérapeutique à compositions phénoliques .....	33
III-7-1-Propolis .....	33
a-Propolis, la défense des abeilles .....	33
b-Composition chimique de la propolis .....	33
c-Les propriétés physico-chimiques .....	34
d-Les propriétés pharmacologiques et biologiques .....	34
e-Les propriétés anti-oxydantes .....	35

# Partie Pratique

## I-MATERIEL ET METHODES

I-1-Matériel	
I-1-1-Entretien des animaux.....	36
I-1-2-Traitement des animaux.....	36
I-1-3-Les réactifs utilisés.....	36
I-1-4-Instruments utilisées.....	37
I-1-5-Prélevement des échantillons.....	38
a-Prélèvement de sang.....	38
b-Sacrifice.....	38
I-1-6-Préparation des médicaments.....	38
I-2-Méthodes.....	41
I-2-1-1-Dosages tissulaires.....	41
*Dosage du MDA.....	41
*Dosage du GSH.....	42
I-2-2-2-Dosages sanguines.....	43
*Dosage du créatinine.....	43

## II-RESULTATS ET INTERPRETATIONS

II-1-1-La mortalité des animaux suite au traitement par les médicaments anti cancéreux.....	45
II-2- Evaluation de la créatininémie.....	45
II-3- Variation des concentrations en MDA.....	46
II-4- Variation des concentrations en GSH.....	48

III-DISCUSSION.....	49
---------------------	----

CONCLUSION.....	52
-----------------	----

## REFERENCES

---

---

## Liste des abréviations

---

---

- ADH : Hormone anti-diurétique
- ADN : Adinosine desoxyribonucleique
- ARN : Adinosine ribonucleique
- DO : Densité optique
- GSH : Glutathion
- GSSG : Glutathion oxydée
- HAA : Hypertension artérielle
- KCl : Chlorure de potassium
- LDL : Low densité lipoprotéines
- LPO : Peroxydes lipidiques
- MDA : Malondialdehyde
- SOD : Superoxyde dismutase
- TBA : thiobarbituric acide
- TCA : Acide trichloroacétique

---

---

## Liste des tableau

---

---

Tableau

Page

### PARTIE THEORIQUE

Tableau I : Propriétés bioactives des polyphénols.....	31
Tableau II : Compositions chimiques de la propolis.....	34

### PARTIE PRATIQUQUE

Tableau III : Dosage de créatinine.....	43
Tableau IV : Résultats du dosage de créatinine.....	45
Tableau V : Résultats du dosage de l'MDA.....	47
Tableau VI : Résultats du dosage de glutathion.....	48

---

---

## Liste des figures

---

---

Figure Page

---

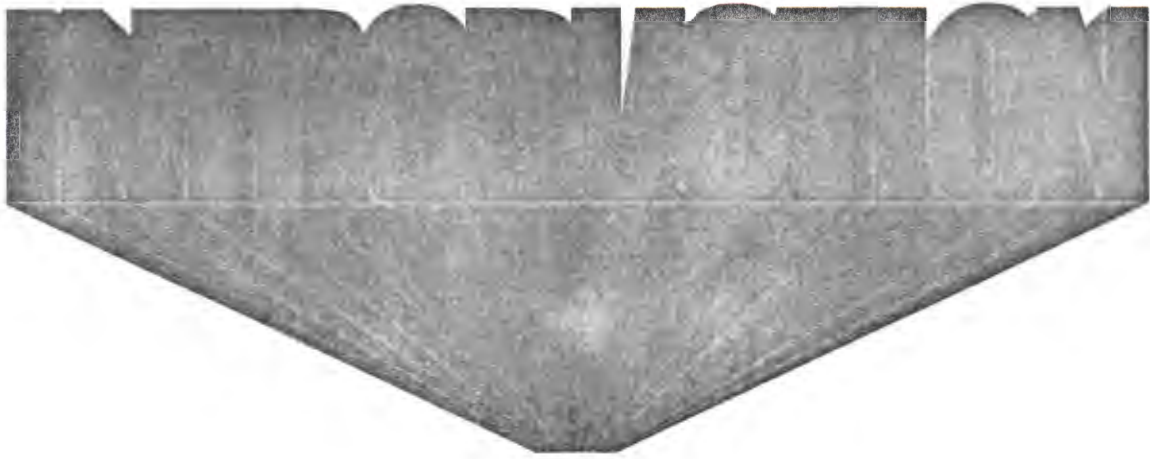
### PARTIE THEORIQUE

Figure I : Coupe du rein.....	5
Figure II : Le néphron.....	5
Figure III : Sites de la réabsorption et de la sécrétion dans un néphron.....	9
Figure IV : Complications cutanés .....	23
Figure V : Structure chimique de l'Epirubicine.....	24
Figure VI : Structure chimique de la vinblastine .....	26

### PARTIE PRATIQUE

Figure VII : Prélèvement de sang .....	39
Figure VIII : Sacrifice des animaux.....	39
Figure VIII : Variation de créatininémie en fonction du temps après traitement par l'Epirubicine 60mg/kg et la vinblastine 1mg/kg sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour.....	46
Figure X : Variation des concentrations en MDA en fonction du temps après traitement par l'Epirubicine 60mg/kg et la vinblastine 1mg/kg sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour.....	47
Figure XI : Variation des concentration en GSH en fonction du temps après traitement par l'Epirubicine 60mg/kg et la vinblastine 1mg/kg sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour .....	48





## ***INTRODUCTION GENERALE***

Du fait de l'amélioration du rendement des moyens thérapeutiques et diagnostiques au cours des vingt dernières années, la lutte contre le cancer a donc remarquablement progressé et le traitement par des agents mis au point dans le cadre de la chimie thérapeutique est l'objet d'un gigantesque effort de recherche à l'échelle mondiale. (Privat M., 1985)

D'autre côté les problèmes posés par la chimiothérapie sont multiples et la thérapeutique présente beaucoup d'inconvénients à cause de ses effets secondaires résultant de la toxicité sélective des substances anti-tumorales sur les cellules malignes et qui n'épargne pas les cellules saines comme celles du rein. (Amiel J.L., 1985)

Le rein est en effet un organe particulièrement exposé à l'action des toxiques car il est la voie d'élimination principale pour un grand nombre des néphro-toxicités d'origine médicamenteuse est important. (Frank C. et Lague G., 1992)

Donc comment on peut éliminer ou diminuer ses effets nocifs des médicaments anti-cancéreux?

Plusieurs travaux ont montré le rôle des poly phénols dans la détoxification. Ce groupe de substances préparé à partir d'une famille de plantes médicinales porte des structures qui leur permet de piéger et neutraliser les radicaux libres. (Lahouel M., 1985)

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet préventif d'une substance naturelle à principe actif phénolique qui est la propolis sur la toxicité rénale des anti-cancéreux notamment l'Epirubicine et Vinblastine.

# Chapitre 1

## LE REIN

### I- Rappel Anatomique:

Les reins sont des organes glandulaires volumineux , symétriquement placés de chaque coté de la colonne vertébral dans les fosses lombaires , la forme générale du rein est celle d'une grame d'haricot , sa coloration est rouge foncée (Elaine et Gray,1993).

### I-2- Structure et Histologie:

#### I-2-1-Aspect macroscopique:

Une coupe du rein permet d'analyser les différentes zones(Figure 1)

#### -La capsule:

Entoure le rein , c'est une structure lisse , résistante et peu extensible.(Obraska et al.,1974)

#### -Le parenchyme rénale:

Comporte deux zones : La substance médullaire et la substance corticale qui entoure les pyramides de Malpighi(Legrain et al .,1985;Domart et Borneuf,1990).

#### I-2-2-L'histologie du néphron :

Le néphron est une unité fonctionnelle du rein ,il est constitué par

#### a-Le glomérule :

Est la chambre de filtration du plasma pour constituer l'urine primitive, histologiquement le glomérule est formé de deux parties .(Elaine et Marie,2000)

#### La capsule du Bowman:

Elle est constitué par une membrane basale qui soutient un épithélium très différencié , les cellules épithéliales sont volumineuses ; elles sont appelées Podocytes

## Chapitre I :le rein

---

car les prolongements cytoplasmiques pédiculés du cytoplasme recouvrent la couche externe des capillaires glomérulaires

Les prolongements cytoplasmiques ne possèdent pas d'organites mais contiennent de nombreux microfilaments.(Takahashi,1983)

### -Les capillaires:

les capillaires sont constitués d'un endothélium reposant sur la basale .

Au total le plasma est filtré à travers une membrane comportant trois couches:

L'endothélium capillaire , la membrane basale et l'épithélium urinaire formé par les podocytes , la membrane basale , ainsi que le glycocalyx des cellules endothéliales et épithéliales sont électronégatifs à l'état normal, cette électronégativité pourrait être perdue a l'état pathologique .(Obraska et al.,1974)

### b- Le tubule:

C'est la partie du néphron où l'urine primitive va subir les modifications qui vont aboutir à la formation de l'urine . Le tubule est formé de plusieurs parties:(Cotran,1984)

### -Le tube contourné proximal:

Il est situé dans le cortex et tapissé par un épithélium prismatique possédant un cytoplasme granuleux . Dans ce tubule la partie apical des cellules portent des microvillosités denses , ce qui augmente considérablement la surface de contact des cellules avec le filtrat.(Takahashi,1983)

### L'Anse de Henlé:

On lui distingue deux portions : Branche descendante et Branche ascendante  
(Graham et al.,1978)

#### - Tubule contourné distal:

Il est tapissé par une couche unique d'épithélium cubique possédant un cytoplasme clair. ce segment est responsable de l'échange des électrolytes.(Elaine et Marie,2000)

#### -Tubule collecteur.

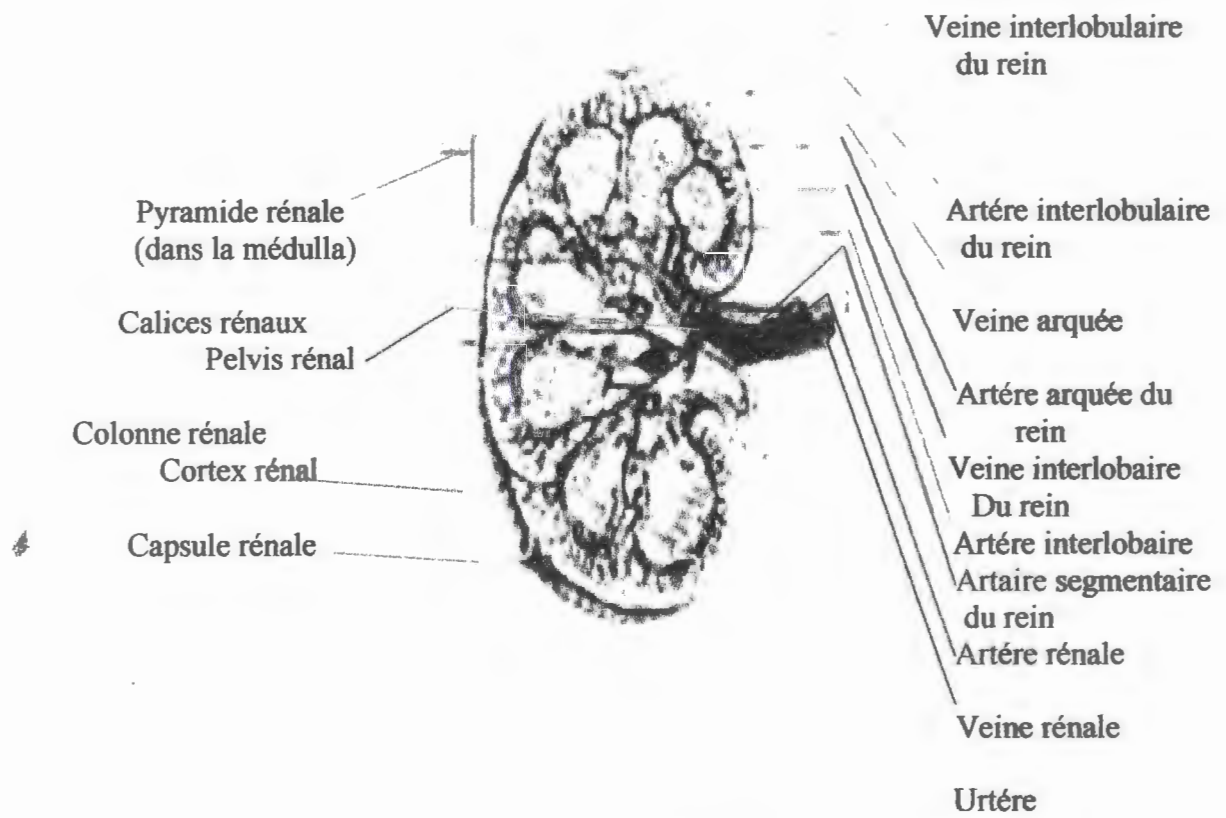


Figure I : Coupe du rein (Elaine, 2000)

