

République algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur  
et de la recherche scientifique  
Centre universitaire de jijel  
Institut des sciences de la nature

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
المركز الجامعي جيجل  
معهد العلوم الطبيعية

**Mémoire de fin d'études En vue de l'Obtention  
D'un Diplôme d'études Supérieures en  
Biologie moléculaire et cellulaire**

**option biochimie**

**THEME**

**Etude de l'effet préventif des  
flavonoides (DAFLON500mg) sur la  
néphrotoxicité d'un médicament  
anticancéreux (CYCLOPHOSPHAMIDE  
500mg) chez le rat**

**jury composé de :**

Mr : **KEBIECHE** Mohamed : Président  
Mr : **LEGHOUCHI** Essaid : Examinateur  
Mr : **LAHOUEL** Mesbah : Encadreur

**présenté par :**

Mr : **BOUSBIA** Laidi  
Mr : **BOUREK** Nasreddine  
Mr : **GHALEB** Mouloud



**Année Universitaire 2000 – 2001**

**N° d'ordre :**

# *REMERCIEMENT*

Notre gratitude est exprimée vivement à l'encontre de notre promoteur Mr LEHOUEL MESBAH, pour ses conseils et encouragements.

Aussi nous tenons à remercier :  
Les membres du jury, Mr KEBIECHE. M,  
et Mr LEGHOUCHI. E.

Mr MAIZA, responsable du laboratoire de biochimie. Hôpital de Jijel.

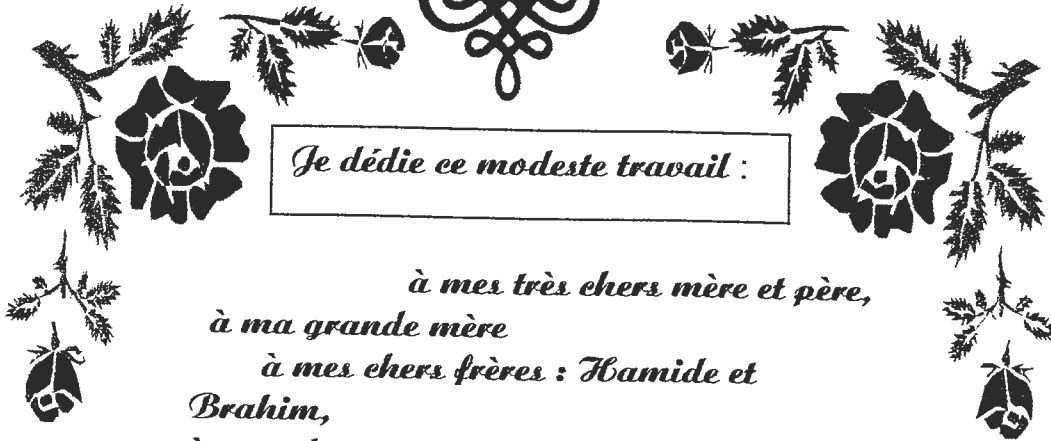
Nos professeurs qui nous ont enseignés  
Durant notre cycle de formation.

Aux techniciens du laboratoire de l'institut de biologie , Yahia, Rachid, Sonia.

Notre sincère gratitude pour tous ce qui nous aidés de prés ou de loin durant la réalisation de ce mémoire.

*BOUSBIA. L  
BOUREK. N  
GHALEB. M*

# dedicace



Je dédie ce modeste travail :

