

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

BC.06 /06

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

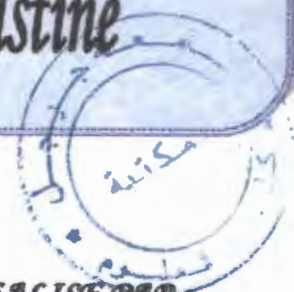
01
/09



Option : Biochimie



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



MEMBRE DE JURY:

REALISE PAR:

ENCADREUR: DR. LAHOUEL MESBAH

-BOUDJERADA NAÏMA.

PRESIDENT: ROULA SADJIA.

-KOUCHEM SANA.

EXAMINATEUR: BENGUEDOUAR LAMIA.

-BOULDZMARA SABAH



Promotion : 2006

Remerciement

Avant tout nous remercions DIEU de nous avoir donné le courage de surmonter les obstacles pour réaliser ce travail.

Nous voudrions exprimer nos plus sincères remerciements et notre profonde gratitude envers monsieur Lahouel Mesbah qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils, sa compréhension, sa gentillesse et ses encouragements.

Nous remercions très vivement M^{elle} Benguedouar Lamia et Madame Roula Sadjia d'avoir accepté de juger et ce modeste travail.

Un remerciement infini pour Mr AMIRA SAAD, Enseignant à l'école paramédicale de Jijel, pour son aide précieuse dans la partie bibliographique et pour son esprit sympathique.

Nous remercions également, Messieurs Boudjellal Ferhat, Laïb Saïd, Aliane Mohamed et Bouteghane Enseignants à l'université de Jijel pour leurs aides précieuses.

Nous remercions également l'équipe du laboratoire de recherche surtout Tarek, Mounia, Khaira pour les aides qui nous ont procuré dans la partie pratique.

Que nos collègues de 4^{eme} année Biologie, promotion 2006 trouvent ici notre sincère sympathie.

Nous tenons à remercier également,

- Yahia, Sonia, Samia, Rachid, Houria, techniciens du laboratoire de biologie de l'université de Jijel et Ziad responsable de l'animalaire. -

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : le cœur.....	2
I-1- le cœur	2
I-1-1- Anatomie du coeur	2
I-1-2-physiologie du cœur.....	2
I-1-3-l'histologie des cellules cardiaques.....	3

Chapitre II : le cancer

II-1- Biologie du cancer.....	5
II-2-Diagnostique	7
II-3-Traitement.....	8
II-3-1- La chirurgie.....	8
II-3-2- La radiothérapie	8
II-3-3- L'hormonothérapie.....	9
II-3-4- La biothérapie.....	9
II-3-5- La chimiothérapie.....	9

Chapitre III : Les anticancéreux.....	10
--	-----------

III-1-La chimiothérapie.....	10
III-2- Les médicaments anticancéreux.....	10
III-2-1-Lieu d'action des médicaments anticancéreux.....	11
III-2-2-Classification des anticancéreux.....	12
III-2-3- Mécanisme d'action des médicaments anticancéreux.....	15
III-2-4- La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anticancéreux..	15
III-2-5-Les problèmes présents de la chimiothérapie	15
III-2-5-1- Résistance aux drogues anticancéreuses	16.
III-2-5-2 La toxicité.....	20

III-2-5-2-1- La toxicité aigue.....	20
III-2-5-2-2- La toxicité chronique.....	20
III-2-5-3 -L a toxicité cardiaque.....	22
III-2-3 -L'étude de deux médicaments.....	23
III-2-3-1- L'epirubicine.....	23
III-2-3-2- la vinblastine.....	24
III-2-4- Le stress oxydant	26
III-2-4-1- Définition.....	26
III-2-4-2- Les marqueurs biologiques du stress oxydant.....	26
III-2-4-2-1- La peroxydation lipidique.....	26
III-2-4-2-2- les protéines oxydées.....	27
III-2-4-2-3- La 8- hydroxy-2 deoxyguanosine.....	27
III-2-5- Le système de détoxification.....	28
Chapitre IV :les polyphénols.....	29
IV-1- les polyphenoles.....	29
IV-1-1-structure des polyphenoles	29
IV-1-2- Biogenèse des composés phénoliques.....	29
IV-1-3- les propriétés des polyphenoles.....	29
IV-1-3-1-Propriétés physiques.....	29
IV-1-3-2- Propriétés chimique.....	30
IV-1-4-les activités des polyphenoles.....	30
IV-1-5-L'origine des polyphenoles.....	31
IV-2-La propolis.....	31
IV-2-1-La récolte du propolis.....	31
IV-2-2-La composition chimique.....	32
IV-2-3- Les propriétés de propolis.....	33
IV-2-3-1- Propriétés physico chimique.....	33
IV-2-3-2- Propriétés pharmacologiques et biologiques.....	33

PARTIE PRATIQUE: MATERIEL ET METHODES

Chapitre V : : MATERIEL ET METHODES

V-1- MATERIEL.....	36
V-1-1- Préparation de la solution de propolis.....	36
V-1-2- Préparation des médicaments	36
V-1-3- Entretien des animaux.....	36
V-2- METHODES	
V-2-1- Traitement des animaux.....	37
V-2-2- Préparation des homogénats.....	37
V-2-2-1-Dosage du CPK.....	39
V-2-2-2-Dosage du GSH.....	41
V-2-2-3-Dosage du MDA.....	43

Chapitre VI : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

VI-1- La mortalité.....	45
VI-2- Variation des paramètres biochimiques.....	45
VI-2-1- Evolution de l'activité de CPK.....	45
VI -2- 2- Variation des taux deGSH.....	47
VI-2-3- Variation des taux de MDA cytosolique du cœur.....	48

Chapitre VII :DISCUSSION.....49

CONCLUSION.....51

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES TABLEAUX:

- Tableau 01 :** Les événements successifs de la carcinogène
- Tableau 02 :** Classification des médicaments des substances anticancéreuses
- Tableau 03 :** Lieu d'action de quelques substances anticancéreuses et leurs indications principales.
- Tableau 04 :** Les activités des polyphénols
- Tableau 05 :** Composition chimique de la propolis.
- Tableau 06 :** Evolution de l'activité du CPK
- Tableau 07 :** Evolution du taux du MDA cytosolique
- Tableau 08 :** Evolution du taux du GSH

LISTE DES SCHEMAS

- Schéma 01:** Site et mécanisme d'action des principaux médicaments
- Schéma 02:** Sites potentiels de la résistance aux médicaments à un niveau cellulaire

LISTE DES FIGURES

- Figure 01 :** Evolution de l'activité du CPK
- Figure 02 :** Evolution du taux du MDA cytosolique cardiaque
- Figure 03 :** Evolution du taux du GSH

LISTE DES PHOTOS

- PHOTO 01:** prélèvement du sang

Introduction :

Le cancer n'est pas une maladie récente, ce qui est sur qu'il est une maladie grave et fréquente, et quelque soit la cause, le cancer est fondamentalement une maladie des cellules caractérisée par un dérèglement des mécanismes de contrôle qui gouvernent la prolifération et la différenciation cellulaire[1-2].

Entre 1955 et 1975 plus de 40.000 produits antineoplasiques ont été testés. ce nombre a été réduit par la suite à 15000 étudiés de façon plus rationnelle.

Actuellement, la chimiothérapie est un palliatif plutôt qu'un traitement curatif pour de nombreuses formes de cancers disséminés. une action palliative efficace aboutit à une disparition temporaire des signes cliniques et à une prolongation de la durée de la vie active, aussi la chimiothérapie considérée par la plupart des oncologues comme l'arme de la dernière chance après épuisement des ressources offertes par la chirurgie et la radiothérapie [2].

Les médicaments antinéoplasiques idéals devraient théoriquement être un produit qui détruit les cellules cancéreuses sans être toxiques pour les cellules normales. malheureusement ces médicaments utilisés dans la chimiothérapie n'affectent pas seulement les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules normales à division rapide[2].

Le tissu cardiaque est l'un des tissus les plus sensibles aux anticancéreux. la toxicité cardiaque se traduit par des perturbations métaboliques en particulier sur la mitochondrie et qui seront à l'origine d'une augmentation de la production des radicaux libres oxygénés, ces derniers semble être à l'origine du stress cardiaque, peu des données sont connus sur les conséquences de ce stress et de son évaluation.

Les polyphénols de nos jours, substances d'origine végétales sont largement étudiés dans le domaine médicale où on leurs reconnaît plusieurs activités pharmacologiques .

Antioxydants, anticancéreux, anti-inflammatoire.

Notre étude à pour objectifs:

- la détermination de la toxicité cardiaque des anticancéreux (epirubicine, vinblastine)
- évaluation de l'effet préventif des polyphénols (propolis) sur la toxicité cardiaque du vinblastine et epirubicine.

I-1-Le coeur:

Le cœur est un organe musculaire creux en forme de poire situé entre les poumons, au milieu de la poitrine. il assure la circulation du sang dans tout l'organisme via un complexe ou système sanguin.

I-1-1 anatomie du cœur :

le cœur est divisé en quatre chambres, 2 oreillettes et 2 ventricules qui communiquent entre eux par l'intermédiaire des valves auriculo-ventriculaire.

* la face droite du cœur est constitué principalement par l'oreillette droite ou atrium droit qui reçoit en haut la veine cave supérieur, en bas la veine cave inférieur et se prolonge en haut et en avant par l'artère droite et ventricule droit qui se communiquent par valve **tricuspide**.

*la face gauche du coeur est formée surtout par le ventricule gauche et l'oreillette gauche qui se communiquent par la valve **mitrale**.

Les ventricules sont eux même en communication avec les gros vaisseaux par l'intermédiaire des valves sigmoïdes.

- à droite: le ventricule droit et l'artère pulmonaire par les sigmoïdes pulmonaires.
- à gauche: le ventricule gauche et l'artère par les sigmoïdes aortiques.

Les valves auriculo-ventriculaires et les sigmoïdes ont une mobilité passive, leurs ouverture et leurs fermeture sont sous la dépendance des variations de la pression intra cavitaire.

I-1-2 physiologie du cœur :

Le cœur est une pompe qui assure la circulation du sang, il est le lien entre la circulation pulmonaire et circulation générale.

Le cœur droit envoie le sang dans les poumons du ventricule droit par l'artère pulmonaire, pour cela il doit vaincre les résistances périphériques. Les résistances pulmonaires sont plus faibles que celle du cœur gauche.

*** cycle cardiaque :**

Se déroule en deux phases :

- une phase de contraction ventriculaire ou **systole** c'est lors de cette phase que se fait l'éjection sanguine des ventricules vers les poumons d'une part (ventricule droit, artère Pulmonaire) et vers la périphérie d'autre part (ventricule gauche, aorte).
- une phase du repos ventriculaire ou **diastole**, c'est pendant cette phase que s'accomplit le remplissage ventriculaire [3].

I-1-3L'histologie des cellules cardiaques :

Le cœur est un organe musculaire intra-thoracique, composé structurellement de 3 épaisseurs :

- L'**endocarde** : où passent nerfs et vaisseaux sanguins.
- Le **myocarde** : partie véritablement active du cœur.
- L'**épicarde** : membrane séreuse formant la paroi interne du péricarde.

Le cœur est constitué de 3 types de cellules :

I - les cellules musculaires myocardiques :

Majoritaires, sont des fibres allongées, à ramification, présentant des bandes transversales identiques aux cellules musculaires striées. Le sarcomère cardiaque à une structure similaire aux cellules striées. À ceci presque les filaments dans le cœur sont des fibres continues.

Elles sont soudées les une aux autres grâce à des disques intercalaires, et contrairement aux myocytes striées, ils forment un véritable syncytium grâce à des « gap junction ». ponts intercellulaires.

Les cellules myocardiques ont divers propriétés qu'elles partagent avec les autres cellules de l'organisme ou qui leurs sont propres, expliquant le fonctionnement particulier du myocarde :

- la vitesse de conduction (effet dromotrope)
- l'excitabilité et les périodes réfractaires.
- l'automatisme
- La loi du tout ou rien.
- l'effet chronotrope
- l'effet bathmotrope.

2- les cellules nodales :

Constituent un groupe de cellules cardiaques réunies par certaines propriétés:

- peu contractiles (peu de myofibrilles)
- génératrices, conductrices et régulatrices du potentiel

D'action (potentiel de repos instable).

On distingue essentiellement :

- les cellules du nœud atrio-ventriculaire, à structure différente : elles se terminent au pôle distale par des fibres qui ensemble constituent les branches de HIS.
- Les cellules de nœud sinusal, génératrices du rythme cardiaque normal.
- Les fibres de Purkinje : large fibres conductrices riches en glucogène et en mitochondries.

3- les cellules endocrines cardiaques :

Ce sont des cellules myocardiques spécialisées situées essentiellement dans les oreillettes. ces cellules sécrètent le facteur natriurétique, qui rente dans la régulation de la pression artérielle et du volume sanguin[4].



CHAPITRE II :
LE CANCER

II-1- Biologie du cancer :

Les milliards des milliards (10^{18}) de cellules qui constituent les différents tissus de l'organisme naissent et meurent de façon à maintenir la forme, l'architecture et les fonctions propres à chaque organe ou système, pour maintenir l'harmonie, la prolifération des cellules est réglée par des programmes génétiquement définis de chaque type cellulaire et par les contacts avec les autres cellules [5].

Le cancer est l'ensemble de cellules indifférenciées qui échappent au contrôle de l'organisme, se multiplient anarchiquement, envahissent les tissus voisins en les détruisant et se reproduisent dans l'organisme en métastases, la maladie atteint alors le stade de tumeur maligne [6].

Le cancer peut atteindre tous les organes et tous les tissus quelque soit la localisation. La cellule cancéreuse présente des anomalies caractéristiques reconnaissables au microscope [7].