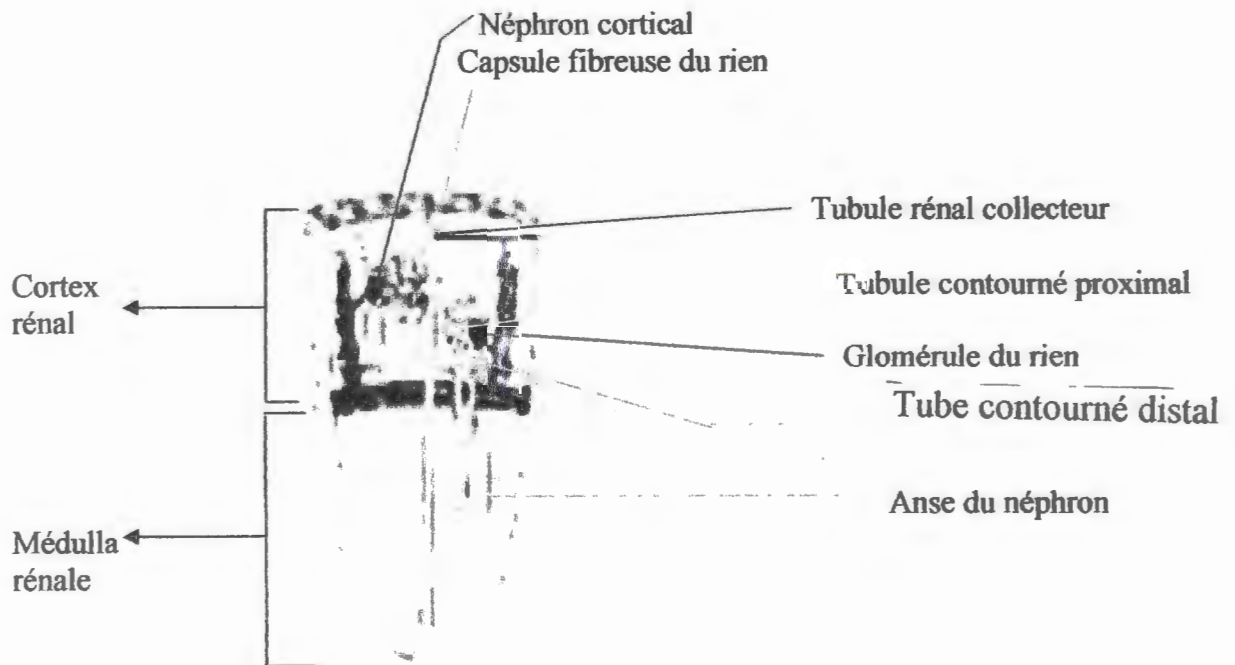


Figure II : Le néphron (Elaine, 2000)

### I-3- PHYSIOLOGIE DU REIN:

Le rein assure de nombreuses fonctions.

1-Mettre de l'équilibre hydro-électrolytique, c'est-à-dire du volume, de la tonicité et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie).

2-Elimination des produits et déchets d'origine métabolique(par exemple urée, acide urique, créatinine ...) et de substances chimiques exogènes ou de leurs métabolites (toxiques, médicaments).

3-Contrôle de l'équilibre acido-basique (Morin,2002)

4-Fonctions endocrines (Barjon et al.,1991)

Les trois premières fonctions sont réalisées par la formation et l'élimination de l'urine.

#### I-3-1-La formation de l'urine

La formation de l'urine est le résultat de trois processus:

##### a- Filtration:

L'eau et les solutés plus petits que les protéines sont poussés à travers les parois des capillaires et les pores de capsule glomérulaire rénale jusque dans le tube rénal (Jaime et Marie,2000)

##### b- Réabsorption:

L'eau, le glucose, les acides aminés et les ions nécessaires sont retirés du filtrat, ils traversent les tubulaires puis entrent dans le sang capillaire.(Takahashi,1983)

Certains produits du catabolisme azoté sont ainsi réabsorbés dans le tube rénal comme:



\*L'urée:

L'urée ( $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ ) a été la première molécule organique à être synthétisée, vers 1850 par Wholer(Suisse). Le cycle de l'urée est la voie métabolique qui permet d'éliminer de l'organisme les excès d'azote d'origine endogène ou exogène par détoxication de l'ammoniaque en urée .(Leonard,2000;Brusilow et Maestra 1996)

\*L'acide urique:

\* L'acide urique est réabsorbé en quasi-totalité dans le tubule, puis sécrété en un lieu plus distal

Le rein est également chargé de l'élimination de substances produites au cours du métabolisme cellulaires , hormones, sels biliaires .

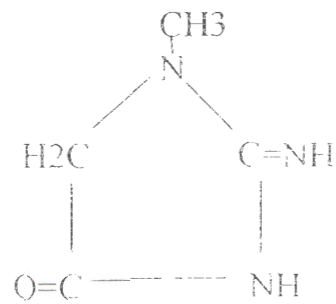
Il excrète également activement des substances étrangères à l'organisme en particulier médicaments et toxiques.(Obraska et al ,1974)

c- Sécrétion:

Les ions  $\text{H}^+$  et  $\text{K}^+$ , la créatinine et les médicaments sont retirés du sang péritubulaire et sécrétés par les cellules tubulaires dans le filtrat.(Elaine et Marie 2000)

\* La créatinine:

La créatinine est une substance endogène formé dans l'organisme humain par déshydratation non enzymatique de la créatine, excreté complètement dans l'urine par filtration glomérulaire, le schéma ci-dessous montre la structure de la créatinine



La créatinine est synthétisée par le foie et stockée dans les muscles du squelette et est le produit terminal du catabolisme musculaire, elle est éliminée par voie urinaire (Frank et al., 1992; Lacour, 1992)

Son taux dépend de la masse musculaire et de la fonction rénale. Les taux normaux sont compris entre 8 et 13 mg/L chez l'homme et entre 6 et 10 mg/L chez la femme (Legrain et al., 1978)

Une concentration élevée de la créatinine dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal (Frank et al., 1992).

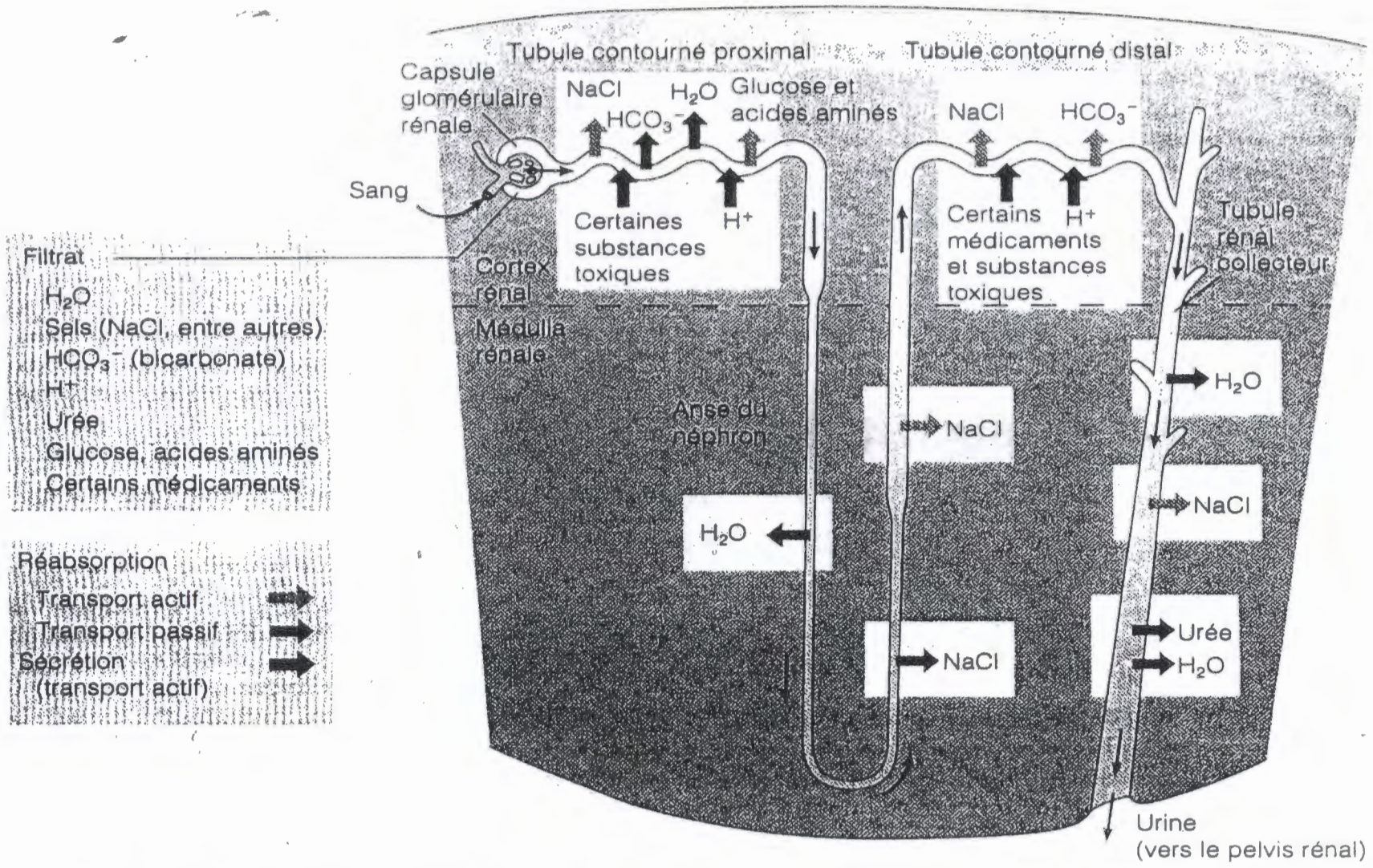


Figure III : Sites de la réabsorption et de la sécrétion dans un néphron. ( Marieb, 2000 )

# Chapitre 2

## LES ANTI-CANCEREUX

## II-1-GENERALITES SUR LE CANCER:

### II-1-1-Naissance du cancer:

C'est la theorie de REGAUD que rien jusqu'à maintenant n'a permis de mettre en doute. Bien que tres rarement concluant. l'expérience consistant a injecter une seule cellule cancéreuse a un animal sain, pour provoquer ainsi l'évolution d'un cancer qui le tuera.(Amiel,1985)

A partir de cette cellule transformée par des influences chimiques, physiques et virales, se developpe un clone de cellules filles

\*

Deux éventualités sont possibles.

-Les clones doués d'un pouvoir anti-génique déclenchent des réactions immunitaires de rejet (Théorie de la "surveillance" de BURNET).

Les clones se multiplient et les tissus qui les hébergent les tolèrent.

Donc comme hypothèse le tumeur se comporte comme une greffe de tissus étranger que l'organisme tolere (Bourignon et al.,1974)

### II-1-2- Caractéristiques d'une cellule cancéreuse:

La cellule cancéreuse est une cellule au sein de la quelle quelques oncogènes ont été réactivés de façon permanente elle est caractérisée par le fait que sa prolifération n'est plus commandée par un rythme propre à cette cellule.(Amiel,1985;Jean-Marie,1987).

### II-1-3- Traitement du cancer :

Il est possible de traiter certaines tumeurs bénignes. Sinon, l'ablation chirurgical est le traitement de référence, si la tumeur est maligne, on peut avoir également recours a la radiothérapie et a la chimiothérapie cancéreuse.

### a- La chirurgie

L'acte chirurgical est le plus ancien des tumeurs solides. Actuellement pour la majorité de ces malades, la guérison ne pourra être obtenue qu'après ablation chirurgicale complète de la tumeur et des métastases (Jean-Marie, 1987)

### b- La radiothérapie

Elle est basée sur l'utilisation diagnostique ou thérapeutique des rayonnements X, elle est plus souvent combinée à la chirurgie et la chimiothérapie. Les radiations ionisantes exercent sur les molécules de l'ADN des lésions irréversibles qui stoppent la cellule à se diviser et donc sa mort (Jean-Marie, 1987)

### c- La chimiothérapie :

La chimiothérapie est la science qui se propose d'appliquer des "principes actifs" naturels ou synthétiques de structure parfaitement connue (qu'on appelle anti-cancéreux) qui réduisent le rythme de multiplication des cellules tumorales. (Privat, 1985)

La plupart des substances utilisées en chimiothérapie sont toxiques pour toutes les cellules ainsi que les cellules cancéreuses comme les cellules saines.