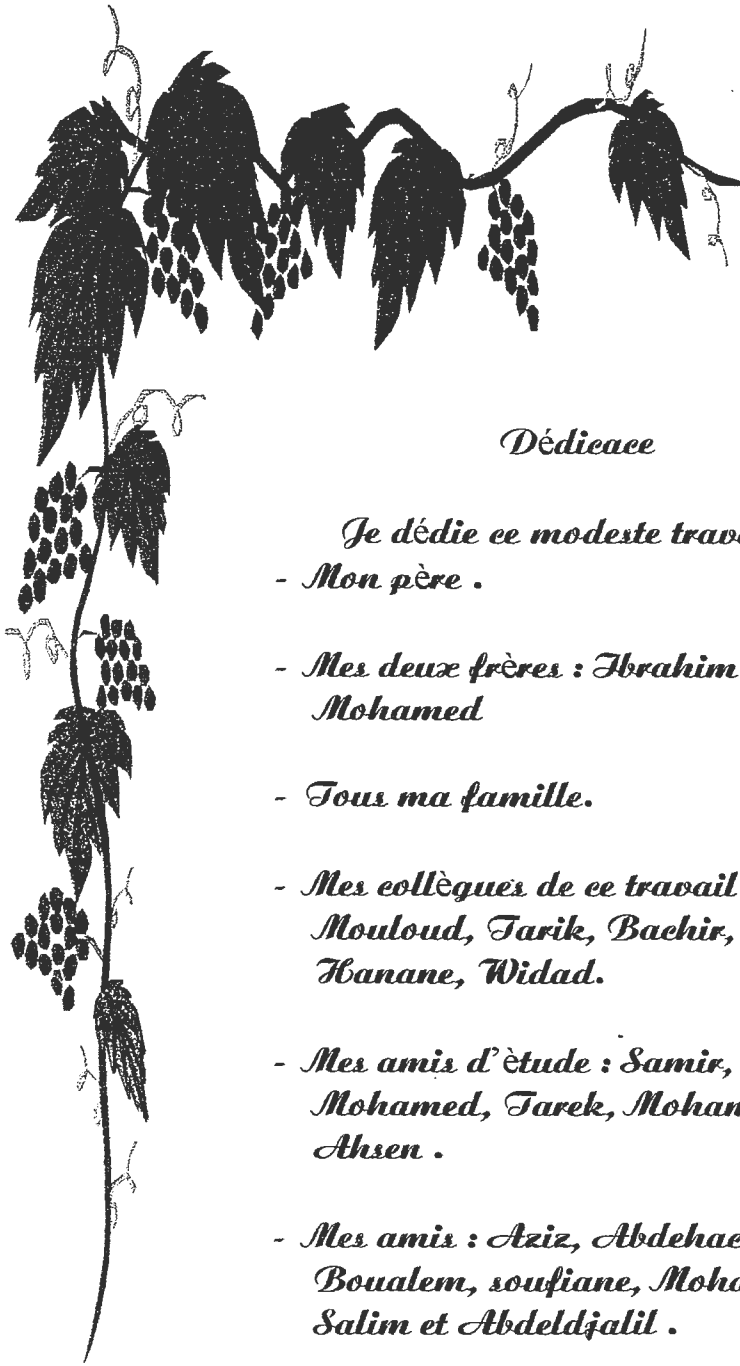
à mes très chers mère et père,  
à ma grande mère  
à mes chers frères : Hamide et  
Brahim,  
à mes chers sœurs : Zahia et Merieme ,  
à mes neveux : Fouad et Youness ,  
  
à la femme qui sera la mère de mes enfants  
halima

à mes collègues de l'université de jijel :  
nasreddine,mouloud,tarik, baehir,  
lazher,mohemed.b,samir,mohemed.z,ahsen,  
salim.  
à mes amis : boulecrounn.A , bessam.A  
djamel.N, bouanani.H ,sid.A

tous ceux que je connais et je n'ai pas cité

laidi





### *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

- *Mon père .*
- *Mes deux frères : Ibrahim et Mohamed*
- *Tous ma famille.*
- *Mes collègues de ce travail : Laidi, Mouloud, Farik, Bachir, Lazher, Hanane, Widad.*
- *Mes amis d'étude : Samir, Mohamed, Farek, Mohamed, B, Ahsen .*
- *Mes amis : Aziz, Abdehaek, Jaber, Boualem, soufiane, Mohamed, Salim et Abdeldjalil .*
- *Tous les étudiants de biologie promotion 2001 .*
- *Tous ceux que je connais et que je n'ai pas cite .*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

- *À ma mère en témoignage de mon affection et mon admiration pour son courage et sa dignité.*
- *À mon père .*
- *À mes sœurs et mes frères surtout Hocine .*
- *À les enfants de mon frère : mouna et charef sans oublier sa femme .*
- *À mes neveux : Zineb et Abderrahim .*
- *Mes tentes , oncles et mes grandes mères .*
- *À mes cousins et mes cousines .*
- *À tous mes ami(es) et mes camarades de promotion 2001.*

*mouloud*



# SOMMAIRE

<b>I - Introduction</b> .....	1
<b>II - Analyse bibliographique :</b> .....	2
II – 1 : Anatomie et physiologie rénale.....	2
II- 1 – 1 : Anatomie du rein.....	2
II- 1 – 2 : Physiologie du rein.....	4
II – 2 : Rôle du rein.....	6
II – 3 : Les pathologies du rein.....	6
II- 3 – 1 : Néphropathie.....	6
II- 3 – 2 : Calculs.....	6
II- 3 – 3 : Insuffisance rénale.....	6
II – 4 : Evaluation de la fonction rénale.....	6
II- 4 – 1 : La clearance.....	6
a : La clearance de la créatinine.....	7
b : la clearance de l'urée.....	8
II- 4 – 2 : Evaluation des protéines totales.....	8
II- 4 – 3 : Evaluation enzymatique.....	8
II- 4 – 4 : Evaluation lipidique et glucidique.....	8
II- 4 – 5 : Evaluation histologique.....	9
II – 5 : Rappel sur le cancer.....	10
II – 6 : Traitement du cancer.....	10
II – 7 : Les anticancéreux.....	11
II- 7 – 1 : Mécanismes généraux de l'action cytotoxique des médicaments anticancéreux.....	11
II- 7 – 2 : Classification des médicaments anticancéreux.....	13
II- 7 – 3 : Toxicité rénale des anticancéreux.....	15
II – 8 : Les alkylants.....	15
II- 8 – 1 : Mécanisme d'action des alkylants.....	16
II- 8 – 2 : Les moutardes à l'azote.....	18
II- 8 – 2 – 1 : Le cyclophosphamide.....	19
a – Structure chimique.....	19