Les tissus cancéreux ont une structure anarchique profondément modifiée par rapport au tissu d'origine, des anomalies de taille au sein du même tissu, un noyau plus volumineux (parfois multiple) avec un rapport nucléoplasmique élevé, le noyau est souvent hyperchromatique et les nucléoles sont plus nombreux et mieux visibles.

Ce tissu envahit les tissus voisins, il se dissémine à distance par voie sanguine ou lymphatique (métastase) [8-5]

Le facteur déclenchant qui transforme une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être lié à l'hôte :

- Héritaire, peut être soupçonné dans une famille où plusieurs sujets ont un cancer, représentent 5-10% des cancers.
- Endocriniens, qui lient à un déséquilibre aboutissant à une stimulation excessive de la division cellulaire.
- Immunologique, les altérations et déficits de la réponse immunitaire augmentent l'incidence des cancers.

Et il y a d'autres cas de maladie où le facteur déclenchant lie à des facteurs externes :

- les produits chimiques, les premiers connus
- les radiations ou les rayonnements ionisants qui lèsent le génome ont provoqué des cancers à la suite de leur usage sans précaution au début de la radiologie et de la radiothérapie.

- Les virus, en effet cancérogène viral sont démontrés chez l'homme pour quelques virus.
- L'alimentation, le rôle d'alimentation comme facteur de risque est un débat récurrent et passionnel, selon les études 10 à 70 % des cancers seraient liés aux habitudes alimentaires [1]. le facteur déclenchant, induit un déséquilibre entre deux sortes de gènes cellulaires : les **oncogènes** qui causent le cancer et les **gènes suppresseurs de tumeur** qui s'opposent au cancer [9].

Les cellules cancéreuses est fonctionnellement différentes des cellules normales par (d'une part):

- La synthèse de certaines protéines est modifiée par une répression de certaines gènes ou par une expression d'autres gènes.
- La composition des glycoprotéines et des mucines de membranes est fortement modifiée. D'autre part une cellule cancéreuse diffère aussi d'une cellule normale par deux caractéristiques remarquables :
- Elle devient immortelle, en effet normalement les cellules souches de l'organisme se multiplient puis se différencient en cellules spécialisées qui elles cessent de se diviser et meurent. dans un cancer les cellules se multiplient indéfiniment et ne se différencient pas.
- Les cellules échappent aux contraintes qui imposent à la croissance de tout tissu les limites spatiales et **temporelles** conformes au schéma générale de l'organisme auquel il appartient [5].

Un cancer est cliniquement décelable quand il est constitué de 10^9 cellules (1cm^3) à 10^{12} cellules il entraîne la mort de l'individu, toutes ces cellules sont les filles d'une seule cellule devenue cancéreuse.

L'évaluation d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse puis vers un cancer clinique ; est long et comporte les étapes résumées dans le tableau [5].

Tableau (1) : les événements successifs de la carcinogène.

Carcinogénèse	Les évènements
1- initiation tumorale	- atteinte par un carcinogène - activation ou dépression d'un oncogène
2-promotion et progression	-amplification des gènes. -perte au mutation de gènes suppresseurs
3- prolifération incontrôlée	- dérégulation des signaux de croissances (synthèses, récepteurs, transmission du signal)
4- angiogène	Synthèse de facteur angiogénique.
5- invasion locale	- Facteurs entraînant la perte d'adhésivité - acteurs entraînant la perte d'inhibition de contact
6- circulation des cellules tumorales et arrêts dans les micros vaisseaux.	-agrégation des cellules tumorales. -interaction avec les éléments du sang. interaction avec les membranes basales des enzymes lytiques
7-formation des colonies métastatiques	- synthèse des facteurs angiogéniques - gènes suppresseurs de métastase muet/délètes

selon l'organe atteint le cancer se manifeste par une grande variété de signes chimiques. un diagnostic de plus en plus précoce fondé essentiellement sur l'examen d'anatomie pathologique (biopsie) , et par le dosage de marqueurs tumoraux. permet d'instituer un traitement plus efficace chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie. et immunothérapie[10].

II-2- Le diagnostic :

Plus le cancer est détecté tôt plus les chances de guérison sont importantes [11].

Le diagnostic de cette maladie est établi devant un symptôme d'alerte : le diagnostic résulte d'une synthèse des données ; et de l'anamnèse. de l'examen clinique. des données de l'imagerie et des données de laboratoire, par principe et dans **la quasi** totalité des cas. il faut exiger comme preuve un examen anatomo-pathologique

La connaissance du développement habituel des cancers permet de définir des bilans d'extension, ce bilan peut être :

- * examen clinique, l'évaluation de l'extension local, régional, l'existante des métastases à distance, ces examens choisis en fonction du site de la tumeur.
- * imagerie radiographique
- * imagerie radio isotopique. basées sur le repérage de traceurs radio-actifs.
- * examens endoscopiques qui sont utiles pour tous les organes creux.
- * marqueurs biologiques, qui sont des marqueurs, produites par les cellules normales en faibles quantités. Dans le cas de cancer la production en est augmentée [5].

Le cancer peut être diagnostiquer avant même l'apparition des premiers symptômes. c'est à dire à un stade précoce de la maladie [12].

Les résultats de bilan d'extension et la connaissance du tissu d'origine de cancer sont indispensables pour pouvoir choisir le traitement approprié [5-11].

II-3-Le traitement :

Les traitements du cancer incluent ; la chirurgie, la radiothérapie . la chimiothérapie, mais il y a d'autres méthodes comme l'immunothérapie et l'hormonothérapie....etc.

II-3-1- La chirurgie :

La chirurgie cancérologique est l'application des principes de la chirurgie aux situations oncologiques, la chirurgie est en effet la modalité thérapeutique la plus ancienne et la mieux connue du traitement des tumeurs solides, c'est aussi, encore aujourd'hui la plus radicale puisque elle exerce ôte définitivement tout ou partie de la tumeur.

La chirurgie cancérologique est vaste. puisque elle concerne le cancer à toutes les étapes de son développement dans des localisations très variées [1].

Mais malheureusement. de nombreux cancers sont découverts à des stades trop avancés pour être opérables.

II-3-2- La radiothérapie :

La radiothérapie est l'utilisation des radiations ionisantes à des fins thérapeutiques. Le principe de cette technique est basé sur la sensibilité variable mais importante des tumeurs par rapport aux tissus normaux.

La radiothérapie est la seconde arme à visée curative en cancérologie et elle est complémentaire de la chirurgie et /ou a la chimiothérapie.

On distingue deux modalités:

La radiothérapie externe est plus fréquemment utilisée et curiethérapie aux indications beaucoup plus limitée [5].

II-3-3- L'hormonothérapie :

De façon très chimatique, alors que la chimiothérapie a pour objet la destruction des cellules tumorales, l'hormonothérapie exerce un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale.

Deux tumeurs peuvent bénéficier d'un traitement hormonal ;il s'agit du cancer du sein et du cancer de la prostate [5].

II-3-4- La biothérapie :

Ces traitements en plein développement, mais pour la plupart encore expérimentaux, visent à une spécificité plus grande que la chimiothérapie, celles ci ciblent principalement l'ADN et ne sont donc pas spécifiques des cellules tumorales, les biothérapies agissent sur :

- * les mécanismes de l'immunité (immunothérapie).
- * inhibition de la transmission des signaux de prolifération.
- *inhibition de la néoangiogenèse.
- *inhibition de l'invasion tissulaire.

II -3-5- La chimiothérapie :

La chimiothérapie est devenue une arme thérapeutique majeure de la plupart des cancers. utilisée le plus souvent en association avec les autres modalités de traitement qui sont la chirurgie et la radiothérapie, mais par fois utilisée seule dans certaines tumeurs dites chimiocurables[1].

Actuellement, la chimiothérapie est un palliatif plutôt qu'un traitement curatif pour des nombreuses formes des cancers disséminés, une action palliative efficace aboutit à une disparition temporaire des signes cliniques et une prolongation de la durée de la vie active [2].

Comme principe dans la chimiothérapie, pour obtenir une guérison, toutes les cellules cancéreuses doivent être détruite.

Les cellules doivent être chimiosensibles, la drogue doit atteindre la cellule maligne, si la drogue est efficace sur une seule phase du cycle cellulaire, elle doit être donner suffisamment fréquemment et pour que les cellules puissent entrer dans cette phase de cycle pendant que le médicament est présent ,aussi les cellules malignes doivent être détruites avant que la résistance n'émerge[13].

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in small circular curls. The text is centered within this frame.

CHAPITRE III :
LES
ANTICANCEREUX

III-1- La chimiothérapie:

La chimiothérapie agit par voie sanguine aussi bien sur la tumeur principale que sur les métastases patentes ou occultes elle est actuellement en générale utilisée sous la forme d'association de plusieurs médicaments administrés pour la plupart d'entre eux par voie intraveineuse et par voie orale pour une petite **partiel** l'action de la chimiothérapie est cependant limités par trois **facteurs**.

- La sensibilité des cellules malignes aux drogues injectées.
- Le volume tumoral à stériliser.
- La dose globale administrée, malheureusement limitée par les effets toxiques de la chimiothérapie sur les tissus sains [5].

La chimiothérapie est une modalité de traitement délicate, de préférence prescrite par des cliniciens spécialisés (oncologues) selon des protocoles de traitement précis comprenant généralement plusieurs médicaments (polychimiothérapie) administrés en cycles successifs séparés de quelques semaines, elle impose une surveillance attentive des patients en raison des toxicités importantes qu'elle est susceptible d'engendrer [1].

La chimiothérapie pose deux problèmes principaux:

→ **Manque de sélectivité:** la chimiothérapie cherche à tuer les cellules qui se multiplient rapidement c'est le cas des cellules cancéreuses, cependant certaines cellules de l'organisme se multiplient naturellement de manière rapide c'est notamment le cas des cellules de la moelle osseuse, des cellules de bulbe pileux (cheveux), des cellules destinés à devenir des spermatozoïdes et des cellules de la bouche et de tube digestif, donc la chimiothérapie va entraîner des effets secondaires à ces niveaux.

→ **Importante toxicité [14] .**

III-2- Les médicaments anticancéreux:

Les médicaments destinés au traitement des tumeurs malignes sont nombreux, ont pour but de tuer les cellules tumorales, et le premier critère de leur efficacité est la réduction de la tumeur, de façon apparemment totale **repense complète ou partielle** [1].

Leur utilisation le plus souvent en association permet d'obtenir des rémissions, voir des guérisons dans un grand nombre de néoplasies.

Le point d'impact de ces médicaments au niveau du cycle cellulaire est maintenant bien connu, permet leur classification et a des conséquences pratiques sur le plan des modalités d'administration [15-16].

L'index thérapeutique est très faible pour la plupart de ces produits de nombreux effets indésirables surviennent au cours des traitements, dont il est nécessaire de connaître les plus fréquents, enfin il faut noter l'évolution très rapide des schémas thérapeutiques [16].

III-2-1- Lieu d'action des médicaments anticancéreux:

La Chimiothérapie a bénéficié de progrès récents concernant la cinétique cellulaire: on sait actuellement que les cellules normales comme les cellules tumorales prolifèrent selon le même cycle.

Le Cycle cellulaire depuis la naissance d'une cellule jusqu'à sa division en deux cellules filles comprend 4 étapes, auxquelles s'ajoute une 5^{ème} étape située hors du cycle.

→ **Première étape: "G1"** après la division qui lui a donné naissance, la cellule subit une première période de repos au cours de laquelle la synthèse d'ADN est nulle, le taux reste constant égal à la charge du noyau en repos, soit $2n$.

→ **Deuxième étape: "S" (synthèse):** étape de duplication de l'ADN (croît jusqu'à $4n$)

→ **Troisième étape: "G2":** le taux de l'ADN reste constant: c'est la phase de la préparation de la mitose.

→ **Quatrième étape: "M":** est représentée la mitose.

Toutes les cellules d'un organisme ne sont pas en activité en même temps un certain nombre reste en repos pendant un temps plus ou moins long, le terme de la **phase "G0"** désigne cette période d'inactivité pendant laquelle la cellule présente très peu d'échanges métaboliques, ne synthétise pas d'ADN, et reste pratiquement à l'abri des agressions chimiques.

La connaissance du lieu d'action des médicaments sur le cycle cellulaire a une grande importance thérapeutique:

- Certains médicaments sont dits " **cycle dépendant** " ou " **pluri phase spécifique** " agissent exclusivement sur les cellules dans le cycle.
- D'autres sont " **phase dépendant** " ou " **phase spécifique** " agissent exclusivement sur les cellules qui se trouvent dans une phase particulière du cycle **G1, G2, S, M**.
- Il ya des médicaments dits " **cycle indépendant** " atteindre les cellules hors du cycle [14-15].

La figure 01 en page 17 représente le lieu d'action des anticancéreux.

III-2-2- Classification des anticancéreux:

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 (Tableau 02)

- **Alkylants:** qui sont capables de se lier à l'ADN induisant une modification chimique des molécules qui entrent dans la composition de l'ADN et entravent sa réplication, ce qui aboutit à la mort de la cellule touchée.

- **Intercalants:** qui possèdent une structure moléculaire qui leur permet de s'insérer entre les composants de l'ADN et comme précédemment ils entravent la phase de synthèse d'ADN

- **Les anti- métabolites:** qui se substituent aux composants naturels de l'ADN et leur incorporation dans l'ADN bloque la multiplication cellulaire.

- **Les poisons du fuseau:** qui agissent au niveau de la mitose en se fixent sur les composés qui assurent la division cellulaire empêchant ainsi la division de la cellule en deux nouvelles cellules.