Ce manque de spécificité provoque un grand nombre d'effets indésirables souvent graves, qui nuisent à l'efficacité de l'action thérapeutique. (Bourguion et al., 1974)

## II-2-LES ANTI-CANCEREUX

### II-2-1-Notion des Anti-cancéreux:

Seules les substances utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse pour être actives, une substance devra tuer la totalité des cellules composant la tumeur ; puisqu'une seule est capable de repopuler la tumeur. Cela nécessite un très haut degré de spécificité de la substance et l'emploi de doses massives ce qui entraîne un effet toxique pour les cellules saines.

Toutes les substances anti-cancéreuses connues à ce jour agissent de façon non sélective, mais la sensibilité des cellules cancéreuses étant beaucoup plus élevée, le tissu tumoral sera détruit en priorité. (Site Internet-43-)

### II-2-2-Découverte des Anti-cancéreux :

Les moutardes azotées sont des dérivées lointaines des gaz de combat de 1914 en 1942, on observe pour la première fois une courte rémission chez un malade porteur de lymphome

Chaque année, depuis des milliers de nouvelles molécules, sont élaborées et testées in vitro et in vivo chez l'animal seulement, quelques unes seront utilisées en clinique. Après les Alkylants dérivés des moutardes azotés, on mise en place des médicaments proche des molécules furent introduites à partir d'extrait des plantes ayant souvent des mécanismes d'action très variés

Le Cisplatine fut découvert par hasard parce que les bactéries ne poussaient pas autour d'électrode en platine. (Site Internet-44-)

### II-2-3-Classification des Anti-cancéreux :

Depuis la découverte du premier agent Anti-cancéreux, l'arsenal thérapeutique s'est développé et compte maintenant plus d'une cinquantaine de principes actifs qui peuvent être classés en 5 grandes familles en fonction de leur mode d'action.

#### a- Alkylants :

Les agents d'alkylation provoquent l'alkylation des résidus guanine de l'ADN avec, soit altération soit rupture des chaînes, ce qui aboutit à la mort de la cellule touchée. (Hardman et al., 1998)

#### b- Intercalants

Cette dénomination regroupe des médicaments établissant une lésion intercalative entre deux paires adjacentes de bases de l'ADN. (Scnor, 1992).

### c- Les Anti-métabolites :

Sont des Anti-cancéreux qui inhibent habituellement une ou plusieurs étapes de la synthèse des acides nucléiques (Bourgion et al., 1974; Scnor, 1992)

### d- Les poisons du fuseau :

Sont des produits qui bloquent la division cellulaire en métaphase et modifient ce dernier dans sa structure même, en agissant sur la viscosité plasmatique et la répartition chromosomique (Bourgion et al., 1974)

### e- autres médicaments Anti-cancéreux :

\* Agent inhibant les Topo-isomérases :

-Inhibiteurs Topo-isomérase I

-Podophyllotoxines responsable de cassure de l'ADN liées à la Topo-isomérase II

\* Agent inhibant la synthèse protéique au niveau des ribosomes (Scnor, 1992)

### II-2-4 Principes d'association de médicaments anti-cancéreux:

L'emploi d'un seul médicament anti-cancéreux n'aboutit pas la guérison ou à la rémission durable d'une tumeur sensible l'association de médicaments anti-cancéreux permet d'augmenter la fréquence et la durée des réponses, donc sont appris différents principes régulant le choix d'une polychimiothérapie il faut associer de médicaments actifs individuellement sur la tumeur considérée et qui présentent de mécanisme d'action différent avec une absence de compétition métabolique, un mécanisme de résistance non croisée et leurs propres effets secondaires ou toxicités ne doivent pas s'additionner (Scnor, 1992)

### II-2-5 La toxicité des Médicaments anti-cancéreux:

#### II-2-5-1 Le stress oxydant:

De nombreux médicaments anti-cancéreux produisent des radicaux libres ; qui sont des molécules instables issues de réactions métaboliques et enzymatiques au cours de cycles Cycles d'oxydoréduction qui peut générer un stress oxydant.



### a- Définition:

Le stress oxydant se définira comme étant un déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants Et anti-oxydants en faveur de ces derniers avec comme conséquence l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule (Delattre et al ,200

### b- Les marqueurs biologiques du stress oxydant

#### - La peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires sont la cible principale des radicaux libres , il en résulte la formation de peroxydes lipidiques (LPO) , les LPO se décomposent en sous produits comme la Malon dialdéhyde (MDA) , le 4-hydroxynonéal , l'Ethane ou le Pentane (Site Internet-46-)

#### \*MDA:

Le Malon dialdéhyde est un produit endogène se produisant naturellement de la peroxydation lipidique et de biosynthèse du prostaglandine , il participe à une variété de réactions chimiques et biologiques y compris les protéines, l'ARN et l'ADN , une concentration élevée du MDA est un marqueur fiable d'un stress oxydant .(Delattre et al,2003)

#### \*LDL:

Les acides gras polyinsaturés sont aussi les constituants des LDL . L'oxydation des LDL est un processus important dans le développement de l'Athérosclérose , les patients à haut risque de développer des accidents cardiovasculaires et dialysés rénaux présentent des taux anormaux en LDL oxydées(Delattre et al,2003)

\*Les protéines oxydées:

En cas de stress oxydant , les protéines peuvent se dénaturer , se fragmenter ou perdre leurs structures primaires et secondaires. Les dommages oxydatifs au niveau des protéines peuvent se manifester de diverses manières:

-Apparition de groupements hydroperoxydes

-Oxydation des chaînes latérales des acides aminés avec formation de ponts désulfures.

Formation de dérivés chlorés .

La méthode en évidence de groupements carbonyles dans les protéines oxydées est la technique représentative de la présence d'un stress oxydant .(Site Internet-46-)

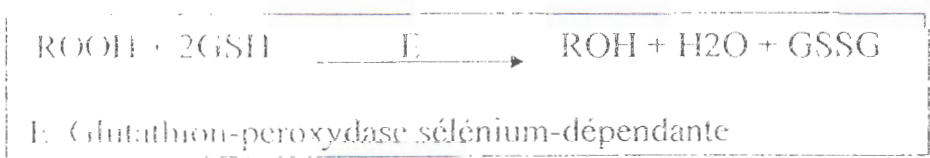
\*La 8-hydroxy-2' déoxyguanosine ( 8-OH-dG ):

Les radicaux libres ont une grande affinité de réaction avec certaines bases constitutives de l'ADN . La guanine est ainsi facilement transformée en ( 8-OH-dG ) qui s'accumulera au sein de l'ADN causant ainsi des mutations impliquées dans le développement du cancer .

La concentration de la 8-OH-dG doit être standardisée par rapport à la créatinine lorsqu'elle est mesurée dans les urines .(Delattre et al.,2003)

\*Le glutathion oxydé:

Le glutathion (GSH ) est un tripeptide qui joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant , il est utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés. Lors d'un stress oxydant , le GSH est généralement consommé à cause de son oxydation en GSSG donc les concentrations trop basses en GSH conduisent à une diminution de la défense immunitaire .(Site Internet-46-)



### II-3-La néphrotoxicité anti-cancéreuse :

L'index thérapeutique de la majorité des agents Anti-cancéreux reste faible et leur utilisation limitée par les toxicités aiguës et chroniques . Ces agents sont éliminés principalement par voie rénale : donc l'insuffisance rénale expose au risque d'accumulation des cytotoxiques à élimination rénale ce qui majore nettement leur toxicité sur les tissus sains .(Scnor,1992)

#### II-3-1-La toxicité rénale aiguë :

L'atteinte rénale aiguë est définie par la perte habituellement brutale de toute ou une partie des fonctions rénales .Elle est en général réversible et la récupération de la fonction rénale initiale est possible .(Legrain et al.,1978;Anderson et Schrir,1986)

Cette toxicité peut être fonctionnelle , parenchymateuse ou obstructive post-rénale;(Bourmerias,1998)

elle s'observe de quelques heures à quelques jours après l'administration d'un médicament anti-cancéreux . leur incidence et leur sévérité sont souvent liées à la dose administrée .(Scnor,1992)

La toxicité rénale d'un Anti-cancéreux est due à sa précipitation tubulaire ainsi qu'à celle de son métabolite .En cas d'hydratation insuffisante , il entraîne une tubulopathie qui retarde l'élimination urinaire du médicament avec fuite de Magnésium , puis une réduction de la filtration glomérulaire et une amino-acidurie ainsi qu'une enzymurie .(Jean-Marie ,1987)

#### II-3-2-La toxicité rénale chronique :

L'insuffisance rénale chronique est l'altération lente , permanente et irréversible des fonctions rénales . due à la perte définitive d'un nombre significatif de néphrons fonctionnels .(Page,1995.Brannner et Lazarus,1982).

Cette toxicité ne se manifeste qu'après plusieurs administrations d'un ou de plusieurs médicaments anti-cancéreux .il existe le plus souvent une relation entre le risque de survenue d'une toxicité chronique et la dose cumulative du médicament en cause .(Scnor,1992)

### a- Néphropathie obstructive intrarénale:

Le traitement par haute doses d'un médicament anti-cancéreux provoque des précipitations intratubulaires qui peuvent s'agir de cristaux d'acide urique ou de phosphate de calcium dans le syndrome de lyse tumorale, de paraprotéines dans le myélome multiple et les dyglobulinémies paranéoplasique, et en fin de phosphate de calcium dans l'hypercalcémie. (Hostetter et Brenner 1986)

### b- Cystite hémorragique :

Il s'agit d'une complication potentiellement très grave qui peut être causée par un traitement chimiothérapique ou par une infection virale.

Elle se manifeste par une hématurie, des cystalgies, un cailloutage vésical avec rétention urinaire et éventuellement insuffisance rénale, cette complication se verra principalement après l'administration des agents Alkylants. (Robert, 1976).

### c- Diminution de la filtration glomérulaire :

La réduction de la filtration glomérulaire est à l'origine de l'augmentation des déchets azotés : urée, créatinine et acide urique (Glassock et Brenner, 1982)

### d- Les lésions glomérulaires :

Apparaissent une à deux semaines après l'administration du médicament. Ces lésions glomérulaires sont caractérisées par une fusion des podocytes et la formation des vacuoles dans l'espace urinaire. (Robert, 1976)

### e- Nécrose tubulaires :

Une nécrose de l'épithélium tubulaire rénal entraîne une défaillance rénale consistant en une anurie ou une oligurie sévère et une urémie qui se développe rapidement. (Cotran, 1984)

### f- Toxicité des tubules proximaux :

Ces médicaments peuvent altérer les fonctions tubulaires sous forme de glycosurie d'acido-acidurie et de polyurie .

La mort cellulaire une azotémie importante et l'anurie surviennent à des doses plus élevées (Frank et al ,1992)

### g- Toxicité des tubules distaux :

Les Anti-cancéreux néphrotoxiques affectent les tubules distaux , provoquant une acidification de l'urine , en relation avec l'une des fonctions des tubules qui est de sécréter l'ion  $H^+$  (Rayane,2002)

### h- Troubles Hydro-Electriques :

#### \*Troubles de l'excrétion de l'eau :

Le patient devient incapable de conserver l'eau en cas de restriction hydrique excessive ou d'éliminer l'eau en cas de charge hydrique excessive donc les troubles de la concentration des urines sont présents .(Page,1995;Barjon et al.,1991).

#### \*Desordres électrolytiques :

##### -Les Hyponatrémie :

Ce sont des complications rares observées lors de la prescription des agents anti-cancéreux et sont souvent dues à des erreurs de réanimation hydroélectrique . (Site Internet-45-)

##### - Les Hypomagnésémies :

Les hypomagnésémie sont fréquentes après chimiothérapie et sont probablement le reflet de la tubulopathie induite par ce traitement  
Elles peuvent être sévère et responsables d'une hyperexcitabilité neuromusculaire , elles favorisent l'élimination urinaire du potassium, ce qui aggrave l'hypokaliémie associée . (Site Internet-45-)

\*Troubles de l'Équilibre Acido-basique :

-Hyperphosphorémie et Hypocalcémie :

L'hyperphosphorémie se constitue rapidement après le début du traitement et peut entraîner une hyperphosphaturie et une hypocalcémie secondaire (le produit "calcium ionisé "x "phosphore" est stable toute augmentation d'un des deux ions entraîne la diminution de l'autre par précipitation de phosphate de calcium ).

Ce phénomène peut aussi avoir lieu dans l'urine , surtout à pH alcalin et être responsable d'une Néphrocalcinose aigue .(Site Internet-45-)

i- La protéinurie :

La présence des protéines en grandes quantités dans l'urine est une indication de la perte de la fonction de réabsorption tubulaire , par contre l'excrétion de protéines de poids moléculaire élevé indique une perte de l'intégrité des glomérules .(Armengau et al.,1992)

j- Glycosurie :

Le glucose présent dans le filtrat glomérulaire est totalement réabsorbé dans les tubules , tant que la quantité réabsorbée ne dépasse pas le transport maximum .