- **Agents divers:**

- Agent inhibant les topo- isomérases.
- Agent inhibant la synthèse protéique au niveau des ribosomes [17].

Tableau (02) : Classification des substances anticancéreuses [17].

Famille	Mécanisme d'action	Médicament
Alkylants	Fixation sur l'ADN en empêchant une possibilité de réplication.	Cyclophosphamide Busulfan CCN4- BCNC
Intercalants	Fixation sur l'ADN en empêchant le fonctionnement de l'ADN polymérase et l'ARN polymérase	Actionomycine Doxorubicine Daunorubicine
Anti- métabolites	Substitution aux composants naturels de l'ADN. Incorporation dans l'ADN. Bloquent la multiplication cellulaire	Mercaptopurine Méthotrexate Cytosine Arabinoside
Poison du fuseau	inhibe la transcription à la dernière phase de cycle cellulaire.	Vincristine. VM 26.
Agents divers	Agents inhibant les topo- isomérases.	Comptothécines Etoposide Teniposide
	Agents inhibant la synthèse protéique au niveau du ribosome.	Puromycine Homoharringtonine. Groline.

Tableau 03: les principaux lieux d'action de quelques substances anticancéreuses et leurs indications principales. [16]

Anticancéreux	Substances principales	Action sur le cycle cellulaire
1- interférant avec la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines: - Antagonistes de l'acide folique. - Antagonistes des purines. - Inhibiteurs de la synthèse protéique. -Analogues des pyrimidines.	Methotrexate Mercaptopurine Thioguanine L -Asparagine Fluorouracil cytarabine	S S S G1 S S
interférant avec la duplication de l'ADN, la transcription, la traduction: Agents Alkylants. Interférant avec la transcription.	G ₁ , S, G ₂ G ₁ , S	
Agissant sur le fuseau mitotique. -Alcaloïdes de la pervenche. -Dérivés de la podophyllotoxine	Vinblastine vincristine Vêpeside	M G ₂

Selon des études récentes, la classification des anticancéreux basée sur la structure chimique des molécules et leur mécanisme d'action, distingue 4 grands groupes d'anticancéreux :

* **Les cytotoxiques** : ce sont des anticancéreux qui provoquent des altérations métaboliques et morphologiques de la cellule conduisant à sa mort. Quatre classes d'anticancéreux cytotoxiques sont distinguées : les Alkylants; les antimétabolites, les poisons du fuseau et les inducteurs ou stabilisants de coupures d'ADN (dont les inhibiteurs de topo- isomérase I et II).

* **Les cytostatiques** : ce sont des anticancéreux qui agissent par blocage du cycle d'évolution naturelle de la cellule ; à ce jour, les principaux cytostatiques sont les dérivés hormonaux et les agents anti-hormonaux utilisés dans certains cancers hormonodépendants .

* **Les anticorps monoclonaux** : ce sont des anticorps spécifiques de protéines présentes à la surface des cellules malignes (ex: mabthéra ^(R) (rituximab) anti-CD20 utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens).

* **Les nouvelles classes d'«inhibiteur de signaux cellulaires»**: tels que les anti- tyrosine-kinases (ex : Glivec ^(R) (imatinib), utilisés dans les leucémies myéloïdes chroniques), constituent de nouvelles voies thérapeutiques [18].

III-2-3- Mécanisme d'action des médicaments anticancéreux :

Il existe aujourd'hui de nombreuses substances anticancéreuses, elles sont utilisées selon des protocoles bien déterminés, en fonction de type de cancer à traiter.

Les médicaments antinéoplasiques exercent leurs effets cytotoxiques, en interférant avec des mécanismes cellulaires variés de la croissance cellulaire. La reproduction des constituants cellulaires essentiels peut être interrompue ou endommagée, la synthèse de l'ARN et l'ADN et / ou leurs fonctions peuvent être altérées [19].

Le schéma (1) : montre les principaux sites d'action de la plupart des médicaments actuels.

III-2-4-La pharmacocinétique et pharmacodynamie des anticancéreux :

III-2-4-1-La pharmacocinétique:

Le médicament pour être efficace doit atteindre la tumeur en quantités suffisantes, la pharmacocinétique du produit dépend de:

- Ces caractéristiques : absorption, distribution, métabolisme, élimination.
- Les caractéristiques liées à la tumeur ou à un organe malade.
- La variabilité individuelle en fonction de: âge, sexe, poids, fonction rénale et hépatique.
- L'adéquation entre quantité tumorale et médicamenteuse (Les médicaments phase **dépendant** doivent être administrés sur des durées prolongées).

III-2-4-2- La pharmacodynamie:

Plusieurs médicaments sont évoqués.

- Diminution de l'entrée : certains médicaments ont besoin d'un transporteur pour pénétrer dans la cellule, la perte de l'activité d'un transporteur entraîne une résistance vis à vis de l'activité anti-tumorale.
- Augmentation de sortie: plusieurs transporteurs membranaires vont expulser le médicament de la cellule [20].

III-2-5- Les problèmes présents de la Chimiothérapie:

Les progrès de la Chimiothérapie luttant contre le cancer, sont extrêmement lents, et il n'est pas évident que la Chimiothérapie-y- tient une place prépondérante, cette lenteur est due principalement à la résistance des cellules néoplasiques ; à la toxicité non limitée des drogues antinéoplasiques sur tissus sains, et au manque de sélectivité des médicaments anticancéreux.

III-2-5-1- Résistance aux drogues anticancéreuses:

La Résistance des tumeurs malignes au Chimiothérapie constitue la cause principale des échecs de la Chimiothérapie anticancéreuse, cette résistance peut être naturelle **ou** acquise, la première est traduite par l'insensibilité d'une tumeur à une drogue avec laquelle elle n'a jamais été en contact, la **second**e signifie l'épuisement de l'effet cytotoxique d'une drogue pour laquelle la tumeur est **ultérieurement** sensible.

L'étude de mécanisme de résistance est très importante pour:

- 1- Une manipulation plus efficace des drogues anticancéreuses actuellement disponibles.
- 2- La fabrication des nouvelles drogues dotées de propriétés qui les rendent aptes à court-circuiter les facteurs de résistance [19].

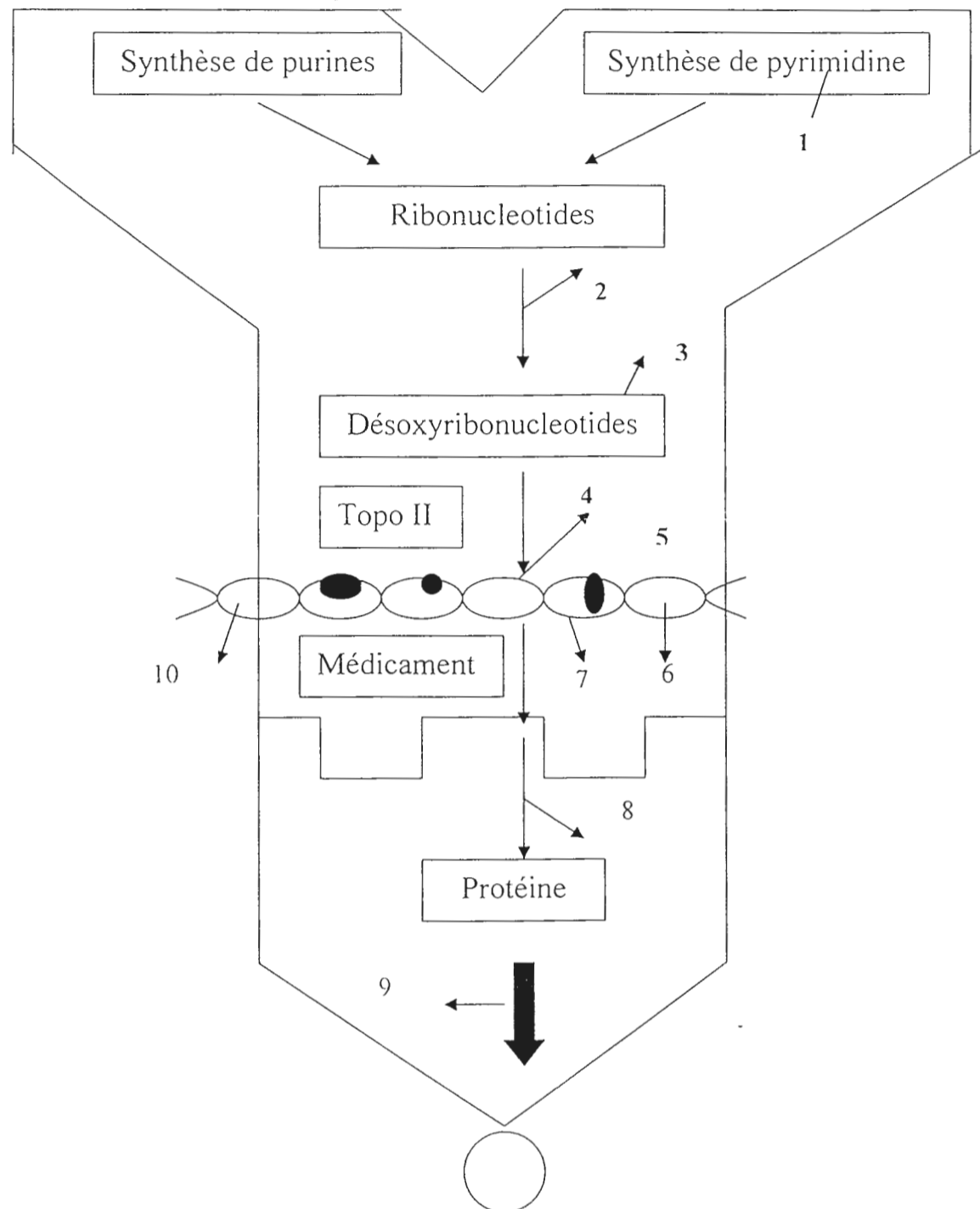


Schéma (2): Site et mécanismes d'action des principaux médicaments. [12].

- 1- inhibition de la synthèse des pyrimidines (par ex: PALA pyragofurines)
- 2- Inhibition de la ribonucleotide réductase (par ex; hydroxyurée, feludrachine)
- 3- Inhibition de la synthèse du d' TMP (par ex; 5 FU, MTX)
- 4- De l'ADN polymérase (par ex: Ara- c)
- 5- Incorporation dans l'ADN (par ex: Ara- cfludrachine)
- 6- Liaison sur l'ADN simple brin intra- brin, ou inter brin (par ex: agents alkylants, métaux lourd, mitoxantrone DTIC; procarbazine)
- 7- Liaison de l'ADN, blocage de la production d'AND et d'ARN (par ex: anthracyclines, mitoxantrone, dactinomycine, mithramycine) .
- 8- Hydrolyse de la L- asparagine extra- cellulaire (par ex: asparagines).
- 9- Liaison à la tubuline, prévenant l'assemblage des microtubules (par ex: vincristine, vinblastine)
- 10- Scission de l'ADN (par ex: bléomycine)
- 11- Topo- isomérase il médiate le clivage de l'ADN par stabilisation du complexe de l'ADN clivé (par ex: Anthracyclines, mitoxantrone VP₁₆, VM₂₆, m, Amsa, dactono- mycine)
- 12- Inhibition de l'adénosine déaminase (pentostatine)
- 13- Inhibition de la biosynthèse des purines (par ex: 6MP, 6TG; MTX).

Les principaux mécanismes de la résistance sont résumés dans le schéma (2).

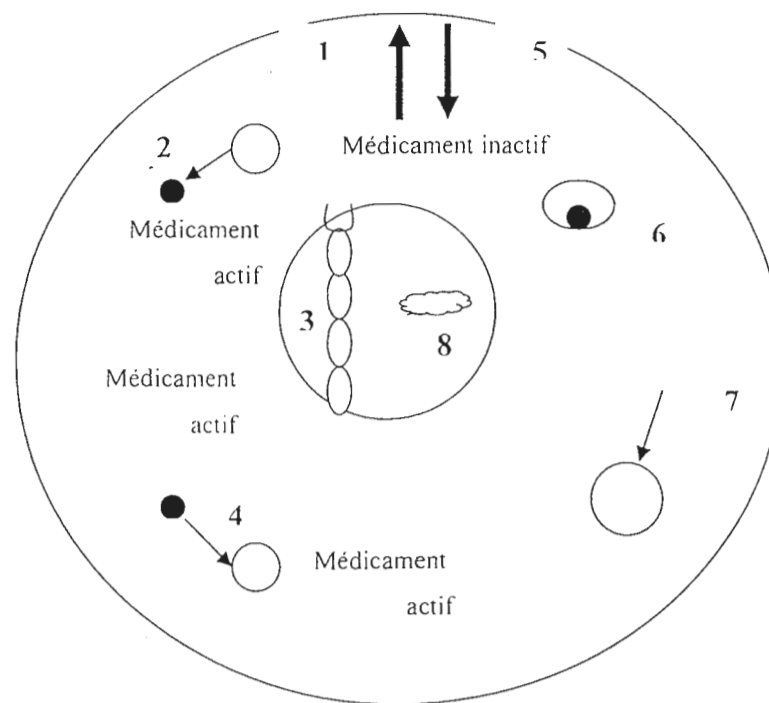


Schéma (2): sites potentiels de la résistance aux médicaments à un niveau cellulaire.

- | | |
|--|---|
| <p>1- Augmentation de sortie du médicaments (par ex: p-glycoprotéine dans résistance à plusieurs médicaments)</p> <p>2- Réduction de transformation d'une drogue inactive en une drogue active (par ex: résistance a la mitomycine)</p> <p>3- Augmentation de la réparation de l'ADN (par ex: augmentation de l'O₆ methyguanine AND melhyl transférase dans la résistance au BCN4)</p> <p>4- Augmentation du métabolisme de la drogue inactive (par ex: augmentation de l'aldéhyde déshydrogène dans la résistance au cyclophosphamise)</p> | <p>5- diminution de l'entrée du médicament (par ex: diminution de la perméabilité mombranaire)</p> <p>6- Augmentation de la liaison du médicament dans la cellule (par ex: système du glutathion)</p> <p>7- Distribution intracellulaire altérée du médicament (par ex: aux lysosomes)</p> <p>8- Altérations d'enzymes cibles spécifiques (par ex: altération de la topo- isomérase II dans la résistance à l'etoposide et augmentation de la dihydrofolate réductase dans la résistance au methotrexate).</p> |
|--|---|

III-2-5-2- La toxicité :

L'index thérapeutique de la majorité des agents, anticancéreux reste faible et leur utilisation limitée par les toxicités aiguës et chroniques:

III-2-5-2-1-La toxicité aiguë: cette toxicité (généralement réversible) s'observe de quelques heures à quelques jours et durant de quelques heures à 4-8 semaines après l'administration d'un médicament anticancéreux, leur incidence et leur sévérité sont souvent liées à la dose administrée et peuvent dépendre de manière importante de la modalité d'administration [22].

III-2-5-2-2- La toxicité chronique:

En réalité les effets toxiques ne résultent pas seulement de l'absorption en un court espace de temps, de doses relativement fortes, mais aussi souvent de l'absorption des doses même très minimes, donc beaucoup très faible pour entraîner des effets de toxicité aiguë alors la réception finit par provoquer des intoxications beaucoup plus incidence, tel est le cas de poison dit cumulatif parmi plus lesquels nous mentionnerons: l'alcool éthylique, les hétérosides de la digitale, l'arsenic, les métaux lourdes ... etc.

L'absorption de ces petites doses sans fréquences détectables provoque au bout d'un certain temps des troubles dont la symptomatologie est très variée [23-21].

Donc la toxicité chronique ne se manifeste qu'après plusieurs administrations d'un ou le plus souvent, de plusieurs médicaments anticancéreux. Ce qui rend l'imputabilité à un agent particulier souvent difficile, il existe le plus souvent une relation entre le risque de survenue d'une toxicité chronique et la dose cumulative du médicament en cause [22].

La toxicité des médicaments anticancéreux (que ce soit aiguë ou chronique) sur les tissus sains, est due à leur manque de sélectivité ce qui induit un grand nombre d'effets néfastes souvent graves, ces effets néfastes sont très variables suivant le type de drogue administrée et du malade lui-même on peut citer:

-**La toxicité digestive** qui est très fréquente, elle est l'une des toxicités subjectivement les plus mal perçues par les malades. La toxicité digestive se manifeste par:

- Les nausées et les vomissements qui sont fréquents lors qu'ils ne sont pas parvenus par l'administration du médicament anti-émétique. Ils peuvent survenir avant, pendant et après la chimiothérapie.

-Les aphtes: la toxicité buccale de la chimiothérapie ou mucite sans forme d'aphtes ou de rougeur des gencives de la langue et /ou des joues est relativement fréquente. Elle peut être partiellement prévenue par des bains de bouche que le patient doit effectuer plusieurs fois par jour (6fois/jour).

La diarrhée et la constipation plusieurs anticancéreux peuvent déclencher une diarrhée alors que la constipation est plus rare [14].

-**La toxicité rénale** : est en rapport avec la précipitation tubulaire du médicament et de ces métabolites, la précipitation tubulaire retarde l'élimination urinaire du médicament, et majore toutes les toxicités d'organe [21].

-**La toxicité hépatique**: ou de très nombreux médicaments anticancéreux sont responsables d'une cytolyse modérée avec modification de bilan hépatique (élévation sanguine d'enzyme d'origine hépatique transaminase) les manifestations de toxicité hépatique peuvent affecter divers degrés de gravité [21].

-**La toxicité hématologique**: la chimiothérapie est susceptible de tuer certaines cellules de la moelle osseuse, normalement destinées à devenir des globules blancs (leucocytes) des globules rouges, et des plaquettes, il s'agit de la toxicité la plus redoutée lorsque on emploie la chimiothérapie puisque elle concerne presque tous les anticancéreux, elle fait courir un risque d'infection par voie grave, elle est un obstacle à l'emploi des fortes doses de chimiothérapie. La toxicité hématologique par l'atteinte des trois lignées = rouge, blanche, et plaquettaire [23].

La chimiothérapie aussi provoque d'autres effets secondaires.

-**La chute des cheveux**: ou alopecie est fréquente mais toujours réversible, elle peut survenir trois semaines après le début du traitement ou plus tard.

-**Effets sur le cycle menstruel et sur la fertilité**: chez l'homme une diminution transitoire ou définitive de la fabrication des spermatozoïdes, cette fabrication peut être améliorée ensuite pendant les 5 ans qui suivent l'arrêt de chimiothérapie. Chez la femme non ménoposée l'espacement voire l'arrêt des cycles est très fréquent en cours de chimiothérapie, cet arrêt peut être définitif, surtout si l'âge de la patiente est rapproché de l'âge de sa ménopause naturelle.

-**Le passage accidentel du produit en dehors de la veine "extravasation"**: Il s'agit d'une complication heureusement rare, mais potentiellement grave, avec risque de lésion de la peau et des autres tissus elle concerne la plupart des anticancéreux [23].

L'effet principal et qui nous intéresse dans notre travail concerne, la **toxicité cardiaque** celle-ci concerne quelques médicaments qui peuvent entraîner une insuffisance cardiaque.

Les picotements et la diminution, les œdèmes, le système nerveux, les poumons, ce sont des effets relativement très fréquentes [23].

III-2-5-3- Toxicité cardiaque :

-**La toxicité aiguë:** qui se manifeste par des troubles de rythmes, effet bref et rarement grave chez une minorité de patients, on observe une réduction réversible de la fraction d'éjection cardiaque avec Toxicité aiguë dommage myocardique.

-**Toxicité chronique:** qui se manifeste par une insuffisance cardiaque irréversible qui ne répond pas à un traitement par la digoxine, cette toxicité est dose- dépendant, elle est liée à la dose totale reçue (dose cumulée), l'incidence est de 1 à 10 % pour une dose cumulé inférieur à 450 mg/m² et de 20% pour une dose cumulé supérieur à 500 mg/m². Le taux de mortalité chez les patients développant cette toxicité est de 50 % chez les enfants traités par un Anthracyclines, le risque de développer à l'âge adulte des arythmies, une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde est 3 à 10 plus élevé le risque de cardiotoxicité des Anthracyclines est augmenté en cas d'irradiation cardiaque radiothérapie, d'administration de forte dose de cyclophosphamide.

Les altération cellulaires du myocarde sont nom spécifique et sont induites par l'agression oxydative du myocarde par les radicaux libres formés à partir des Anthracyclines. après réaction d'oxydoréduction génèrent des radicaux libres oxygène (H₂O₂, radical hydroxyle, anion super oxyde) la formation des radicaux libres et potentialisée par la présence de fer. La formation des radicaux libres produit par les Anthracyclines peut être prévenus par l'administration de dexrazoxane (cardioxane), un analogue de EDAT (acide éthylène diamine tetraacétique), le dexrazoxane est une pro drogue qui se transforme dans la cellule en métabolite chélateur du fer.

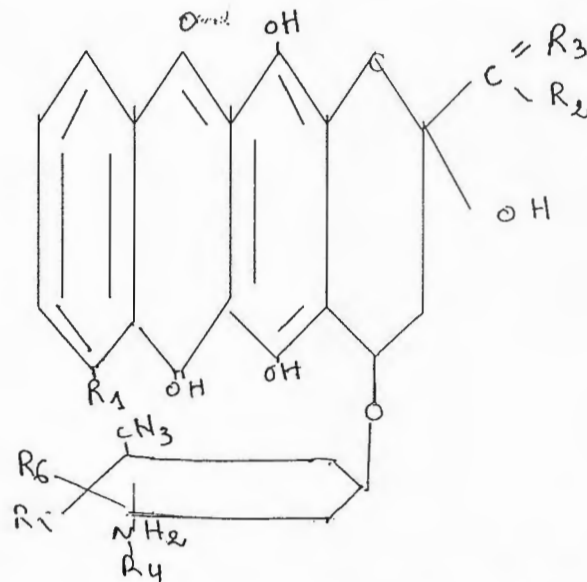
Ce métabolite chélate le fer intracellulaire et forme un complexe avec l'anthracyclines/ fer. Réduisent ainsi la production des radiaux libre, le dexreazoscane. Est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine. chez les malades atteint de cancer avancés et / ou métastase ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline, il est administré en perfusion intraveineuse(IV) lente (15 min) une demi-heure avant l'administration de l'anthracycline.

III-2-3- L'étude des deux médicaments :

III-2-3-1-L' Epirubicine :

Le nom médicamenteux du produit est : **farmorubicine** ; il a la formule chimique suivante :
[(amino-3 tridesoxy-2.3.6 alpha-L-arabino-hexopyranosyl) oxy]-10 trihydroxy-6,8,11(hydroxy-2 acétyl)-8 methoxy-1 tetrahydro-7,8,9,10 naphatacénédionc-5,12-(85,105) chlorhydrate .il fait partie des anthracyclines .

Sa structure chimique est: [25]



R1= OCH3 ,R2= CH2OH,R3= O , R4= H, R5= H , R6 = OH

Il est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers en particulier carcinomes mammaires de l'ovaire, lymphomes malins non hodgkinies et la maladie de hodgkin

En plus il est indiqué pour le traitement des cancers micro cellulaire. du poulmon, sarcomes des parties molles, cancers de l'œsophage, de l'estomac,du pancréas, cancers hépatocellulaires et les cancers epidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologie également.

L'épirubicine est utilisé en mono ou poly chimiothérapie à des posologies moyennes de 40à 100 mg/m² par cycle, chaque cycle étant séparé par une période de 3-4 semaine, les cycles de traitements peuvent être espacés en cas de manifestations toxiques .

L'épirubicine se présente sous forme de lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) à 10mg, 50 mg et 150 mg par flacons. Cet lyophilisat est dilué pour donner une solution rouge injectable administrée par voie intra veineuse ou intra musculaire :

10mg/5 ml, 20mg/10ml, 50mg/25ml, 200/100ml.

Son mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de la topoisomerasell enzyme impliqué dans le déroulement de la double chaîne d'ADN lors de sa réplication et entraîne des cassures mono ou bicaténaire de l'ADN , il altère également la transcription de l'ADN , de plus ces agents

intercalant caractérisés par plusieurs noyaux aromatiques leurs structure moléculaire plane leurs permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN, ces molécules induisent également la production des radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN[25,26,27].

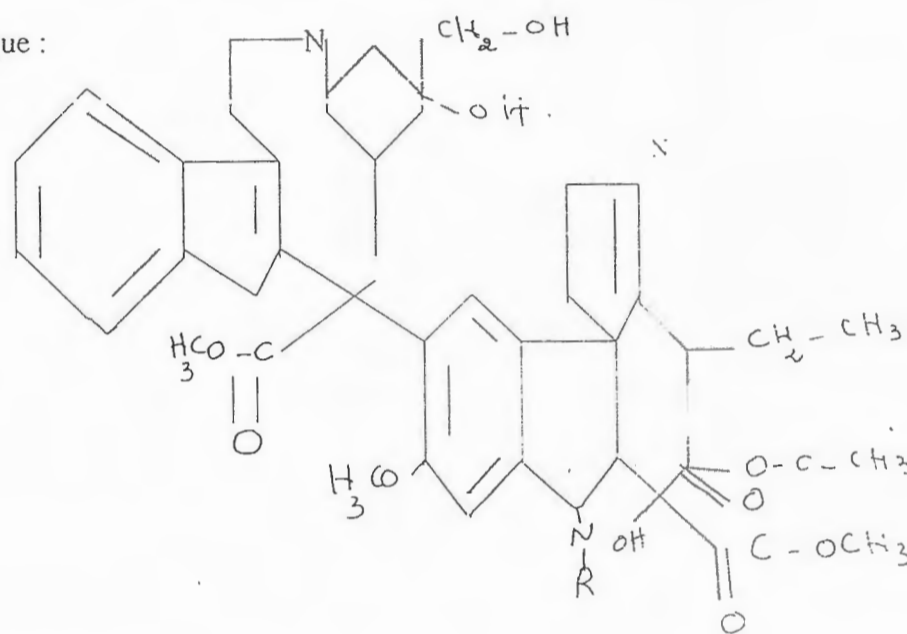
III-2-3-2- La vinblastine:

Est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, fait partie de la famille des Apocynacées.

Actuellement plante ornementale en Europe, elle est originaire de Madagascar, d'où elle a essaimé sur le pourtour du Pacifique[28].

La vinblastine est un agent très actif du fait de son action inhibitrice sur la croissance des cellules tumorales à prolifération rapide [26,25].

La structure chimique :



R= CH₃ [26].

La principale indication thérapeutique de la vinblastine est le traitement curatif du cancer métastatique du testicule en association à la bléomycine et en cisplatine, même si elle a été largement remplacée par l'étoposide dans cette indication. Des réponses bénéfiques ont été rapportées dans différents lymphomes, notamment la maladie de Hodgkin, ou une amélioration

significative à été observée dans 50 à 90 % des cas. L'efficacité de la vinblastine dans un grand nombre de lymphomes est maintenue, même en cas de résistance aux alkylants. Elle est aussi active dans sarcome de kaposi, le neuroblastome, la maladie de Letterer-Siwe (histiocytose x), le carcinome du sein et le choriocarcinome [26].