La glycosurie en l'absence d'hyperglycémie indique une déficience tubulaire .(Frank et al.,1992)

k- Enzymurie :

La présence d'enzymes comme la maltase ou la tréhalase peut indiquer la destruction des tubules proximaux .(Scnor,1992)

l- Volume urinaire et Osmolarité :

La chimiothérapie peut provoquer une oligurie ou même une anurie , resultat de dommages tubulaires , avec un œdème interstitiel simultané et la présence de sédiments et de debris dans la lumière .(Frank et al.,1992)

\*l'hyperuricémie :

Affect due a une anomalie du métabolisme de l'acide urique avec dépôt de cristaux durât de sodium dans les tissus selon un mécanisme de catabolisme des cellules malignes aggravé par la chimiothérapie .(Site Internet-45-)

m- La néphropathie uratique :

L'acide urique est un acide organique essentiellement éliminé par le rein . lors d'un traitement chimiothérapique actif .la lyse cellulaire induite libère de grandes quantités d'acide nucléique dont le catabolisme génère dans l'organisme une augmentation de la quantité d'acide urique .

Celui-ci subit une filtration glomérulaire , une réabsorption puis une sécrétion tubulaire proportionnelle à son taux plasmatique .

La solubilité de l'acide urique dépend de sa concentration et de son pH urinaire. à pH bas urinaire associé a l'augmentation du pool de l'acide urique peut entraîner une formation de cristaux et précipitation de ces derniers dans la lumière des tubes contournés distaux et des tubes collecteurs .(Site Internet-45-)

n- Le syndrome de lyse tumorale :

Ce syndrome actuellement bien décrit associé les perturbations biologiques suivantes :  
Hyperkaliémie , hyperuricémie , hyperphosphorémie avec hypocalcémie ,augmentation des L.DI. et de creatinine

L'introduction d'une chimiothérapie ou même une simple cortico-thérapie peut déclencher ou aggraver un syndrome de lyse tumorale .(Site Internet-45-)

o- Troubles Endocriniens :

Les troubles endocriniens relatifs à l'insuffisance rénale chronique touchent le fonctionnement des glandes surrénales. ils se résument à :

-Un déficit de la synthèse d'érythropoïétine avec anémie normochrome, normocytaire régénérative .(Page,1995)

-Un défaut d'hydroxylation de la 25-OH vitamine D<sub>3</sub> en 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ,métabolite actif de la vitamine D stimulant de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, est nécessaire a la minéralisation de l'os.(Jungers et al.,1984)

-Une activation du système rénine angiotensine aldostérone responsable de l'HTA (Hypertension artérielle)

### II-4-AUTRES TOXICITES ET COMPLICATIONS METABOLIQUES

#### a- Toxicité Hematologique :

Les symptômes les plus fréquents sont : L'anémie , la leucopénie, la thrombocytopénie les troubles de coagulation .(Scnor,1992)

#### b- Atteintes viscérales :

##### -Complications cardiaques :

Les anti-cancéreux entraînent une génération des radicaux libres et l'atteinte des microsomes des myocytes cardiaques .(Scnor,1992)

##### -Complications pulmonaires

##### -Complications génitales :

Les anti-cancéreux peuvent provoquer une stérilité avec Azoospermie ,Aménorrhée par atteinte ovarienne et en fin le risque embryopathie .(Bourgion et al.,1974)

#### c- Atteintes digestives :

##### -Complications hépatiques :

L'administration de hautes doses induise une élévation des enzymes hépatiques avec Hyperbilirubinémie , une infiltration lipidique (Stéatose)(Bourgion et al.,1974) . des hépatopathies chroniques et en fin des biopsies hépatiques .

- Anoxie , nausées et vomissements

- La stomatite .



- La diarrhée

Les crises douloureuses abdominales et la constipation (Scnor,1992)

d- Atteintes neurologiques :

- La vinblastine induit une Neurotoxicité périphérique cumulative (Bourgion et al.,1974)

- Les complications Polynévritiques .

- La toxicité nerveuse

- Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone Anti-diurétique (ADH)

- Des crises Épileptiques

e- Toxicités cutanée et des phanères :

- L'alopécie La chute des cheveux .

- Les éruptions allergiques .

- Les sclerodermies .

- Une réducte Exfoliatrice .

- Toxicité chronique à type d'hyperpigmentation ou de mélanodermie (Jean-Marie,1987)

f- Réactions allergiques et Toxicités métaboliques :

- Des chocs Anaphylactiques sévères .

- Des manifestations allergiques (Scnor,1992)

g- Immunosuppression :

La lymphopénie (Bourgion et al.,1974)

II-5-EXEMPLE DES ANTI-CANCÉREUX :

II-5-1-L'Epirubicine :

L'Epirubicine ainsi appelé FARMORUBICINE appartient au groupe des Antracyclines . est une solution de couleur rouge pour l'injection dans la circulation sanguine utilisé dans la chimiothérapie anti-cancéreuse du fait de leur action inhibitrice des polymerases des acides nucléiques .(Hardman et al.,1998)

Elle est indiquée dans les carcinomes mammaires , cancer de l'ovaire , lymphomes malins non Hodgkiniens et les cancers microcellulaires du poumon .

Elle est utilisée également dans le traitement des sarcomes des parties molles , les cancer de l'estomac ,de l'œsophage ,du pancréas et les cancers hépatocellulaires .(Site Internet-48-)

a- Formule chimique :

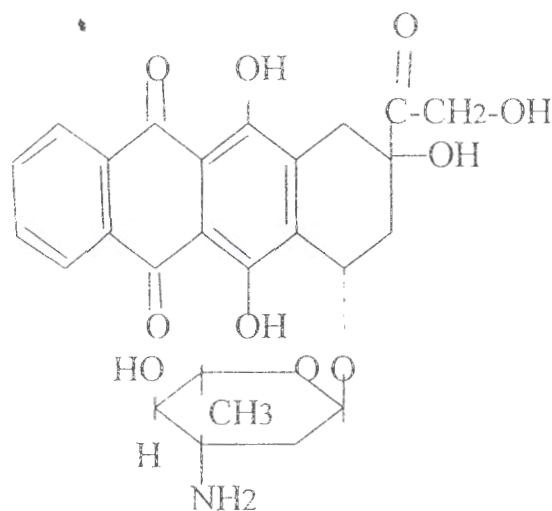


Figure V : Structure chimique d'Epirubicine

b- Le mécanisme d'action :

Ce composé peut s'intercaler avec l'ADN . DE nombreuses fonctions de l'ADN sont alors affectées , y compris la synthèse de l'ADN et de l'ARN donc des coupures simple et double brins peuvent survenir , la coupure d'ADN passe par l'intermédiaire

de l'action de la topo-isomérase II ou par la production des radicaux libres .(Hardman et al.,1998)

L'Epirubicine peut aussi interagir avec les membranes cellulaires et altérer leurs fonctions ainsi il induit des modifications biochimiques dans les cellules résistantes et donc l'augmentation de l'activité de glutathion peroxydase et diminution de celle du topo-isomérase II .(Scnor,1992;Hardman et al.,1998)

### c- Métabolisme et élimination :

Après l'administration , l'Epirubicine est métabolisé essentiellement en Epirubicinol.

les glucuronides d'Epirubicine ou d'Epirubicinol circulent en quantité importante dans le plasma et sont retrouvés dans les urines et la bile .

L'Epirubicine est éliminé après métabolisme en dérivés moins actifs , il est éliminé en majeure partie par le système hépatobiliaire

. La valeur élevée de la clairance plasmatique totale (60 à 80 L/h) traduit donc une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus .(Hardman et al.,1998)

### d- Posologie et mode d'administration :

L'Epirubicine est administré par voie intraveineuse , la posologie moyenne de 40 à 100 mg/m<sup>2</sup> par cycle, chaque cycle étant du précédent par une période de 3 à 4 semaines , les cycles peuvent être espacés en cas de manifestations toxiques et notamment de toxicité hématologique .En cas d'atteinte hépatique ou rénale la dose sera réduite .(Site Internet-48-)

II-5-2-Vinblastine :

La Vinblastine est un cytostatique anti-néoplasique de la classe des vinca-alcaloïdes qui inhibent la croissance des cellules tumorales à prolifération rapide. (Garrett et Crisham,2000) , elle est indiquée dans le traitement curatif du cancer métastatique du testicule , des lymphomes malins non Hodgkiniens et du sarcome de Kaposi

Elle est indiquée ainsi dans le traitement de la maladie de Letter-Siwe , le carcinome du sein et le choriocarcinome .(Hardman et al.,1998)

a- Formule chimique :

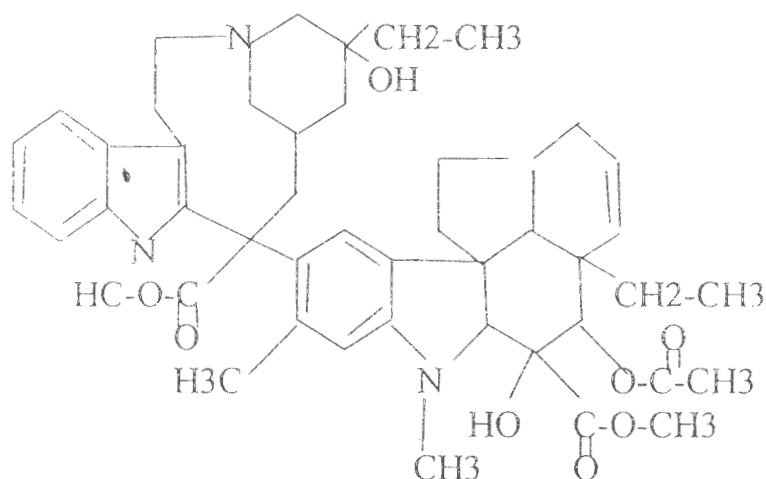


Figure VI : Structure chimique du Vinblastine

b- Mécanisme d'action :

La Vinblastine est un composé spécifique du cycle cellulaire qui bloque les cellules en mitose . L'activité biologique de ce produit s'explique par sa capacité de se fixer de manière spécifique sur la tubuline et empêche sa polymérisation en microtubules donc la division cellulaire est arrêtée en métaphase à cause de la formation de paracristsaux dans les cellules traitées à la Vinblastine suite à la destruction des microtubules du

luseau mitotique . il pourrait agir aussi comme antimétabolite en empêchant l'incorporation de l'acide glutamique dans le cycle de l'acide citrique (Hardman et al.,1998)

### c- Métabolisme et Elimination :

Le seul métabolite connu est la déacétyl vinblastinol, la vinblastine est éliminée essentiellement par voie biliaire ainsi par voie rénale dont 15 à 19 % de la dose sont retrouvés dans les urines en 24h .(Jean-Marie,1987)

### d- Posologie et Elimination :

Il est administré par voie intraveineuse avec rinçage de la veine la dose usuelle est 10mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines la posologie sera moduler en cas d'insuffisance hépato-cellulaire majeure .(Hardman et al.,1998)

# Chapitre 3

## LES POLYPHÉNOLES

### III- Les polyphénols

#### III-1-Rappel:

Depuis longtemps, la vie de l'homme a été étroitement liée au monde des plantes qui sont utilisées non seulement comme source de nutrition mais également tant que remède à ces multiples maux, de nos jours, malgré le développement de la chimie thérapeutique, l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales a couvert une large place pour lutter contre les maladies.

Les principes actifs des plantes médicinales appartiennent à trois grandes familles chimiques des molécules: les alcaloïdes, les polyphénols et les terpènes.(site internet-43-)

#### III-2-Les polyphénols:

Dans les plantes de la nourriture, les polyphénols sont un groupe flexible de Phytochimie avec beaucoup d'activités potentiellement salutaires dans la prévention des maladies.

De point de vue chimique, un composé phénolique est une molécule comprenant ou moins un noyau aromatique ou benzénique dont ou moins un atome d'hydrogène est remplacé par le groupement oxhydryle-OH (LAVollay J., 1985).

#### III.3. Les composés polyphénoliques :

Les polyphénols possèdent plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions (OH alcoolique, carboxyle.....) dans cette catégorie on trouve de nombreuses substances: les noyaux simples en  $C_6 - C_1$  et  $C_6 - C_3$  (les acides phénoliques), les noyaux dérivant de l'extension du phényle propane en  $C_6 - C_3 - C_6$ , comme les chalcones, les flavones, les flavonols ou les dérivés du flavone ou du flavone-3-ol (catéchines et proanthocyanidines). Ces substances sont appelées flavonoïdes. (Bruneton J 1993)

A cette classe de composés appartiennent des constituants secondaires des plantes, les dérivés de la coumarine les tanins et les lignines.(LAVollay J. 1985)

### III.4. origine et biogenèse :

Dans la nature, la synthèse du noyau aromatique est le fait des seuls végétaux et micro-organismes.