La vinblastine bloque la mitose cellulaire en se fixant sur les microtubules qu'elle disbloque elle synchronise la division cellulaire elle agit également sur la synthèse des acides nucléiques et des protéines [8].

On utilise la vinblastine par voie intraveineuse lente, elle n'est pas absorbée à partir du tube digestif, rapidement éliminée du sang et 99 % de dose sont excrétés par voie biliaire, elle se présente sous forme de solution transparente, les flacons contiennent 10mg de poudre à diluer, la dose usuelle est 3.5 à 5 mg/m²/semaine [27].

La vinblastine ne doit pas être utilisée dans les cas de grossesse ou allaitement, la prise du médicament phénytoïne, la varicelle, le trouble de foie ou du rein [29-30].

III-2-4- Le stress oxydant :

En conditions physiologiques, l'oxygène élément indispensable à la vie produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces oxygénées activées (EOA) particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire, ces EOA font partie des radicaux libres qui sont des substances instables, leur structure chimique fait qu'ils endommagent les autres atomes en les oxydant donc ils sont dotés des propriétés oxydantes qui les amènent à réagir dans l'environnement ou elles sont produites avec toutes une série de substances biologiques (lipides, protéines, ADN, glucose...). Les EOA sont également générées sous l'effet d'oxydant environnementaux, en effet la vie moderne nous confronte à la pollution, l'absorption d'alcool, l'exposition prolongée au soleil et aux radiations, contacts avec des agents cancérogènes et tabagisme, en plus l'absorption de médicaments comme les anticancéreux qui sont d'autant de situations qui provoquent une super production d'EOA. Dans notre organisme ceci conduit à un affaiblissement de nos défenses antioxydantes mais à l'apparition des dégâts cellulaires et peut générer un stress oxydant [31-32].

III-2-4-1- Définition du stress oxydant:

Le stress oxydant est une agression contre un organisme vivant celui-ci se défend par un ensemble de réactions (biologique et psychologique) indépendantes de sa nature plaisante ou déplaisante. De manière générale le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des pro oxydants et les systèmes de défense (anti-oxydants), avec comme conséquences l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule.

Les causes du stress sont extrêmement nombreuses, variables d'un sujet à l'autre et non pas spécifiques la réaction de stress est particulière à chaque sujet et peut être pour un même sujet variable dans le temps [33-34-35].

III-2-4-2- Les marqueurs biologiques du stress :

Les EOA réagissent avec une variété de substrats biologiques la mise en évidence de dérivés d'oxydation de ces différents substrats seront donc des marqueurs de la présence d'un stress oxydant.

III-2-4-2-1- La peroxydation lipidique :

Les EOA agissent principalement avec les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires, il en résulte la formation des peroxydes lipidiques (LPO) qui peuvent être mesurés dans le plasma ou le sang totale, ces LPO se décomposent pour donner des sous produits comme la malondialdéhydes (MDA), le 4 – hydroxynonanal, l'éthane ou le pentane, Les EAO peuvent interagir directement avec les acides gras pour former la 8- epiprostaglandine[36] .

III-2-4-2-2-Les protéines oxydées :

En présence d'EOA, les protéines peuvent se dénaturer, se fragmenter ou perdre leurs structures primaires et secondaires, les dommages oxydatifs au niveau des protéines (et des acides animés) peuvent se manifester de diverses manières comme.

- apparition du groupement hydro peroxydes.
- Oxydation du squelette carboné de la chaîne polypeptidique conduisant à une fragmentation des protéines et à l'apparition de regroupement carbonyles[37-38] .

III-2-4-2-3-Le 8- hydroxy-2-déoxyguanosine :

Les EOA ont une grande affinité de réaction avec certaines bases, constitutives de l'ADN. la guanine est ainsi facilement transformé en 8-hydroxyguanosine(8-EH-dj) qui est normalement éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN. il existe d'autres marqueurs comme l'homocysteine, le glucose, la myloperoxydase...etc[39] .

En revanche, tout déséquilibre (en rapport avec une augmentation de la production radicalaire ou une diminution de défenses) est susceptible d'entraîner des dégâts cellulaires qui pourraient être à l'origine de certaines pathologies et qui dans tous les cas aggravent une pathologie préexistante[40] .

III-2-5- Système de détoxification :

L'oxygène produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces oxygénées activées particulièrement toxiques pour la cellule . pour se protéger contre ces effets toxiques de l'oxygène ,l'organisme a développé des systèmes de défense qui permettent de régler la production des EOA .ces systèmes sont composés d'antioxydants.

***Les antioxydants :**

Plusieurs substances chimiques présentes dans les aliments sont appelés « antioxydants » parce qu'elles possèdent la propriété d'empêcher la réaction en chaîne lancée par les radicaux libres . Ce sont des « pareballes » pour l'organisme [32].

Les principaux antioxydants sont essentiellement rapportés par les fruits et les légumes qui sont particulièrement riches en vitamines A ,C ,E, oligo -éléments ,autres polyphénols et les caroténoïdes [32].

En plus ,il existe d'autres systèmes enzymatiques assurent les premières lignes de défense contre le stress oxydant comme : le super oxyde dismutase (SOD) , la glutathion peroxydase (GPX) , la hème oxygenase , la thiorédoxine et la thiorédoxine réductase et le glutathion....etc. [41-42-43] .

A decorative scroll graphic with a black outline and a light gray fill. The scroll is oriented vertically, with the top edge on the left and the bottom edge on the right. The text is centered within the scroll.

**CHAPITRE IV :
LES
POLYPHÉNOLES**

IV-1-Les polyphénols :

les polyphénols sont des substances de types très divers, allant de molécule simple jusqu'à des structures très complexes. sont produites par les végétaux et par les micro-organismes.

A cette classe de composé appartiennent des constituants secondaires des plantes, aussi variés que les acides phénoliques, les dérivés de la coumarine, les pigments hydrosolubles des fruits, des fleurs et des feuilles, les tanins, et les lignines. ces dernières représentant souvent une partie importante de la masse organique des plantes [44-45].

IV-1-1-Structure des polyphénols :

Les polyphénols possèdent plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions (OH, alcoolique, le carboxyle). dans cette catégorie, on trouve de nombreuses substances :

les noyaux simples en C6-C1 et C6-C3. les noyaux dérivant de l'extension du phénol propane, en C6-C3-C6. comme les chalcones, les flavones-3OL (catéchines et proanthocyanidines). [46].

IV-1-2-La biogenèse des composés phénoliques :

L'application des méthodes auxotrophiques a permis de connaître l'existence de deux grandes voies de formation du noyau aromatique : celle de l'acide shikimique et celle des unités acétiques[44-45].

IV-1-3- Propriétés:

* Propriétés physiques :

Comme l'ensemble des dérivés hydroxyle, les polyphénols sont des molécules associées par des liaisons hydrogène, donc peu volatils. Ils sont très solubles dans la plupart des solvants organiques, le phénol lui-même partiellement miscible à l'eau au-dessous de 70°C, totalement miscible à température élevée ; la solubilité diminue lorsque la masse moléculaire augmente les naphthols sont pratiquement insolubles.

Dans l'ultraviolet moyen, les polyphénols absorbent vers 240 nm (moyen benzénique).

Les polyphénols lui-même forment avec l'eau un hydrate peu stable, fondant à 15°C avec décomposition en ses éléments

***Propriétés chimiques** : les propriétés chimiques peuvent être classées en cinq groupes :
 Les réactions correspondant à la rupture de la liaison O-H, celles correspondant à la rupture de la liaison C6-H5-OH, l'hydrogénation du noyau, les substitutions dans le noyau benzénique et l'oxydation [44-45].

IV-1-4-Les activités des polyphénols :

Tableau (04) : présente certaines activités des polyphénols

Polyphénols	Activités
Acide phénols (cannanique et benzoïque)	antibactériennes- --antifongique -antioxydants
Coumarines	Protectrice vasculaire et antioedémateuse
Flavonoïdes	-antitumorales anticarcinogènes antiinflammatoire hypotenseurs et diurétique
Anthocyanes	Protectrice capillaire veineuse
proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène

IV-1-5-Origine des polyphénols :

IV-1-5-1-Poly phénols d'origine végétale :

Les végétaux et la plupart des micros-organismes sont doués du pouvoir de synthèse du noyau benzénique suivant des mécanismes qui souvent produisent d'emblée des polyphénols on trouve par exemple :

Les polyphénols de raisin, de thé de vin.....etc[44-45].

IV-1-5-2-Polyphénols d'origine animale :

Les animaux en principe sont incapables de constituer le noyau aromatique aussi les substances phénoliques qu'ils produisent, en petites quantités elles sont formées à partir d'un noyau préfabriqué présente dans certains composés aromatique de leurs aliments comme la phénylalanine et le tryptophane. Des systèmes enzymatiques d'hydroxylation leur permettent de greffer les groupements phénoliques sur ces noyaux, ainsi la phénylalanine donne la tyrosine qu'elle même peut être transformée en adrénaline ou d'une manière plus complexe en thyroxine. Exemple : la propolis produit par les abeilles[44-45].

IV-2- La propolis :

La propolis est une substance résineuse récoltée par les abeilles sur les bourgeons ou l'écorce de certains arbres comme le peuplier, c'est une substance brune très adhésive dont la consistance varie suivant la température, la propolis est une excellente antiseptique naturelle, elle stoppe le développement de nombreux germes pathogènes, elle a également des vertus anesthésiques et analgésiques.

Elle est commercialisée sous différentes formes ; en morceaux, en extraits alcoolique ou aqueuse, gélule. On l'utilise aussi dans des nombreux produits de soins à usage externe et produits de beauté [56-57-58].

IV-2-1-La récolte de la propolis :

La récolte de la propolis peut être faite par les abeilles au niveau de la ruche, un nombre des abeilles ouvrières butineuses spécialisées pour cette activité, ce travail commence au début du

printemps, mais le plus souvent à la proche de l'automne où les préparatifs d'hivernage commence par colonie, la chaleur est une condition principale pour l'exploitation de la propolis car cette substance est tendre et malléable.

La substance est attaquée par les butineuse d'abord avec ces mandibules puis étire la particule saisie jusqu'à la rompre . constitue une petite pelote de propolis légère qu'elle entasse dans ses pattes postérieurs . ramené vers la ruche où la substance récoltée stockée par les abeilles magasinieres ou utilisée immédiatement [59-60].

La propolis peut être récolter par l'homme selon deux techniques :

* utilisation de la ruche par grattage des cadres ou les parois de cette dernière, dans cette technique il faut mieux réaliser le travail dans une température basse car la propolis dure et friable se détache mieux.

* L'utilisation de la grille maille en plastique ou en métal qui utilise comme couvre cadre, les abeilles s'empresse d'obturer ces trous de propolis, le moment idéal est celui de l'après de l'été, cette technique pour récolter est la meilleur. la quantité récoltée est en relation avec les facteurs de la récolte par les abeilles [59-61].

IV-2-2-La composition chimique :

La composition chimique et le pourcentage de différents composés chimiques conditionnent l'intérêt de chaque substance chimique, la composition chimique de propolis est éveillé l'intérêt de cette dernière même si cette composition diffère d'une substance à l'autre selon l'origine, mais elle présente toute de même qualitativement de nombreuses substances qui s'y retrouvent de façon constante et relativement stable [61-62-63-64].

Tableau 05: La composition chimique de la propolis .

composition	Groupes	pourcentage	référence
Resins	Flavonoides, acides phénolique ester	45-55 %	[65-56-66-58-59-63]
Cire et acide gras	Cire d'abeille Cire de plante	25-35%	[66-59]
Huile	Composés volatiles	10%	[56-66-67]
Pollen	Protéines Acides amines argeneuses et proline 46% de total	5%	[56-66-67-59]
Autre composées	Silice, acetones, lactones, stéroïdes acides benzoïques, vitamine, sucres	5%	[56-66-67-65]

IV-2-3- Propriétés de la propolis:**IV-2-3-1- Propriétés physico- chimiques:**

L'aspect de la propolis est en relation avec la température. Elle est dure et friable à 15 ° C, molle et malléable entre 25 à 45 ° C collante en dessous, le point de fusion est de 100 C° ou de plus . Quand on chauffe la substance dans un bain marie, elle se divise en 2 parties dans le fond ; une phase visqueuse, le surnageant est un liquide appelle par fois cire de propolis qui utilise dans le domaine apicole [59-66] .

La couleur est variée selon la provenance, allant du jaune clair ou brun très foncé, presque noir en passant par toute une gamme de brun extrêmement riche et tendue, rougeâtre, verdâtre.....etc.

La saveur est souvent acre est parfois amère, l'odeur variée selon l'origine, en générale arôme agréable et douceâtre mélangé à celui de miel, de la cire et d'autre produit . si elle est brûlée, elle dégage une odeur d'encens très délicate et très recherché en rapport avec les résines aromatiques [68-66-59] .

La propolis est insoluble partiellement dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, le chloroforme, l'éther, chlorethylène...etc. seul un mélange adéquat de différents solvants permet de dissoudre la quasi-totalité de ses composants [66].

IV-2-3-2-Les propriétés pharmacologiques et biologiques :

La propolis possède un large spectre d'activité biologique, son action pharmacologique Prédominante est conteste d'action antibactérienne.

- **Les propriétés antibactériennes :**

La propolis est souvent appelée « antibiotique » à cause de ses activités antimicrobiennes, beaucoup d'études ont démontré son effet d'inhibition par plusieurs microorganismes tel que E.coli : staphylococcus aureus. [65-56-69-70-62].

- **Propriétés antifongiques :**

De nombreux travaux sur l'activité antifongique de la propolis sur les levures ont montré que cette substance exerce une nette inhibition sur le développement des levures et des moisissures [65-56-69-71].