#### III.4.1. origine animale :

Les animaux, en principe, sont incapables de constituer le noyau aromatique, aussi les substances phénoliques qu'ils produisent en petites quantités, sont elles formés à partir d'un noyau préfabriqué, présente dans certains composés aromatiques de leurs aliments comme la phénylalanine et le tryptophane (Trp) des systèmes enzymatiques d'hydroxylation. leur permettent de greffer les groupements phénoliques sur ces noyaux ainsi la phénylalanine donne la tyrosine qui elle-même peut être transformé en adrénaline ou d'une manière plus complexe, en tyrosine. (LAVollay 1985)

#### III.4.2. origine végétale :

Chez les végétaux, comme chez les micro-organismes toutes les substances organique dérivent de molécules de glucides simples, lorsque une bactérie comme *E. coli* produit un composé aromatique à partir du glucose de son milieu de culture, une série de corps intermédiaires sépare la molécule aromatique de la molécule de sucre.

Les composés phénoliques des végétaux sont issus de deux grandes voies d'aromogènese (LAVollay 1985)

##### a. voie de l'acide shikimique :

C'est la voie la plus courant, conduits des ases aux acides aminés aromatiques (phénylalanine - tyrosine), puis par désamination de ces derniers, aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés : acides benzoïques, acétophénones, lignanes, et lignines, coumarines ... etc. (Bruneton 1993)



### b. Voie des unités acétiques :

La formation du noyau aromatique chez les végétaux pouvait résulter de la condensation d'unités à deux atomes de carbone (-CH<sub>2</sub>-CO-), la condensation « tête à queue » d'unités acétiques pouvait rendre compte de la formation de composés phénoliques polycycliques, chromones, isocoumarine, arcinols, depsides, depsidones, xanthones, quinones ... etc. (LaVollay *et al.*, 1985)

### c- Association des deux voies :

Flavonoïdes et anthocyanidines, ces deux grandes voies de biosynthèse aromatique fréquente dans la biogenèse des flavonoïdes et anthocyanidines, sont donc mises en œuvre pour constituer chacune l'une des parties du squelette C<sub>6</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> à partir de l'acide cinnamique provenant de la désamination de la phénylalanine.

L'acide cinnamique est d'abord activé à l'état d'ester de la coenzyme A par une cinnamoyl- coenzyme A - synthétase, l'allongement de la chaîne latérale de l'acide cinnamique par trois unités acétiques conduit à un enchaînement poly B - cétonique, dont la cyclisation donne noyau d'une chalcone précurseur des composés polycycliques. (Bruneton *et al.*, 1993).

## III.5. Propriétés des polyphénols :

### III.5.1. Propriétés physiques :

Les polyphénols sont des molécules associées par des liaisons hydrogènes donc peu volatils, ils sont très solubles dans la plus parts des solvants organiques, mais ils forment avec l'eau un hydrate peu stable à 15°C avec décomposition, ces éléments dans l'ultra violet moyen, les phénols absorbent vers 240nm, ils sont caractérisés en infrarouge par une bande forte de la liaison O-H (Laurent *et al.*, 1985)

### III.5.2. Propriétés chimiques :

Les propriétés chimiques peuvent être classées en cinq groupes : les réactions correspondant à la rupture de la liaison O-H, la liaison C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> – OH, l'hydrogénation du noyau, les substitutions dans le noyau benzénique et en fin l'oxydation. (Laurent, 1988)

### III.5.3. Propriétés bio actives :

Les polyphénols présentent des activités biologiques qui sont résumés dans le tableau I :

Polyphénols	activités	Auteurs
Acides phénols (Cinnamiques et Benzoïques)	Antibactériennes Antifongiques Antioxydantes	Didry et al, 1982 Ravn et al, 1984 Hayase et kato, 1984
coumarines	Protectrices Vasculaires et antioedémateuses	Mabry et ulbelen, 1980
flavonoides	Antitumorales Anticarcinogènes Anti-inflammatoires Hypotenseurs et Diurétiques Antioxydantes	Stavric et matula, 1992 Das et al, 1994 Bidet et al, 1987 Brunton, 1993 Aruoma et al, 1995
Anthocyanes	Protectrices capillaro- veineux	Bruneton, 1993
proanthocyanidines	Effets stabilisants Sur le collagène Antioxydantes Antitumorales Antifongiques Anti-inflammatoires.	Masquelier et al, 1979 Bahorun et al, 1994. 1996 Deoliveira et al, 1972 Browulee et al, 1992 Kreosfsky et al, 1992
Tanninsgalliques Et catéchiques	Antioxydantes	Okuda et al, 1983 Okamura et al, 1993

### III.6. Polyphénols et les systèmes de défense antioxydants :

Beaucoup de polyphénols ont des propriétés antioxydantes et peut réagir directement avec une espèce chimique réactive, en forment des produits avec beaucoup de réactivité inférieure donc peuvent augmenter la capacité de défenses antioxydantes endogènes et moduler l'état de redox cellulaire, ces changements dans le redox cellulaire, peuvent avoir des conséquences larges pour augmentation de différenciation cellulaire de plus les polyphénols modulent les activités des protéines kinase qui servent comme ligands pour la transcription et modulent les activités des protéases.

Les polyphénols protègent aussi contre les endommages oxydatives en se neutralisant directement le réactif oxydant.

Les systèmes de défense antioxydant endogène les plus importants sont composés des glutathion, les protéines thiols, l'acide urique, les thioredoxines et la thiorédoxine réductase, les protéines de stress thermique, les super oxydes des dismutases (SODs) la vitamine C et E, les caroténoïdes et les coenzymes. (Site Internet -43-)

#### III.6.1. polyphénols et synthèse du glutathion :

Les polyphénols de la plante alimentaire augmentent l'expression d'une enzyme importante dans la défense antioxydante cellulaire et désintoxication qui est le glutamylcystéine synthétase. Cette enzyme limite dans la synthèse de glutathion l'antioxydant endogène le plus important dans les cellules, donc les polyphénols augmentent la synthèse du glutathion ce qui permet d'éliminer les peroxydes lipidiques résultons de l'effet du stress oxydant (Site internet-43-)

### III-7- Exemple : d'une substance thérapeutique à composition phénolique :

#### III-7-1- Propolis :

##### a- Propolis, défense des abeilles :

La propolis est une substance résineuse, gommeuse balsamique translucide et très collante, recueillie par les abeilles sur certaines parties (bourgeons et écorces essentiellement) de végétaux (certains arbres principalement) et ramené à la ruche pour diverses utilisations : (Site d'Internet -42-)

La propolis est utilisée comme un barrière de défense située en arrière de trou de vol destinée à contrôler l'arrivée d'éventuels ennemis, et à laquelle la propolis doit son nom ainsi pour réduire l'ouverture de ce trou en fonction des variations climatiques et boucher les fissures du bois, afin de rendre la ruche bien hermétique avec la meilleure isolation thermique possible (Site Internet-51-).

Cette substance est aussi utilisée par l'abeille pour venir l'ensemble des surfaces intérieures de la ruche afin d'en supprimer les aspérités et recouvrir d'une très fine pellicule des nouveaux rayons ainsi que l'intérieur des cellules avant que la reine ne vienne y pondre, ce qui constitue une désinfection efficace (sorte de stérilisation). (Site internet-48-).

Et en fin pour enduire, combinée avec de la cire, les petits animaux ou insectes qui ne peuvent être évacués au dehors par les abeilles, sorte d'embaumement s'opposant ainsi à toute décomposition putride.

##### b- Composition chimique de la propolis :

La propolis, une fois récoltée sur les cadres de la ruche, se révèle être une substance à fort activité thérapeutique pour les hommes, les acides organiques, acides phénols, aldéhydes aromatiques, coumarines, flavonoïdes, substances minérales oligo-éléments, vitamine A B<sub>1</sub> autant de substances qui entrent dans la composition de la propolis, et en font un complexe riche et utile pour notre organisme (Site internet -42-)

**Tableau II :**

Composition chimique de la propolis :(site Internet -52-)

	Composition par groupes	Quantité
résines	Flavonoïdes, acides phénoliques et esters.	45 - 55%
cire et acide gras	Cire d'abeille et de plantes	25 - 35 %
Huiles essentielles	Composés volatils	10 %
Pollen	Protéines (6acides aminées libre > 1 %) arginine et proline jusqu'à 46 % du totale	5 %
Autre composés minéraux	14 traces de minéraux, silice et Zinc sont les plus communes. Cétones, lactones, quinones, stéroïdes acides benzoïques, vitamine et sucres	5 %

### c- Les propriétés physico – chimiques :

La propolis se présente sous l'aspect d'une substance de couleur très variable selon sa provenance (jaune clair, noir et tous les intermédiaires de brun), son odeur variable selon son origine en général agréable et douceâtre. Le point de de fusion de la propolis peut aller jusqu'à 100°C mais a 15°C la propolis est dure , friable et très malléable aux alentours de 300°C ainsi la propolis est insoluble dans l'eau mais elle est soluble dans l'acétone , l'alcool , l'ammoniaque , l'éther . (Site Internet -50- ).

### d- Les propriétés pharmacologiques et biologiques :

Les flavonoïdes et acides e phénols dans la propolis ont un rôle prépondérant dans la lutte contre les infections, elles ont des effets anti-bactériennes exercent vis-à-vis des Staphylocoques et des Streptocoques , ainsi l'extrait a queue et alcoolique de propolis exerce une action antivirale sur quelques virus . L'extrait de propolis inhibe également la reproduction et le développement des levures ainsi que les moisissures (site Internet -53-).

## Chapitre III : Les polyphénols

---

La propolis possède aussi des propriétés cicatrisantes anesthésiques cardiovasculaires, anticancéreuses et en fin antioxydantes (site Internet-50-).

### **\*Les propriétés antioxydants :**

Les flavonoides concentrés dans la propolis ont un énorme pouvoir antioxydant, et ils sont capables de détruire les radicaux libres en protégeant les lipides et autres substances comme la vitamine C (site Internet -52-)

# Partie 2



### I-Matériel et méthodes :

#### **I-1-Matériels :**

##### **I-1-1-Entretien des animaux :**

L'étude a été réalisée sur des rats wistar albinos femelles pesant environ 150 g. les animaux sont élevés dans des cages en plastiques, ayant libre accès à l'eau et à la nourriture.

##### **I-1-2-Traitement des animaux :**

Les animaux sont repartis en trois groupes de 4 (quatre) rats pour chaque groupe.

**-le groupe d'animaux témoins :** recevant l'eau par voie orale.

**- le groupe d'animaux prétraités :**

Les animaux sont prétraités par l'extrait de propolis, chaque rat reçoit 0,7ml par gavage gastrique pendant sept (07) jours les anti-cancéreux ( Epirubicine + Vinblastine ) sont administrer au 7<sup>ème</sup> jours mais l'administration de l'extrait de propolis est poursuivie jusqu'au 14<sup>ème</sup> jours .

**- le groupe d'animaux traités :**

Ces animaux sont traités par association de deux médicaments anti-cancéreux : l'Epirubicine à dose de 60mg/m<sup>2</sup> avec une dose de 1mg/kg de la Vinblastine correspondant a la dose thérapeutique, et d'un volume égale à 0,11ml pour l'Epirubicine et 0,5ml pour Vinblastine injecté par animal dans la veine caudale en évitant toute extravasation .

##### **I-1-3-les réactifs utilisées :**

• **Pour le MDA (Malondialdehyde) :**

- TBA ( thiobarbituric acide) 0,67 %.
- Kcl (1,15 M)



- TCA (acide trichloracétique) 20 %.
- N-butanol.

• **Pour le GSH (glutathion) :**

- TCA 5 %
- Tampon phosphate (0,1M).
- DTNB.

• **Pour la créatinine :**

- réactif A : acide picrique
- réactif B : hydroxyde de sodium.
- Réactif S : étalon glucose / urée / créatinine (concentration : glucose 100mg/dl, urée 50 mg/ dl, créatinine 2mg/dl).
- Le réactif utilisé(x) est constitué d'un mélange des deux réactif A et B avec des volumes égaux.

**I-1-4-Instruments utilisés :**

- homogénéiseur
- Micropipette (10  $\mu$ l, 100 $\mu$ l, 1000  $\mu$ l)
- centrifugeuse
- tubes à essais.
- bain marie
- spectrophotomètre
- chronomètre
- tubes hématocrites.

**I-1-5-Prélèvement des échantillons :**

**a)- Prélèvement de sang :**

Le sang est prélevé par ponction au niveau du sinus rétro- orbital de l'œil à intervalles réguliers : 1,7,14,21 jours après l'administration des médicaments.

**b)-Sacrifice :**

Le sacrifice se fait aux même intervalles que le prélèvement de sang . un rat de chaque lot est sacrifié, le rein est prélevé et est utilisé pour la préparation des homogénats) nécessaires pour les dosages tissulaires.

**I-1-6-Préparation des médicaments :**

**a)-Solution d'Epirubicine :**

**- Calcule de la dose thérapeutique :**

-posologie dans la notice est  $60\text{mg}/\text{m}^2$ .

- poids du rat 0,15 kg .

- Calcule de surface :  $S = \text{surface corporelle}$

Avec  $p' = 70 \text{ kg}$ .

$$S = 0,1p^{0,683}$$

$$S = 0,1 \times 70^{0,683}$$

$$S = 1,82 \text{ m}^2$$

**- Le poids correspondant à  $1 \text{ m}^2$  :**

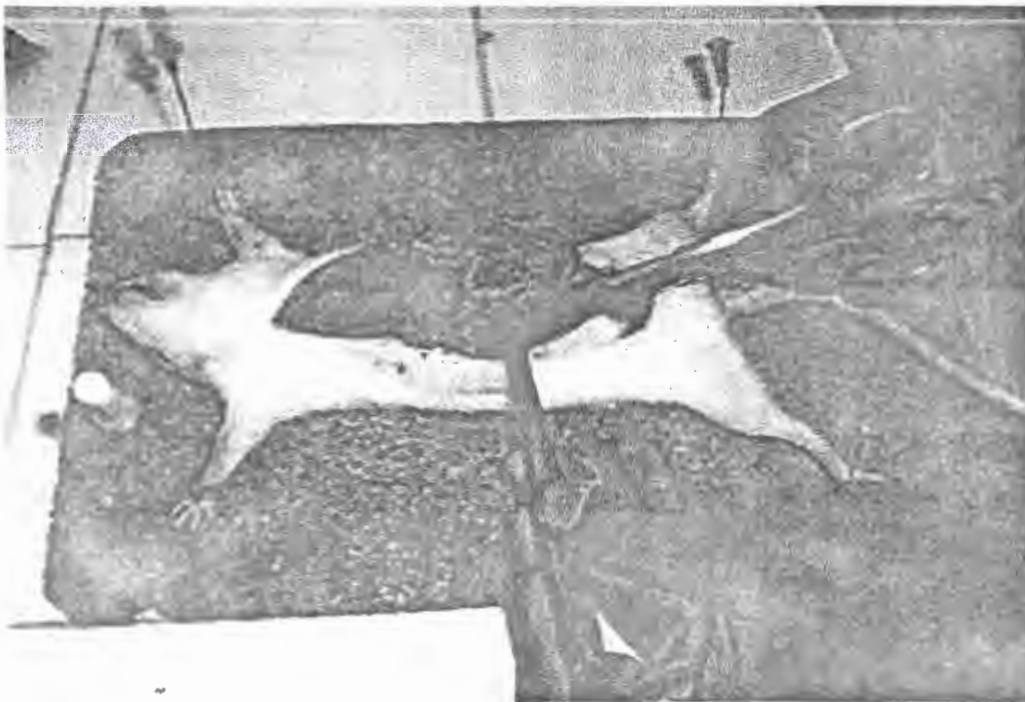
$$70\text{kg} \longrightarrow 1,82 \text{ m}^2.$$

$$X_1 \longrightarrow 1 \text{ m}^2.$$

$$X_1 = 38,46 \text{ kg}$$



Figure VII : Prélèvement du sang



FigureVIII : Sacrifice des animaux

La posologie en mg/kg :

$$\begin{array}{l} 60\text{mg} \longrightarrow 38.46 \text{ kg.} \\ X_2 \longrightarrow 1 \text{ kg.} \\ \boxed{X_2=1,56 \text{ mg/kg}} \end{array}$$

La posologie en ml/kg :

$$\begin{array}{l} 2\text{mg} \longrightarrow 1 \text{ ml.} \\ 1.56 \text{ mg} \longrightarrow X_3 \\ \boxed{X_3=0,78 \text{ ml/kg}} \end{array}$$

La posologie en ml: 0.15(poids rats).

$$\begin{array}{l} 0,78 \text{ ml} \longrightarrow 1\text{kg} \\ X_4 \longrightarrow 0,15 \text{ kg.} \\ \boxed{X_4= 0,11 \text{ ml}} \end{array}$$

b)-Solution de Vinblastine :

- Calcule de la dose thérapeutique :

- la posologie est de 1 mg/kg.

- poids du rat 0,15 kg.

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mg} \longrightarrow 1\text{kg.} \\ X \longrightarrow 0,15 \text{ kg.} \\ \boxed{X= 0,15 \text{ mg/rat}} \end{array}$$

préparation de la solution médicamenteuse :

$$\begin{array}{l} 0,15\text{mg} \longrightarrow 0,5 \text{ ml.} \\ 10 \text{ mg} \longrightarrow V \\ \boxed{V=33,33 \text{ ml}} \end{array}$$

**c)-solution de propolis :**

Un volume égal à 0,2 ml de l'extrait brut de propolis est dilué dans 1ml d'éthanol à 95 % puis additionné 8,8 ml d'eau distillé.

Le volume reçoit est de 1 ml pour un rat de 200g.

$$\begin{array}{lcl} 1\text{ml} & \longrightarrow & 200\text{ g.} \\ X & \longrightarrow & 150\text{ g.} \end{array}$$

$$X=0,75\text{ ml}$$

Donc chaque rat reçoit 0.7 ml de solution de propolis.

**I-2-Méthodes :**

**I-2-1- Etude de la toxicité :**

**I-2-1-1-Dosages tissulaires :**

**\*Dosage du MDA :**

**a- Principe :**

Le dosage repose sur la formation en milieu acide et à chaud (100 c° ) entre le MDA et deux thiobarbiturique ( TBA) d'un pigment coloré absorbant à 530 nm extractible par les solvants organiques comme le butanol . (Lahouel,2004)

**b- Mode opératoire :**

Pour le dosage du MDA nous avons utilisé 1g de rein additionné à 3 ml de solution de KCl (1.15M) puis broyage par un homogénéiseur à 0,5 ml de l'homogénat nous avons additionné 0,5 ml d'acide trichloracétique 20 % et 1ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,6%

Le mélange est chauffé à 100c° pendant 15 minutes , refroidis puis additionné de 4 ml de N butanol après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/minute ,la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530 n.m .

**c- préparation de la gamme étalon :**

Les concentration du MDA sont exprimés en UI /gramme de rein, elles sont détruites à partir d'une gamme étalon de MDA préparée dans les mêmes conditions que le dosage à des concentration différentes du MDA (0.1, 0.05, 0.025, 0.0125, 0.00625) exprimés en n.mole/litre.

**1-dosage du glutathion :**

**a-Principe :** Repose sur la formation entre le GSH et le DTNB d'un pigment coloré absorbant a 412nm.

**b- Mode opératoire :**

1 gramme de rein est homogénéisé dans trois volumes de TCA 5 % à l'aide d'un broyeur de dounce. Homogénéisé et centrifugé à 2000 tours/min ensuite, 50µl de surnageant sont dilués dans 10ml de tampon phosphate 0.1M , pH =8 .A 3ml du mélange de dilution , on a additionné 20 ul de DTNB(0,01M).(Lahouel,2004)

La lecture de la densité optique est effectuée à 412 n.m contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA5%. Les conditions sont exprimées en millimoles de glutathion / gramme de rein. Elles sont déduites à partir d'une gamme étalon de glutathion préparée dans les mêmes conditions que le dosage.

**c- préparation de la gamme étalon :**

- **GSH10 mM :** on pèse 3,15 mg de glutathion pour 10 ml d'eau distillée pour préparer 10 m M de solution de glutathion , a partir de cette solution on fait les dilutions :
- **GSH 5 mM :** 50 µL de la solution de GSH à 10mM +25µL d'H<sub>2</sub>O.
- **GSH 2,5 mM :** 25 µL de la solution de GSH à 10 mM + 25 µL d'H<sub>2</sub>O.
- **GSH 1,25mM :** 12,5µLde la solution de GSH à 10 mM + 100µL d'H<sub>2</sub>O.
- **GSH 0mM :** 50 µL d'eau distillée .

**I-2-1-2-Dosages sanguins :**

**1-Dosage de créatinine :**

La créatinine peut être dosée dans les liquides biologiques par des méthodes colorimétriques, enzymatiques ou chromatographiques la méthode utilisée pour le présent travail est cinétique.

**a- Principe :**

En milieu alcalin, la créatinine donne avec l'acide picrique une coloration jaune orangée. La vitesse de développement de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine. Le taux du complexe formé est stable pendant une courte durée et doit être de ce fait dosé rapidement pour éviter les interférences. (Kit biosynthèse)

**b-Mode opératoire :**

Le réactif, étalon ou échantillon sont préchauffés à 37°C pendant quelques minutes

Le dosage se fait comme suit : (tableau III)

	Etalon	Echantillon
Etalon	100µl	-----
Echantillon	-----	100 µl
Réactif x	1 ml	1 ml

Après ça mélanger et insérer la cuvette dans le photomètre et mettre le chronomètre en marche puis enregistrer l'absorbance à 500nm après 30 secondes (D<sub>1</sub>) et après 90 secondes (D<sub>2</sub>).

**c- Calculs :**

La concentration en créatinine de l'échantillon est calculée selon la formule suivante :

$$C_{\text{Echantillon}} = \frac{(D_2 - D_1) \text{Echantillon}}{(D_2 - D_1) \text{Etalon}} \times C_{\text{etalon}} \times \text{Facteur de dilution de l'Echantillon}$$

Lorsque l'Etalon créatinine du kit est utilisé pour étalonner donc la formule est

$$C_{\text{Echantillon}} = \frac{(D_2 - D_1) \text{Echantillon}}{(D_2 - D_1) \text{Etalon}} \times 20 \text{ mg / l créatinine}$$

### -Evaluation statistique :

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test T de student. Et la valeur trouvée par le calcul du T peut affirmer que les populations différent avec un risque d'erreur P tel que :

- $P > 0,05$  = la différence n'est pas significative ;

- $0,05 > P > 0,01$  = la différence est significative.

- $0,05 > P > 0,001$  = la différence est hautement significative.

- $P < 0,001$  = la différence est très hautement significative.



# Résultats et Discussion

## II – Résultats et interprétation:

### **II-1- Mortalité des animaux suite au traitement par les médicaments anticancéreux :**

-Dans le lot des animaux prétraités par l'extrait de propolis pendant 14 jours, une mortalité d'un rat observée le 14<sup>ème</sup> jour.

-Dans le lot des animaux traités par l'association des deux médicaments anticancéreux : Epirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et Vinblastine 1 mg/kg , une mortalité de deux rats observée le 8<sup>ème</sup> jour suivant le traitement .

### **II-2- Evaluation de la créatininémie :**

Les résultats pour le dosage de taux de la créatininémie (mg/l) sont rassemblés dans le tableau (IV) et représenté dans la figure:

Tableau IV : Variation de créatininémie en fonction de temps après traitement par l'Epirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et Vinblastine 1mg/kg. sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour.

lot	1 <sup>er</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour	14 <sup>ème</sup> jour	21 <sup>ème</sup> jour
témoins	6,04±0,28	6,51±0,11	6,24±0,44	6,035±0,28
Prétraité	5,83±0,00	6,17±1,12	7,62±1,12	10,64±0,91
Traités	9,30±3,65	47,64±10,42	50±0,00	—

- Nous avons constaté une augmentation significative de taux du créatinémie dans le lot traité par les anticancéreux (50,00 ± 0,00) par apport a la valeur normale qui est dégagé par les témoins (6,51 ± 0,11) par contre nous avons constaté une légère augmentation de taux du créatinine dans le lot prétraité par la propolis (10,64 ± 0,91).