- **Propriétés antivirales :**

La propolis présente des propriétés antivirales mais peu de travaux ont été publiés [71-59].

- **Propriétés antigerminatives :**

De nombreuses expériences ont montré l'action inhibitrice de la propolis sur la germination de certains végétaux et tout spécialement sur le chanvre, la laitue et la pomme de terre, les propriétés qui pourraient bien avoir un jour ou l'autre des prolongements dans le cadre de l'alimentation [59-61].

- **Propriété antioxydants :**

La propolis possède un effet antioxydant due à la présence des flavonoïdes qui ont un énorme pouvoir antioxydant, ils sont capables de détruire les radicaux libres en protégeant les lipides et autres substances comme la vitamine C [60-69-72].



- **Propriétés immunitaires :**

La propolis possède des propriétés qui influencent favorablement certains processus immunologiques par stimulation directe en favorisant la phagocytose et la formation d'anticorps, et indirecte en augmentant la résistance globale du terrain biologique vis à vis de l'agression en général [56-71].

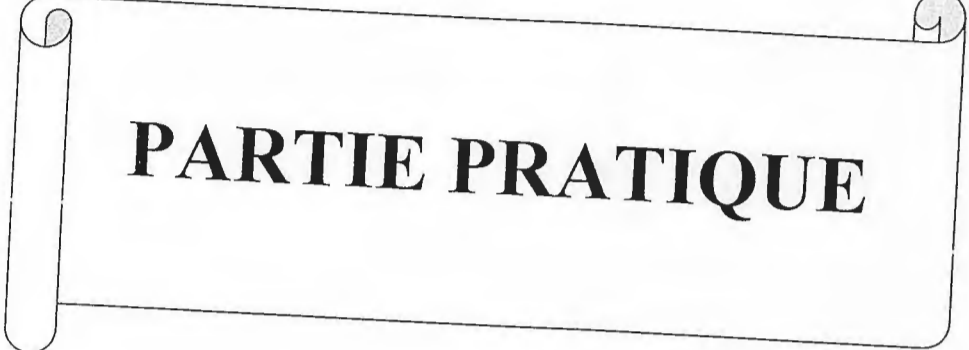
- **Propriétés cicatrisantes :**

La propolis possède un effet stimulant sur le métabolisme cellulaire, la circulation, la formation du collagène, de plus elle répare en un temps record l'épiderme abîmé (régénération du tissu) [59-72].

- **Propriétés cardiovasculaires :**

Des concentrations importantes d'extraits de propolis diminuent la tension sanguine et produisent un effet sédatif et maintenant le niveau du glucose dans le sang, les dihydroflavonoïdes contenus dans la propolis renforcent les capillaires et produisent une activité antihyperlipidique[71].

De nombreuses expériences ont montré que le stockage de longue durée ne diminue pas la teneur de propolis en composants chimiques ni son activité antibactérienne cependant cette matière se conserve assez facilement dans des bonnes conditions sans précaution, mais il paraît néanmoins préférable de la garder dans des récipients opaques bien fermés et à l'abri de la lumière, de la chaleur mais pour obtenir de meilleurs effets et résultats, il faut mieux l'utiliser la plus fraîche possible[66-60].



PARTIE PRATIQUE



PHOTO (01) : prélèvement du sang.



PHOTO (02) : prélèvement du cœur.

V-2-3- Dosages biochimiques :**V-2-3-1-Mesure de l'activité créatine kinase :**

La créatine kinase (CK) catalyse la phosphorylation de l'ADP par le phosphate de créatine pour donner la créatine et l'ATP.

La créatine kinase (CK) accomplit une fonction importante dans les muscles produisant de l'ATP à partir de l'ADP quand le muscle se contracte, utilisant la créatine phosphate comme source de phosphate [73-74-75].

*** La répartition :**

La créatine kinase présente en quantité importante dans les muscles squelettiques et myocardiques. La teneur des autres tissus est plus faible :

La créatine kinase est formée de deux subunités de type différent : M(muscle) et B(brin) donc trois iso enzymes existent MM-MB-BB[73].

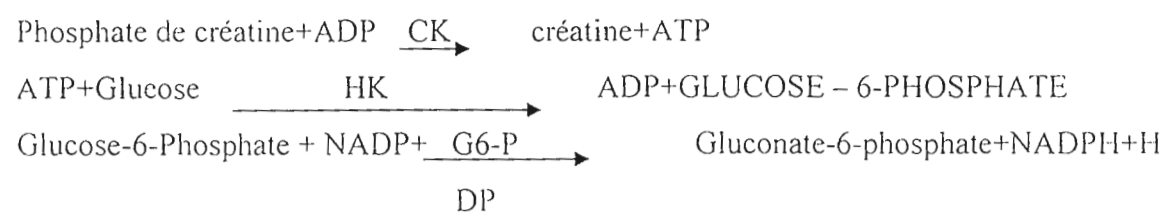
le dosage s'effectue sur le sérum .le prélèvement doit être amené rapidement au laboratoire en raison de la fragilité de l'enzyme .la créatine kinase présente dans le sérum provient essentiellement du muscle et sa concentration dépend d'une série de variables physiologiques (sexe ,age ,masse musculaire ,activité physique ,race). donc l'activité musculaire ou des éjections intramusculaires peuvent augmenter le taux sérique de la créatine .les résultats normaux varient selon la méthode utilisée.

La concentration en CK dans le sérum est relativement élevée chez les patients présentant certaines maladies : du muscle squelettique (dystrophie musculaire, myosite, polymyosite hyperthermie maligne, traumatisme ,rabdologie aigue). Du système nerveux central (maladie cérébroside aigue, ischémie, syndrome de REYE) et de la thyroïde((hyperthyroïdisme).

Des consommations élevées en CK sont observées 3-6 heures après infarctus de myocarde et atteignent des valeurs maximales 24-36 heures après. La concentration devient normal en trois à quatre jours car l'enzyme est éliminé rapidement du plasma [73-74-75] .

*** Principe:**

la concentration catalytique de la créatine kinase est déterminé grâce aux réactions couplées de l'hexokinase et la glucose 6- phosphate déshydrogénase, à partir de la vitesse de formation du NADPH, mesuré à 340 nm. Ce dernier est formé selon la réaction suivante :

**Composition des réactifs:**

Le réactif de travail est formé par 2 réactifs : réactif A et réactif B (lyophilisat).les réactifs utilisés sont formés des composés suivants :

Composition du réactif A

Imidazole	104 m mol/ L
EDTA	2.08 m mol/ L
Acétate de magnésium	10.4 m mol/ L
D-glucose,PH6-6	20.08 m mol/ L

Composition du réactif B

Phosphate de créatine	31.2 m mol/L
ADP	2.08 m mol/L
AMP	5.02 m mol/L
P1.P5 di(adenosine-5-) petaphosphate	10.40 m mol/L
NADP	2.08 m mol/L
N-acéthylistéine	20.8 m mol/L
Hexoquinase	3120 m mol/L
Glucose-G- phosphate déshydrogénase	2080 m mol/L

Le réactif de travail est préparé en ajoutant 2.5 ml de réactif A au lyophilisat dans un flacon de réactif B et mélanger doucement.

- **Mode opératoire :**

Mettre dans la cuve de lecture de 1 cm de trajet optique 1ml de réactif puis ajouter 50 ml d'échantillons, mélanger et insérer la cuve dans le spectrophotomètre .mettre en marche la chronomètre.

Au bout de 3 minutes, noter l'absorbance initial et effectuer de nouvelles lectures chaque minute pendant 3 minutes, calculer l'accroissement moyen d'absorbance par minute (A/ Min)

V-2-3-2-Dosage du glutathion cellulaire: c'est un tripeptide composé de trois aminoacides :l'acide glutamique , la cystéine et la glycine . Il est présent dans toute les cellules animal a des concentrations variable allant de la mitochondrie contient environ 10 à 12 % du 0.5 à 10 mM et de l'ordre de uM dans le plasma (glutathion cellulaire) [76].

Le glutathion est un antioxydant présent dans la cellule, Le glutathion (GSH) peut interagir directement avec les espèces oxygénées activées mais il est principalement utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés, il joue également un rôle clé dans l'expression des gènes codant pour les protéines pro et anti-inflammatoires.

Des concentrations trop basses en GSH conduisent à une diminution de la défense immunitaire.

Lors d'un stress oxydant, le GSH est généralement consommé [77].

- **Le principe :**

pour le dosage du GSH nous avons utilisé la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman E (DTNB), le principe de la réaction consiste à l'oxydation du GSH par le DTNB libère l'acide thiniotrobenzoïque (TNB) le quel à pH alcaline présente une absorption à 412 nm

***composition des réactifs :**

Les réactifs de travail sont présentés dans le tableau suivant :

Solution de GSH :	1.15 H
3.15 mg de GSH	
10 ml d'eau distillé	
DTNB	0.01 M
Tampon phosphate	PH= 8.0.1M
TCA	5%

- **Mode d'opérateur :**

1g de cœur (frais ou congelé) est coupé , homogénéisé avec 3 volumes de l'acide trichloracétique TCA (5%) à l'aide d'un broyeur de source, centrifugé à 2000 pendant 10-15 minutes, ensuite 50 ml du surnageant sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate(0.1m.ph=8) .20 ml du DTNB (0.01m) sont ajoutés au mélange de dilution. après 15min d'incubation. la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA(5%)

le taux du GSH est déduit à partir d'une gamme étalon de glutathion préparé dans les mêmes conditions que le dosage et les concentrations sont exprimées en mM de GSH/ g de cœur.

- **Préparation de la gamme:**

On prépare une solution mère de glutathion à 10 mM par 3.15 mg de GSH et 10 ml de l'eau distillée puis on fait la dilution :

- GSH 5 Mm : 50ul de la solution de GSH à 10 mM+50u l H₂O
- GSH 2.50 mM : 25 ul de la solution de GSH à 10 mM+25 ul H₂O
- GSH 1.25 mM : 12.5 ul de la solution de GSH à 10 mM + 12.5 ul H₂O
- GSH 0 mM : 50 ul d'eau distillé.

V-2-3-3-Dosage de malonyl dialdéhyde cytosolique (MDA) :

Les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires sont la cible principale des espèces oxygénées activées (EOA), ils en résultent la formation des peroxydes lipidiques qui se décomposent toute fois en sous produit et donnent le malonyl dialdéhyde.

Il est toute fois bon de rappeler que Le MDA ne représente qu'un faible pourcentage. Lors de stress oxydant ce dernier augmente [36-78].

- **Principe :**

La méthode de OKAWA et al est utilisée pour ce dosage .le principe est le suivant :
L'MDA réagit avec deux molécules de TBA(acide thiobarbiturique) dans un milieu acide (PH2 à 3) et à chaud 100° C pour donner un pigment coloré en rose absorbant à 350 nm et extractible par les solvants organiques comme le n-butanol.

- **Composition de réactif :**

:	
K CL	1.15 m
Acide trichloracétique (TCA)	20%
Acide thiobarbiturique (TBA)	0.67%
n- butanal	

- *** Mode opératoire:**

Pour le dosage de l'MDA nous avons utilisé 1 g de cœur additionné à 3 ml de la solution de Kcl (1.15m) ,homogénéisé à l'aide de l'homogénéiseur.A0.5 ml de l'homogénat nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67 %.

Le mélange est chauffé à 100 C° pendant 30 minutes, refroidis puis additionné à 4 ml de n-butanol . Après centrifugation de 15 minutes à 300 , la densité est déterminée sur le surnageant à 530 nm. le taux de MDA est déduit à partir d'une gamme étalon.

Les concentrations de l'MDA sont exprimées en UI/g de cœur.

- **préparation de la gamme :**

la gamme étalon est préparée dans les mêmes conditions que le dosage ,on utilise une solution de tetraethoxy propane (TEP)à des concentrations différentes (0.1 ,0.05,0.025,0.0125,0.0625 nM/L.)



**CHAPITRE VI :
RESULTATS ET
INTERPRETAIONS**

VI- RESULTATS

VI-1- Les mortalités:

Dans notre travail nous avons noté des mortalités pendant les 28 jours de traitement par la vinblastine (1mg/kg) et l'épirubicine(1.44mg/kg) seul ou associés à la propolis 100mg/kg pendant 7 jours .

La mortalité dans les différents lots d'animaux a été comme suit:

* **lot témoin:** aucune mortalité durant toute la durée du traitement.

* **lot pré-traité:** par la propolis 100mg/kg et recevant la vinblastine (1mg/kg) et l'épirubicine (1.44mg/kg), nous avons enregistré deux mortalités sur 4 rats, liés certainement à des problèmes de gavage (lésions de la paroi pharyngée pendant l'administration de la propolis) .

* **lot traité:** par l'association de vinblastine (1mg/kg) et épirubicine (1.44mg/kg). 75% de mortalité à été enregistré entre le 14^{ème} et 15^{ème} jour de traitement.

VI-2- Variation des paramètres biochimiques:

VI-2-1- Evolution de l'activité de CPK:

Tableau 06: évolution de l'activité du CPK (UI) au cours d'un traitement par épirubicine (1.44mg/kg) et vinblastine (1mg/kg) seule ou associée à la propolis 100mg/kg.