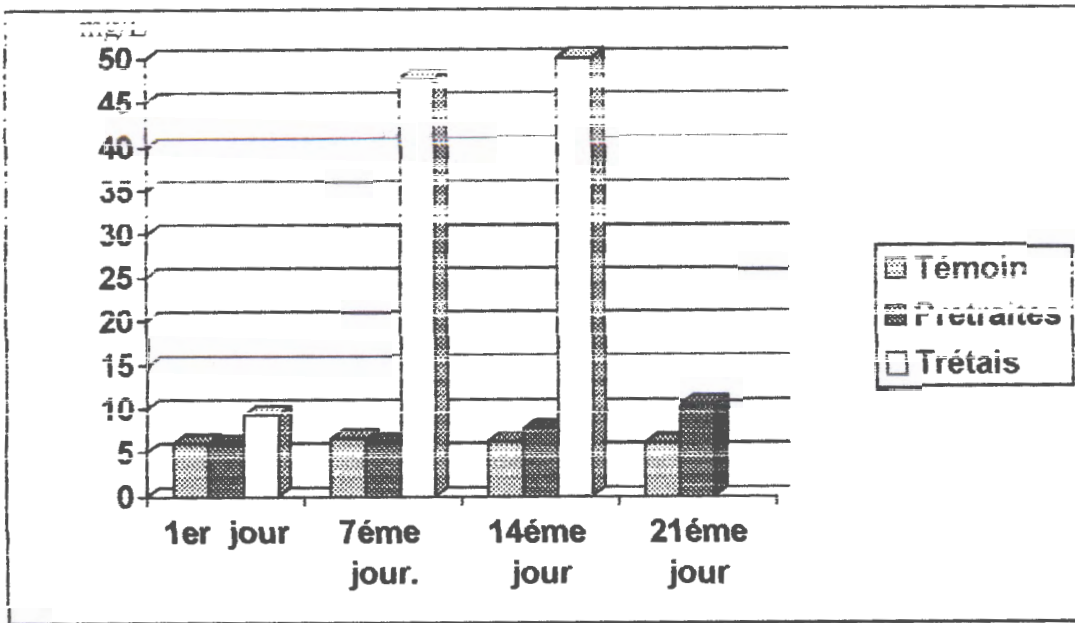


Figure IX : Variation de créatinémie en fonction de temps après traitement par l'Epirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et Vinblastine 1mg/kg sans ou en association avec la propolis 100 mg/kg/jour.

### II-3- Variation des concentrations en MDA:

Les concentrations en malondialdéhyde (n.mol/g) sont rassemblées dans le tableau (V) dont les variations sont représentées par la figure :

**Tableau V : Variation de concentration en MDA en fonction du temps après traitement par l'épirubicine 60mg/m<sup>2</sup> et vinblastine 1 mg/kg. sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour:**

lot	1 <sup>er</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour	14 <sup>ème</sup> jour	21 <sup>ème</sup> jour
témoins	40,68±0,61	47,74±0,5	45,5±4,24	41,68±2,02
Prétraité	-----	55,5±2,96	50,37±0,53	54,12±3,00
Traités	-----	76,57±3,07	80,18±1,50	—

- l'association des deux médicaments anticancéreux entraîne une augmentation sévère en MDA (80,18 ± 1,5) (n.mol/g) par rapport aux témoins (47.74± 0,5)(nmole/g) mais dans le lot prétraité par la propolis , les concentrations en MDA (55,5 ±2,96) (n.mol/g) presque les mêmes que ceux des témoins.

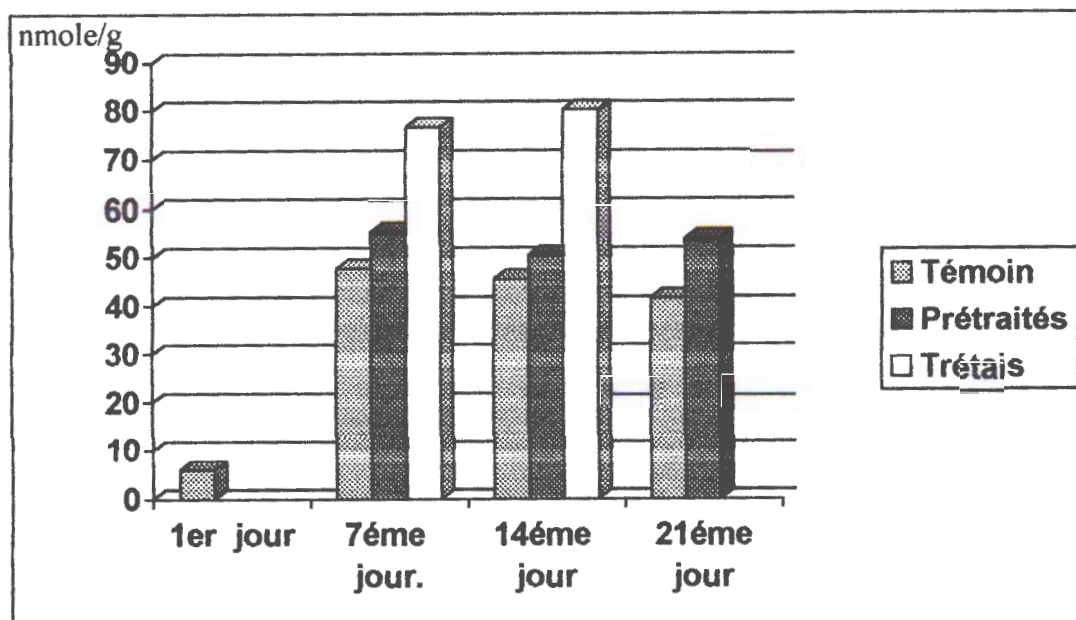


Figure X : Variation de concentration en MDA en fonction du temps après traitement par l'épirubicine 60mg/m<sup>2</sup> et vinblastine 1 mg/kg. sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour:

#### II-4- Variation des concentrations en GSH:

Les concentrations en glutathion (n.mol/g) sont rassemblées dans le tableau (VI), dont les variations sont représentées par la figure.

Tableau VI : Variation de concentration en GSH en fonction du temps après Traitement par l'épirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et vinblastine 1 mg/kg. Sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour

Lot	1 <sup>er</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour	14 <sup>ème</sup> jour	21 <sup>ème</sup> jour
Témoins	0,9 ± 0,014	0,94±0,063	0,96±0,07	0,97±0,042
Prétraité	-----	1,05±0,014	1,09±0,014	1,2±0,16
Traités	-----	0,53±0,18	0,5±0,05	—

On observe une diminution significative des taux de glutathion rénal chez les animaux traités par les médicaments anticancéreux seuls (0,5 ± 0,05)n.mol/g , chez les rats prétraités par l'extrait de

propolis( $1.2 \pm 0.16$ )n.mol/g une augmentation du taux de glutathion par rapport a ceux des rats témoins ( $0,97 \pm 0,042$ )n.mol/g .

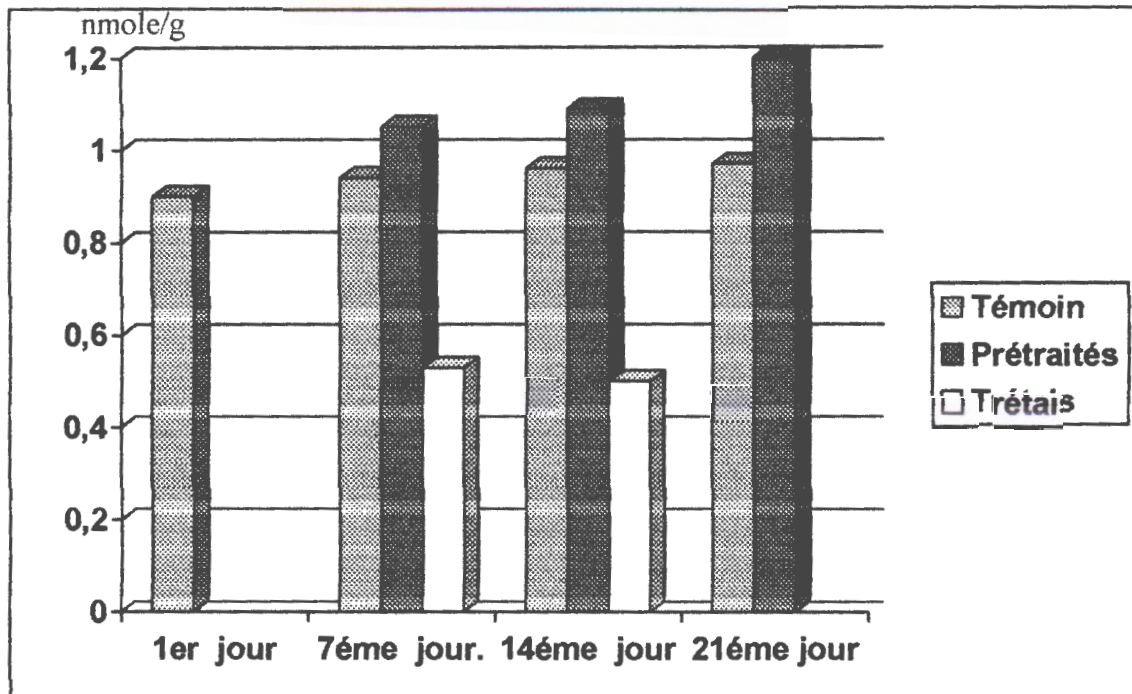


Figure N° XI : Variation de concentration en GSH en fonction du temps après Traitement par l'épirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et vinblastine 1 mg/kg. Sans ou en association avec la propolis 100mg/kg/jour

### III- Discussion:

Malgré les progrès de la chimiothérapie, l'utilisation de ces médicaments est limitée par sa toxicité et ces effets secondaires, particulièrement sur l'appareil urinaire. Ces agents anticancéreux sont généralement des antimétabolites pas suffisamment sélectifs dans leur action vis-à-vis des cellules cancéreuses ; l'expérience a montré qu'ils agissent également sur les tissus normaux (Privot M; 1985). Le rein est un organe vital, l'une de ses fonctions essentielles est l'épuration qui permet d'éliminer toute substance endogène ou exogène pouvant être toxique ou pouvant provoquer un déséquilibre pour l'organisme comme par exemple les médicaments anticancéreux.

Ces substances peuvent provoquer des néphrotoxicités sévères et des manifestations rénales qui se traduisent par une polyurie, ainsi qu'une réduction de la filtration glomérulaire entraînant une augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine. Nous avons donc entamé une étude préventive de cette toxicité par une substance naturelle qui est la propolis du fait de son action antioxydante (Lahouel, 1999). Les résultats de dosage de la créatinine après 7 jours d'administration de propolis sont très proches à ceux des témoins, ce qui implique que la propolis est bien supportée chez les animaux.

Après l'injection en association de l'Epirubicine  $60 \text{ mg/m}^2$  et la Vinblastine  $1 \text{ mg/kg}$ , une mortalité de 50 % chez les rats traités seulement par ces médicaments est observée au 8<sup>ème</sup> jour et seulement un seul animal chez les rats prétraités par la propolis pouvant être attribuée à une erreur de gavage. Nous avons constaté également une élévation significative de taux de la créatinine dans le sang, cette élévation s'explique par une insuffisance rénale chronique due à une perte définitive d'un nombre de néphrons fonctionnels qui peut entraîner une diminution de la filtration glomérulaire mais cette valeur de la créatinine ne reflète pas seulement le trouble dans l'excrétion rénale mais aussi dans l'absorption digestive et le métabolisme de la créatinine dans le foie au même

temps , nous avons remarqué dans le lot de rats prétraités par la propolis que la concentration de la créatinine est légèrement élevée par rapport à celle des témoins .

Ces résultats confirment que la propolis présente un effet préventif peut être due à ces propriétés antioxydantes.

Le 07<sup>ème</sup> jour jusqu'a 21<sup>ème</sup> jour, nous avons constaté aussi une augmentation de taux du MDA après traitement par les anticancéreux seuls.

Cette augmentation s'explique par une décomposition des acides gras poly insaturés des membranes cellulaires lors d'une peroxydation lipidique médiée par les radicaux libres issues du métabolisme des médicaments anticancéreux , ces radicaux sont des formes particulières d'espèces chimiques qui possèdent un électron célibataire. Donc ce radical libre et instable, il cherche à enlever les électrons à une autre substance pour se stabiliser comme réaction, il détruit plus ou moins cette substance et provoque une toxicité (Lohouel,1988). Cependant, les résultats de notre étude consacrée a l'effet préventif de la propolis contre la toxicité de l'Epirubicine et de la Vinblastine montrent que le taux du MDA est presque égale à la valeur normale des témoins.

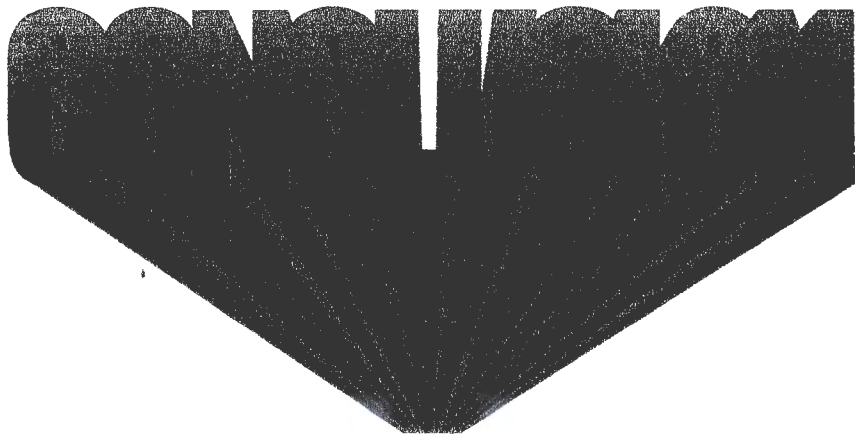
La cause peut être due au rôle antioxydant des polyphénols qui entrent dans la composition de la propolis. Ces substances ont la capacité de capturer et désactiver les radicaux libres en agissant par empêchement de la fixation de ces radicaux libres sur l'ADN, par l'activation du système de détoxification et par la protection des parois cellulaires (Lahouel,2004) en revanche, nous avons enregistré une diminution significative de taux de glutathion rénal après traitement par injection d'Epirubicine et la Vinblastine. Cette diminution est due à l'oxydation du GSH en glutathion oxydé GSSG à la présence des radicaux libres donc le taux de GSSG s'élève au temps que le taux du GSH diminue Par contre, nous avons remarqué que chez les rats qui reçoivent la propolis pendant 14 jour une légère augmentation de taux du GSH par rapport aux témoins.

On peut expliquer ces résultats d'une part par l'action antioxydante de la propolis qui réduit les radicaux libres dans le rein donc entraîne une diminution de l'oxydation du

glutathion rénal, d'autre part, les polyphénols de la propolis jouent un rôle très important dans la synthèse du glutathion en augmentant l'expression de l'enzyme glutamylcystéine synthétase qui est limitée dans la synthèse du glutathion. (Lahouel 1985).



8



## Conclusion:

La chimiothérapie demeure pour la plupart des cancérologues l'arme de la dernière chance après épuisement des ressources offertes par la chirurgie et la radiothérapie.

Les résultats montrent que nous avons sous la main des armes à double tranchant. D'une part les anticancéreux sont efficaces pour lutter avantageusement contre certaines tumeurs et d'autre part elles exercent des effets nocives sur les tissus normaux.

L'association des agents anticancéreux avec la propolis montre que cette dernière atténue et supprime souvent de nombreux troubles pathologiques aigus ou chroniques dont certains sont loin d'être négligeables puisque leur administration permet de réduire les taux élevés des paramètres indiquant la néphrotoxicité.

L'Epirubicine et la Vinblastine entraînent une néphropathie sévère caractérisée par une augmentation de taux de créatinine ainsi que ceux du MDA et une diminution du glutathion cellulaire.

L'étude de l'activité pharmacologique des polyphénols constituant la propolis permet de dire que la propolis présente les qualités essentielles qui lui permettent d'être une substance naturelle à pouvoir protecteur très significatif.

# Références

- 1-Alan L., Miller ND.,Antioxydant flavonoïdes : structure, fonction, and chimical usage, ed Alternative Médecine Review, 1996,(1,N°2) : 103-109
- 2-Amiel J.L.,Cancer pathologie cancéreuse, Encyclopaedia Universalis, 1985 142-143
- 3-Anderson R.J.,Schrir R.w Insuffisance rénale aigue,1986,p:1154-1161
- 4-Armangau D.M.,Astruc J.,Anberting J.,Auvergnat J.C.,Beancaire G.,Lepopi guide de traitement des maladies infectieuses, ed Bristol-Myers squib,1992,(3), p:85-91
- 5-Barjon P.,Bérand J.J.,canand B.,Faurcade J.,Guiter J.,Laffrague F.,Mion C.,Mourad G.et Ribstum J.,Néphrologie,1991,p:7,9,10,13,18,22,26,221,222
- 6-Bourgion J.J.,Cheix F.,Faucon M.,Mayer M.,Noel P.,Pommtane E.et Sacs S.,Cancérologie générale,1974,p:54,115,120-132
- 7-Bourmérias F.,Les nouvelles questions néphro-urologie,la vie médicale,1988,(2,N°17): 43-45
- 8-Brnener B.M.,Lazarus J.M.,Insuffisance rénale chronique: physiologie et spectrs clinique,ed Eng J Med,1982,p:1154-1161
- 9-Bruneton J.,Pharmacognosie-phytochimie-plante médicinales,ed Londres New York,1993,(3),p:300
- 10-Brusilow S.W.,Mastri N.E.,Urea cycle disorders: diagnosis,pathophysiology and therapies Adv pediater,1996,p:127-170
- 11-Cotran R.,Les néphropathies tubulo-interstitielles,Topo médicale,1984,(N°164):25-34
- 12-Delattre J.,Durand G.,Jardillier J.C.,Biochimie pathologique,ed Médecine- scienceFlamarion,2003,p:79-89
- 13-Denoix p.,Amiel J.L.,Famont R.,Rousse J.,Cancer:pathologie médical,ed Flammarion ,1972,p:63,69
- 14-Domart A.et Bournef J.,Larousse médical,1990,p:872-874
- 15-Elaine N.,Marie B ,Biologie humaine , ed DeBoeck Université,2000,p:454-463
- 16-Frank C.,Luprepac G.,Largue E.,Toxicologie,1992,p:192-197

17-Gardner E.,Gray D.et Orahilly R.,Anatomie,ed Office des publications universitaires,1993,p:386-392

18-Garrett G.,Reginald H. et Charles M., Biochimie, ed De Boeck Université,2000,(2),p:208,538.

19-Glasscock R.J.,Brenner B.M.,Principales glomérulopathie,1982,p:1173-1183

20-Hardman J.G.,Limbrid L.E.,Molinoff P.B.,Ruddon W. et Goodman A.G..Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments,ed Mc Graw-Hill,1998,(9),p:1217-1225,1251,1255

21-Hostetter T.H.,Brenner B.M.,Néphropathies tubulo-interstitielles,1986,p:1195-1203

22-Jean-Marie A..Traitement actuels des cancers,1987,p:5,39-52,499,504,515,520

23-Jungers P.,Zingraff J.,Mar N.K.,Drueke T. et Tardien B.,L'essentiel sur l'hémodialyse,1984,(2),p:11,21

24-Lacour B.,Créatinine et fonction rénale,Néphrologie,1992,(13):78-81

25-Lahouel M.,Hamel A.,Limites de la chimiothérapie anti-cancéreuse,SAIDAL Infos N°-3,1997.

26-Lahouel M.,Etude de la toxicité hématologique,Hépatique et Rénal de deux médicaments anti-cancéreux la doxorubicine et le ccnu chez les rats, thèse de doctorat,rouen(France),1985.

27-Lahouel M.,CCNU-Adriamycin association induces earlier and more severe nephropathy in rats,Archives of Toxicologie,1988.

28-Laurent A..Phénols ,Encyclopaedia Universalis,1985:422-425

29-Lavollay J.et Neurmann J.,Phenolique(Biogenèse des composés), Encyclopaedia Universalis,1985:416-422

30-Legrain M.,Suc J.M.,Daurand D.,Lebon P.,Jacobs C. et Tomthat H.,Néphrologie,1978,(1),p:16,41,63,64,250

31-Legrain M.,Suc J.M.,Daurand D.,Lebon P.,Jacobs C. et Tomthat H.,Néphrologie,1985,(3),p:15,16,20,26,52

32-Leonard J.V.,Ureacycle defects-inborn metabolic diseases,ed Bernardes,2000,p.351

33-Morin Y.,Petit Larousse de la médecine,2002,p:53-57

34- Obraska P.,Perlemuter L.et Quevonnilliers J.,Médecine-  
Thérapeutique,1974,(1.N°2),p:345-356.394

35-Page B.,Néphrologie,1995,p:53-57

36-Piquignat M.,Dormant J.,Etienne J.P.,Laurent D.,Liot F.et Magdelaine  
M.,Précis de pathologie médicale,1997,(N°7),p:345,346

37-Privat M.,Thérapeutique. Encyclopaedia Universalis,1985:1122-1126

38-Ratte D.,Maladies des reins et des voies urinaires,1981.p 218,226

39-Rayane T.,Néphropathies réversibles,Les cahiers de la santé,(N°7),2002:21-25

40-Robert F.,Physiologie du rein et du milieu intérieur,ed Masson,1976,(2),p 3-  
6,245,250,254

41-Senor M.,Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications  
thérapeutiques,1992,p:800-809,821-825

42-Takahashi M.,Atlas en couleurs de cytologie du cancer,ed Vigot,1983,p:9

43-Wolf B.,Christa M.,Kurt S.,Flavonoids and their free radical reactions, Site  
internet,2001

44-A:/I a propolis utilisation et vertus thérapeutiques,htm.

45-Polyphénols and glutathione synthesis regulation-Moska...HTHL Document

46-[http:// WWW-Cancer bacup.org.UKT](http://WWW-Cancer.bacup.org.UKT).

47-WWW.Bacless.fr:/cours/fondamentales/C15 chimiothérapie

48-WWW.Family.sante.Com/Le guide de la santé en Algérie: Principales  
complications biologique des traitements des cancers.

49-:/G/Le stress oxydant .htm.

50-<http://WWW.medinfos-com/Principales/fischer>.

51-WWW.Vidal.pro.net

52-[http://WWW.01.Sont.com/Version.1/toutes  
therapeutiques/produits:rucl0/propolis.htm](http://WWW.01.Sont.com/Version.1/toutes<br/>therapeutiques/produits:rucl0/propolis.htm).

53-<http://WWW.apisit.free.fr/propolis1.htm>.

54-<http://WWW-propolis-virtualave.net/francais/fr-propolis.htm>

55-[http://WWW-docteur-nature-com/toutes thérapeutique/produit-ruclo/propolis.htm](http://WWW-docteur-nature-com/toutes%20th%C3%A9rapeutique/produit-ruclo/propolis.htm)

## Abstract

The chemotherapy made some more efficient progresses in the treatment of cancer, unfortunately it uses the poisonous products that have some major secondary effects (renal)

In the medical domain, polyphenols are studied extensively of the fact of their protective role in the prevention and the limitation of the secondary effects of the anti-cancerous.

Our survey achieved at the albino rats to show that the Epirubicine (6 mg/m<sup>2</sup>) and the virblantine (1 mg/kg) drag a chronic renal toxicity that touches all zones of the néphron (tubule, glomérule)

On the other hand their association to propolis (100mg/kg / day) decreases these harmful effects.

Results of our survey at the animal let a big hope but wishing us a more deepened survey in order to confirm these results.

## ملخص

الكيمياء العلاجية أظهرت تقدما أكثر فعالية في علاج السرطان، لكن لسوء الحظ فإنها تستعمل مواد سامة ذات تأثيرات ثانوية معتبرة (كلوية).

في ميدان الطب، البوليفينولات ذات استعمال واسع نظرا لدورها المحافظ في الوقاية و الحد من الآثار الجانبية لمضادات السرطان .

و قد أظهرت دراستنا المحققة على جردان البينوز أن الألبيروبيسين و الفانبلستين تؤدي إلى سمية كلوية مزمنة و التي تصيب كل مناطق النيفرون (انبيبات، غلوميرولات) .

على العكس فان استعمالها مع البروبوليز ينقص هذه الآثار الضارة .  
نتائج دراستنا على الحيوان تعطي أملا كبيرا لكننا نأمل دراسات أعمق لتأكيد هذه النتائج.



**Présenté par : ZAABAT Asma  
GUENIFI Nabia**

**Date de soutenance : Juillet 2006**

**Thème :**

Etude de l'effet préventif des polyphénols de la propolis contre la néphrotoxicité de l'Epirubicine et la Vinblastine

**Résumé :**

La chimiothérapie a fait des progrès plus efficace dans le traitement du cancer, malheureusement elle utilise des produits toxiques qui ont des effets secondaires majeure(rénales).

Dans le domaine médical, les polyphénols sont largement étudié du fait de leur rôle protecteur dans la prévention et la limitation des effets secondaires des anti-cancéreux.

Notre étude est réalisée chez les rats albinos à montrer que l'Epirubicine (60mg/m<sup>2</sup>) et la vinblastine (1mg/kg) entraînent une toxicité rénale chronique qui touche tous les zones du néphron (tubule,glomérule) .

Par contre leur association aux propolis(100mg/kg) diminue ces effets nocifs.

Les résultats de notre étude chez l'animal laissent un grand espoir mais nous souhaitant une étude plus approfondie afin de confirmer ces résultats.

**Mots clés :** Chimiothérapie, Les polyphénols, Anti-cancéreux, Albinos, Epirubicine, Vinblastine, Néphron, propolis, Cancer.