Durée de traitement	07 jours	14 jours	21 jours	28 jours
Les lots				
témoin	86.65	91.66	56.66	
Propolis 100g/kg + épirubicine+ vinblastine	65.54	37.48	76.65	63.32
épirubicine 1.44mg/kg + vinblastine 1mg/kg	27.07	75.54	69.99	

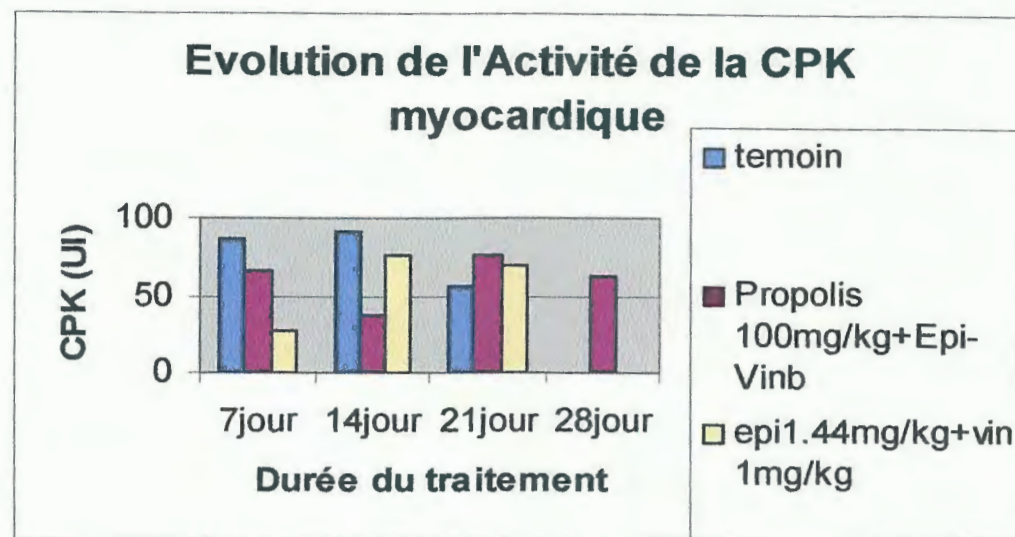


Figure 01: Evolution de l'activité de la CPK.

Les résultats du tableau (06) et de la figure (01) montrent qu'il existe une augmentation de l'activité CPK entre les différents lots pendant le traitement. En effet, on note une diminution chez le lot traité de l'ordre de 31% par rapport au lot témoin.

L'étude comparative des résultats révèle que les rats traités par les deux médicaments epirubicine et vinblastine ont une activité CPK au 14^{ème} jour supérieur à celui des mêmes rats pendant le 07^{ème} jour.

VI- 2-2- Variation des taux du MDA cytosolique cardiaque:

Tableau 07: évolution du taux d' MDA après traitement par epirubicine (1.44mg/kg) et vinblastine (1mg/kg) seule ou associée à la propolis 100mg/kg.

Durée de traitement	07 jours	14 jours	21 jours	28 jours
Les lots				
témoin	11	13	15	
Propolis 100g/kg + epirubicine+ vinblastine	11	14	15	15
Epirubicine 1.44mg/kg + vinblastine 1mg/kg	11	47.5	68	

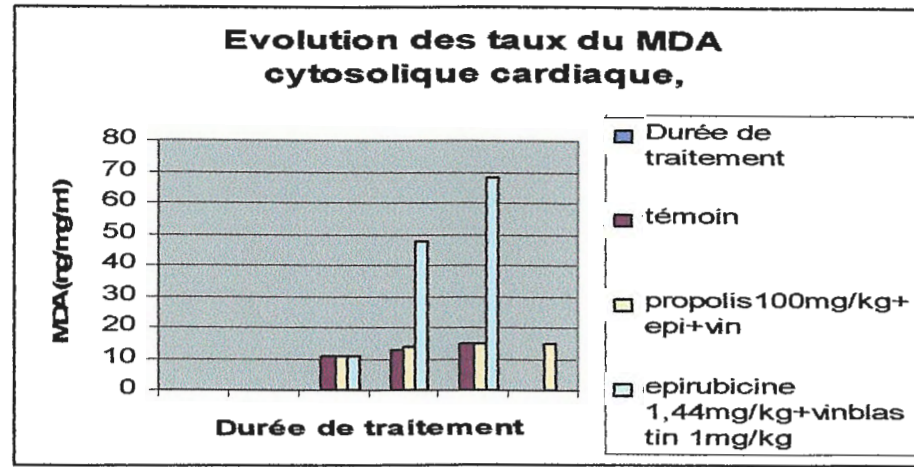


Figure 02: Evolution du Taux de MDA cytosolique cardiaque.

On observe une augmentation du MDA cytosolique du cœur dans le lot traité dès le 7^{ème} jour de traitement. L'augmentation observée devient très significative (15 ng/mg/ml) au de la du 14^{ème} jour .

Chez le lot pré- traité par la propolis (100mg/kg), le taux du MDA cytosolique des cellules cardiaques est similaire à ce lui des témoins : (14 ng/mg/ml) contre (13 ng/mg/ml) chez le témoin.

VI-2-3- Variation des taux du GSH :

Tableau 08: évolution du taux de GSH après traitement par epirubicine (1.44mg/kg) et vinblastine (1mg/kg) seule ou associée à la propolis 100mg/kg.

Durée de traitement	07 jours	14 jours	21 jours	28 jours
Les lots				
témoin	3.25	2.58	3.92	
Propolis 100g/kg + epirubicine+ vinblastine	3.25	5.169	4.003	2.140
Epirubicine 1.44mg/kg + vinblastine 1mg/kg	3.25	0.981	1.171	

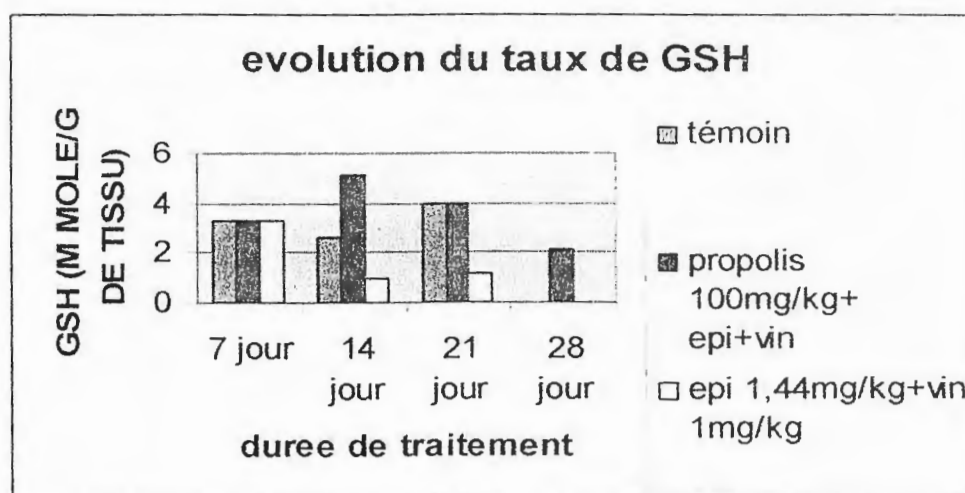


Figure 03: Evolution du Taux de GSH.

Les résultats affichés dans le tableau (08) et la figure (03) montrent les variations de concentration de GSH entre les lots :témoin , pré-traité et traité .

Le traitement des animaux par l'association des deux médicament anticancéreux epirubicine 1.44mg/kg - vinblastine 1mg/kg entraîne une diminution du taux du GSH .

La diminution est observé à partir du 14^{eme} jour . cette diminution est significative chez les rats traités par les deux médicaments (0.981 mM/g de tissu) par rapport au rats pré- traité par la propolis 100mg/kg associé avec les anticancéreux (5.169 mM/g de tissu) et les rats témoins (3.25 mM/ g de tissu).



**CHAPITRE VII :
DISCUSSION**

VII- Discussion

La plupart des produits chimiques, dont l'organisme est toujours en contact, présentent des effets indésirables plus ou moins néfastes.

La toxicologie est la science qui s'intéresse à l'étude de ces effets néfastes en déterminant leur mécanisme d'action, les sites et les organes cibles ainsi de chercher des traitements pour les différentes manifestations et dysfonctionnements provoqués par ces produits.

Le cœur est l'organe le plus soumis aux effets toxiques des produits chimiques et médicaments parce qu'il présente le lieu du passage d'un grand nombre de ces derniers par le sang.

Cette toxicité est due principalement aux métabolites réactifs de ces substances chimiques.

Comme dans le cas de l'épirubicine et la vinblastine, deux médicaments anticancéreux très utilisés dans le traitement de certaines affections anticancéreuses (cancer du sein, testicule, de l'ovaire, et carcinomes mammaires ...etc.).

Cependant l'utilisation de ces médicaments reste limitée par sa toxicité non limitée sur les tissus sains notamment les tissus cardiaques [79].

En effet, la famille des polyphénols contient des substances qui peuvent diminuer cette toxicité et pour quoi pas l'annuler totalement, par ce qu'ils ont une structure qui leur permet de piéger les radicaux libres en les neutralisant [79].

Pour vérifier les effets cardioprotecteurs des polyphénols sur une cardiotoxicité aiguë induite par l'épirubicine et vinblastine en une seule administration, nous avons réalisé une étude expérimentale chez les rats. Nous avons évalué les conséquences cardiotoxicologiques d'un traitement préventif par les polyphénols administrés à une dose de 100mg/kg.

Les paramètres mesurés qui rendent compte à la fois de l'intoxication par les anticancéreux seul et de l'effet préventif de l'extrait de propolis sont:

- La malonyl dialdéhyde (MDA) renseigne sur l'intensité de la lipoperoxydation [79]
- Le glutathion qui est un antioxydant naturel dans l'organisme GSH.
- Les enzymes comme, la créatine kinase (CPK) témoin de la destruction des cellules cardiaques.

En effet, après l'administration des anticancéreux, nous avons constaté pendant la 1^{re} semaine suivant l'administration des anticancéreux, une élévation remarquable du MDA, une diminution du GSH et une augmentation de CPK.

L'augmentation du MDA cytosolique est due à la peroxydation des lipides membranaires par les principes actifs des deux médicaments qui ont pu détruire les membranes après avoir inhiber les mécanismes de défenses cardiocytaires, ce qui rendent facilement affecter par le stress oxydatif après leurs biotransformation en radicaux libres fortement toxiques au niveau des cellules cardiaques. Ceci reflète l'effet toxique des anticancéreux et indique donc l'installation d'un cardiotoxicité aigue [79-80].

Pour les résultats du GSH, la diminution s'explique par la consommation du GSH qui peut directement interagir avec les radicaux libres qui résulte de la biotransformation du médicament et qui est principalement utilisée comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés résultant de l'effet de stress oxydant sur les acides gras poly- insaturés.

Les résultats de l'activité de CPK montrent que les métabolites des deux anticancéreux provoquent une attaque des membranes des cellules cardiaques, et conduisent à une cytolyse des cellules cardiaques ce qui augmente la libération du CPK dans le sérum . ceci se traduit par l'augmentation du taux de CPK.

L'administration de l'extrait poly phénolique aux animaux à titre préventif à une dose de 100mg/kg pendant 7 jours nous a permis de constater une diminution de CPK et du MDA, et une augmentation du GSH. Ce retour aux valeurs normales indique que les principaux molécules qui constituent notre extrait polyphénolique de propolis possèdent une activité inhibitrice de la peroxydation lipidique et donc ont un effet antioxydant [81].

Cette capacité de lutter contre les radicaux libres est due à la structure hétérocyclique des polyphénols qui leurs permet de piéger les radicaux libres et de les neutraliser [81].

Conclusion

La chimiothérapie anticancéreuse est un grand espoir en cancérologie, elle utilise des substances, qui interfèrent avec l'ADN et avec le métabolisme cellulaire.

Cependant, le mécanisme de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses est encore obscur et les risques de toxicité se trouvent ainsi augmentés.

Donc l'utilisation des médicaments anticancéreux est limitée par leur effet néfaste exposant le patient à des risques énormes, ce qui constitue l'échec de la chimiothérapie anticancéreuse.

En effet les méthodes contrôlant la toxicité et réduisant les risques de résistance ne cessent de s'améliorer, les chercheurs espèrent disposer un jour d'une substance idéal, plus efficace et moins toxique.

Chaque année des milliers des nouvelles molécules anticancéreuses sont élaborées et testées in vitro et in vivo.

Nous avons réalisé une étude sur l'effet préventif des polyphénols sur la cardiotoxicité de l'épirubicine et la vinblastine.

Les résultats obtenus montrent que la propolis présente un effet préventif sur la cardiotoxicité des médicaments anticancéreux ce qui nous laisse espérer à son utilisation avec succès en cancérologie.



BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES:

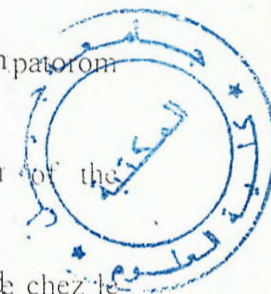
- [1] Becovary Y., Brunet R., Bui N. B., Bussières E., Eghbali H., Evrard S., Fonck M., Kantor G., Mauriac L., Robert J., Soubeyran P. *Cancerologie et Hématologie*. Edition Masson, 1994, P : 8 – 70.
- [2] Chalson G., *Pharmacologie clinique*
- [3] Elain N., Marie B. *Biologie humaine anatomie et physiologie*. Edition renveau pedagogique Inc. 2000, P : 311 – 331.
- [4] Jean S. *Anatomie général* .1994 .P :73-84 .
- [5] Scotte F., Colonna P., Andrieu J. M. *Cancerlogie*. Edition ellipses, 2002, P : 8 93.
- [6] Larousse medicale. Impression GEP, 1995, Vol 1.
- [7] Lahouel M. *etude de la toxicité hematologique, hépatique et renal de deux médicaments anticancereux, la doxorubicine et le CCN4 chez le rat*. Thèse de Doctorat, 1985, Université de Rouen (France).
- [8] *L'encyclopedie. La santé de A à Z*, edition fabbri. Juin 1996, Vol 5.
- [9] Yaker. A., *Cancerlogie général ana n* 1985.
- [10] Bourneuf J. *Nouveau larousse médicale*. 1988.
- [11] Clin M.J. *Molecular diagnostic of cancer*, 1999. p : 13 – 63.
- [12] Jeam D., willson. M., Euger B., Kurt J., roberg G., Joseph B., Anthony S. R. *Principe de médecine interne*.1992. P : 20 – 33.
- [13] *Principles of chimiotherapy in cancer*, 1989.
- [14] *Association pour la recherche sur le cancer*. Janvier 1999, P : 3 – 4.
- [15] Lechat P., Lagier G., Roweix B., Vinceus M., Weber S. *Pharmacologie medicale*. Edition Masson 1982, 4^{ème} edition, P: 227 – 247.
- [16] Bourin M., Lievre M., Allain H. *Cours de pharmacologie*. Editions ellipes. 1993. 3^{ème} edition P : 339 – 349.
- [17] Sevenet T. et al. *Plantes, Molecules et medicament*. Natham CNRS. Edition 1994.
- [18] Lahouel M., *elements de toxicologie* Université de Constantine.
- [19] Malliti M., Madelaine I., Faure P. *Passage en ville des anticancereux. particularité et cas pratiques*.Juillet 2004. P : 257.
- [20] Hallier E. *Généralités sur le cancer*. FNCCCC Paris 2000, P : 5.

- [21] Heron J. F. Cancerologie général. 2003 Polycopie Chapitre 9, P :2 – 31.
- [22] Girond G. P., Mathe G., Myeniel G., Advenlier C., Benoist P., Dughene P., Exousse A., Grui Dicelli F. Pharmacologie clinique. Expansion scientifique française Paris. 1988. PP.
- [23] Scnor M .Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutique . 1992 .P :800-809 , 821-825 .
- [24] Memoto C. Les examens de laboratoire. 1996. 10^{ème} édition. P : 19 - 81.
- [25] Loichat D . Les anticancereux cytotoxiques. 2005 – 2006. mise à jour Janvier 2006. P : 14 –15.
- [26] Guide pratique des médicaments, Edition Maloin (DOROZ 2003). 23^{ème} édition. Ouvrage couronné par l'acadimie de medecine. P : 1554 – 1631.
- [27] Vidal. Le dictionnaire. 2002, 78^{ème} édition.
- [28] Charls M., Risham G. Biochimie regionald. 2000. P: 55-63.
- [29] Manuel de therapeutique Medical, 1991. OPU alg, P : 308 – 310.
- [30] Cohen Y. Pharmacologie, Edition Masson, Paris 1997, P : 426 – 440.
- [31] Harmon G., Limbrid E., Malinoff B., Buddon W., Goodman Gelman A. Les bases pharmacologique de l'utilisation des medicament, 1677. P :2.
- [32]La lettre des meseums de la region provence aples côté d'azur N°= 10. 2004, 2005.
- [33] Pincemail J., siquet J., Chapelle J. P. et collaborateurs. Evaluation des concentrations phasmatiques en antioxydants anticorps cnotre LDL oxydées et homocysteime dans uen échantillon de la population Liégoise. 2000. Ann. Boil. Clin.
- [34] Beecher G. R., Holdon J. M., haylawitz D.B., Gebhardt S. E., Pri R. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States .2004. agric food chem.. P :421.
- [35] Moore L., Meye R., Perusse M., Cantin B., Dagenais G. R., Bairati. I., Saver J. psychological stress and incidence of ischemic hurt disease. 1975. P: 5 – 25.
- [36] Hans S. Le stress de la vie. Ed. Gallimard. 1975. P : 3 – 28.
- [37] Sies H. Oxidative stress: introduction in oxidative stress, oxidants and antioxidants. London acadimic press. 1991.
- [38] Meagher E. A, Fitzgerald G. A. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. Free Rad Boil. 2000. P: 1745 – 1750.
- [39] Davies M. J. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. Free Rad Biol. 1999. P: 1151 – 1163.

- [40] Davies M. J. Stable markers proteins damage and degradation by oxygen radicals : general aspect. JBC. 1987. P: 9895 – 9901.
- [41] Borek C. Antioxydants and cancer. Science and medicine. 1997. P: 52 -- 60.
- [42] Kreofsky T., Schlager J. W., Vuk-Pavlovi Z., Abraham R. T., Rourbach M. S. Condensed tannin promotes the release of arachidonic acid from rabbit resident alveolar macrophage. 1992.P: 509 .
- [43] Farchi G., Fidaouza F., Mariotti S., Memotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohort of the seven countries study. Int. J. Epidemiol. 1992. vol 21. P: 74- 82.
- [44] Clifford A. J., Ebeler S. E., Ebler J. D., Bills N. D., Hinrichs S. H., Teisheidre P.L., Waterhouse. A. L. Delayed tumor onset In transgenic mice fed an amino acid based diet supplemented with red wine solids. Am. J. Clin. Nutr. 1996. vol 64. P :748 – 756.
- [45] Jang M., Cai L., Vdeani G. O., Slowing K. V., Thomas C. F., Beecher C. W.W. Fong H. H. S., Farnsworth N. R., Kingham A. D., Mehta R. G., Moon R. C., Pezzuto J. M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol a natural product derived from grapes. Science. 1997. Vol 275. P : 218 – 220.
- [46] Alibert G., Rangiver R., Boudet M.A. Organisation subcellulaire des voies de synthèse des composés phénoliques. Phyto. Veg. 1997. P : 279 – 301.
- [47] Dubois G. E, Grosby G. A., Saffron P., non nutritive Sweeteners : taste structure relationships with for some new simple dihydrocalcomes. Science. 1977. Vol 195. P: 397 – 399.
- [48] fleurit A., Mocheix J. J. effet des blessures sur les composés phénoliques des fruits de tomates. Phys. Veg. 1977. Vol 15. P: 239 – 250.
- [49] Brouillard R., Figueiredo P., Elhabiri M., Dangle O. Molecular interactions of phenolic compounds in relation to the color of fruits and vegetables 1997. P: 30 – 49.
- [50] Didry N., Pinks M., Torck M. Sur la composition chimique et l'activité antibactérienne des feuilles de divers espèces de grindeleae. 1982 . Pl. Med. Phyto. P: 7 – 15.
- [51] Hayase F., Katon M. Antioxidant compounds of sweet potatoes. 1984 . . Nutri. Sci. Vitaminal. P : 37 – 46.
- [52] Das H. C., Wang G. H., Lien. E. J. Carcinogenicity and cancer preventing activities of flavonoïdes a structure system-activity relationship (SSAP) analysis. 1994. p: 133 –136.

- [53] Bidet D., Graignanlt J. C., Girard P. trofinf information allergie douleur et acide arachidonique 19987. P : 89 – 97.
- [54] Aruoma O., Spencer J. P. E., Buther J., Halliwerd B. Commentary reaction of plant dirived and synthetic antioxidant with trichloromethyperoxyl radicals. 1995 P: 187 – 190.
- [55] Bruneton J., Pharmatogenosie et phytochimie plantes médicinales. 1993.
- [56] Bahorun T., Trofin F., pommery J., Vasseur.J., Pinkas M. Antioxident activities of crataegus monogyna extracts. 1994. p: 323 – 328.
- [57] Deoleivera M. M., Sampajo M. R. P., Simon F., Gibert. B., Mors W. B. antitumor activities of condensed flavonols. 1972. P: 41 – 44.
- [58] Brownlee H. E., Hdjer J., Scott I. M. Effects of range of procyanidins on the cacao pathology. 1992. vol. 40. P: 227 - 232.
- [59] Hegazi A. G. Propolis a revieu Bee Wold. 1997. P: 59 – 84.
- [60] Broadhust E. L. Bee product: Medecine from the hive the nutrition science news 1999.
- [61]Brehons S., Giroud C. L'alcool dans les medicaments: analyse des risques et del'information de specialité administrées par voie orale ou injectable. J. Phar Clin 2000. vol. 1(19) P : 32.
- [62] La vie, la propolis. 1975 . Edition Apimondia Bucharst . P :640
- [63] Segueni N. Etude de l'activité antibactérienne de quelques extraits de propolis de l'est Algérien. (thèse de magistère) .2003 Univ. Montouri constantine.
- [64]Benasker N., boumelta F. Z., Boutaminne. R. Etude de l'activité antibactériennes de la propolis. Université de Jijel 2004
- [65]Boukova V. S., Decoster S. L., Mercucci M. C. propolis : recent advances chemistry and plant origin. 2000. vol 31. p: 3 – 15.
- [66] Elleson D. The ability of bee product to modulates humain immuno system 8^{eme} International symposium on trends in biomedecine in Finland: Allergy oxidant and antioxidant and human health. 1997.
- [67] Bonvehi J. S. Dstudy on propolis quality from China and Uruguay.2000 Naturforsch. 55c. P: 778 – 784.
- [68] stongaclu S. Recherche suc la propolis 1997.
- [69] Krell R. Velue-added products from beekeeping. 1996 . FAO agricultural service Bulletin. N°=124.

- [70] Menzes H. Propolis extract anti-inflammatory activity: A review Journal of venomous animals and toxins. 2002. vol 8. P: 102.
- [71] Metzger J., Scheidewind E M. Studies on the question of the potentiating effect of propolis constituents German Pharmazi. 1997. vol 33(7).
- [72] Kolankaya D., Selmanolu G., Sorkun K., Salih B. Protecting effects of Turkish propolis on ethanol-induced serum lipids change and the liver injury. 2002. Food chemistry. Vol 78. P: 213 -217.
- [73] Sforcin J. M., Funari S. R.C., Novelli L. B. Serum biochemical determinations of propolis- treated rats. Brazil 1995. Journal of venomous animals and toxins ISSN 0104 - 7930.
- [74] Christaberti E. L. Propolis a niveau bee world .1979. P : 59 - 74.
- [75] Randoux A., Zeitoum P., Brel J., Caron J., Chnard J., Gougeon J. comment prescrire et interpreter un examen de biochimie. NESA. Edition école de médecine. 1984. P :25-58.
- [76] Young D.S. effets of drougs on chimical laboratory tests. AACC. 1997. 31^{eme} edition.
- [77] JifC. Methode for the mesurment of catalytic concentration of enzymes .part 7. IFCC methods for creqtine kinase .1989. Vol 1. P:130-19-39.
- [78] Ohkawa H., Obishi N., Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric reaction. 1979. P :351-352.
- [79] Lexa A . Choleric and hepatoprotectives proprieties of eupatorium conpatorom connabium in the rat .1989 .P : 127-132 .
- [80] Sdeque A .J .Human cyp 2c9 and cyp 2 acmidiate formation of the hepatotoxin. 1997 .P :689-703 .
- [81] Clormont F . Absorption et métabolisme splanchnique des flavonoïde chez le rat . 2001 . P :353 .



ملخص:

الكيمياء العلاجية للسرطان في غالب الحالات العلاج الوحيد القادر على الحد من تطور السرطان في حالة اجتياح، وللأسف الأدوية السرطانية لها تأثيرات جانبية عديدة على القلب، الكبد، الكلى و الدم... إلخ. في يومنا هذا خصائص البوليفينولات هي محل دراسة في المجال الطبي للتعرف على نشاطها ضد السرطان، ضد الفيروسات، ضد الالتهاب و المضادة للأكسدة... إلخ.

دراستنا المنجزة على جرذان المخبر البيضاء تبين أن 1mg/kg la vinblastine و 1.44mg/kg l'Epirubicine تسبب سمية للقلب تمس ميتابوليزم خلايا القلب غير أن إضافتها إلى البوليفينولات يقلل من هذه السمية، وهذه الحماية مرتبطة بجرعة الأدوية السرطانية، إذن فالنتائج مشجعة و يترك الباب مفتوح لدراسة أعمق من أجل التأكد من النتائج.

كلمات المفتاح السمية القلبية/البوليفينولات/المضادات السرطانية

Abstract:

Anti-concer chemotherapy is often the only treatment able to slow down the evolution of a metastatic cancer, unfortunately the anti-cancer drygs have major side effect(cardiac, hepatic, renal and hemattogic.

Now days, the prorerties of the polyphenls are largely studied in the medical field or one recognizes activities anticancer, antiviral, anti- inflammatory drug and antioxydant to them...

Our study carried out in albinos rat shown that epirubicine (1.44mg/kg) and the vinblastine (1mg/kg) involve a car diotoxicity touche the metabolism of heart cells on thye contrary its association withe the polyphenols decreases its effect on gear but his protection depends on the amount of the anti-cancer drugs.

This the results are encourage and We leave the open door for a major study in order to confirm our results.

Key words: cardio toxicity /the poly phenols/the anticancer.

Résumé :

La chimiothérapie anticancéreuse est souvent le seul traitement capable de ralentir l'Evolution d'un cancer métastatique, malheureusement les médicaments anti cancéreux ont des effets secondaires majeur (cardiaque, hépatique, rénale et hématologique...).

De nos jours lies propriétés des poly phénols sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités anticancéreuse, antivirale, anti-inflammatoire et antioxydant.

Notre étude réalisée chez les rats albinos a montré que la vinblastine (1mg/kg) et l'Epirubicine (1.44 mg/kg) en traînent une toxicité hématologique touchant le métabolisme des cellules cardiaques.

Par contre leur association aux poly-phénols diminue son effet sur le cœur, Cette protection dépend de la dose des médicaments anticancéreux. Nos résultats sont encourageants mais nous souhaitons une étude plus approfondie afin de confirmer ces résultats.

Mots clés : cardiotoxicité / les polyphénols / les anticancéreux.