c – Posologie, mode d'administration.....	20
d – Toxicite de cyclophosphamide.....	20
e – Toxicite rénale de cyclophosphamide.....	20
II – 9 : Les flavonoides.....	22
II- 9 – 1 : Distribution et localisation.....	22
II- 9 – 2 : Propriétés des flavonoides.....	23
II- 9 – 3 : Structure et biosynthèses des flavonoides.....	23
II- 9 – 4 : Mode d'action des flavonoides.....	26
II- 9 – 5 : Pharmacocinétique des flavonoides.....	26
II- 9 – 6 : Les flavonoides et le cancer.....	27
<b>III – : Matériel et méthodes.....</b>	<b>28</b>
III – 1 : Matériel.....	28
III- 1 – 1 : Entretien des animaux.....	28
III- 1 – 2 : Matériel et réactif.....	28
III- 1 – 3 : Prélèvement du sang.....	28
III- 1 – 4 : Analyse des urines.....	29
III – 2 : Méthodes.....	29
III- 2 – 1 : Traitement des animaux.....	29
III- 2 – 2 : Etude de la néphrotoxicite.....	31
a – Dosage de la créatinine.....	31
b – Dosage du glucose.....	33
c – Dosage de l'acide urique.....	35
d – Dosage des protéines totales.....	37
e – Analyse des urines.....	38
III- 2 – 3 : Etude histologique.....	39
<b>IV – Résultats .....</b>	<b>42</b>
1 – Résultats de la première cure.....	42
2- Résultats de la deuxième cure.....	47
3- Résultats histologiques.....	51
<b>V – Discussion. ....</b>	<b>53</b>
<b>VI – Conclusion.....</b>	<b>55</b>
<b>VII – Bibliographie.....</b>	<b>56</b>

# INTRODUCTION



## I- INTRODUCTION

Tous les êtres humains peuvent être atteints par différents types de maladies. Parmi les maladies les plus dangereuses et les plus malignes, il y a le cancer.

Actuellement le traitement de celui ci n'est assez efficace ; malgré la présence des différents protocoles de traitements, telle que la radiothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie. Le traitement par la chimiothérapie est basé sur les médicaments anticancéreux.

Ces médicaments provoquent des effets toxiques sur les différents organes humains tel que : le sang, le foie et les reins. En outre, les chercheurs posent toujours la question suivante : comment diminuer ou éliminer les effets toxiques des médicaments anticancéreux ?

Cependant la réponse à cette question est très difficile, d'ailleurs pour y répondre - il faut faire des essais et des expériences.

Beaucoup de travaux rapportent la néphrotoxicité des médicaments anticancéreux tel que la DOXORUBICINE, LE CIS.PLATINE, ... aussi bien chez l'homme que chez l'animal les atteintes rénales obligent parfois le patient à subir des séances d'hémodialyse et parfois l'installation d'insuffisance rénale chronique.(12)

L'objectif de notre étude est de connaître si les flavonoides ont des effets préventifs sur la néphrotoxicité des médicaments anticancéreux notamment le cyclophosphamide (ENDOXON).

Notre travail s'effectue sur les rats albinos a pour objectif également l'évaluation de la néphrotoxicité de l'ENDOXAN seul et des flavonoides (DAFLON 500)seuls.

**ANALYSE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

## **II- ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **II-1/ ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE RENALE**

Le métabolisme donne lieu à la formation des produits de décomposition qui ne peuvent être utilisés par l'organisme et en sont évacués par les organes appropriés.

Une grande part en est éliminé avec les reins par le système urinaire qui représenté essentiellement par les reins (15).

#### **II-1-1/ ANATOMIE DU REIN**

Le rein est un organe pair. Se place dans l'espace rétropéritoneal de la cavité abdominale (1). Chaque rein pèse en moyen 140g chez l'homme, 125g chez la femme et de l'ordre de 1 à 2 g chez le rat (5).

#### **A/CONFIGURATION DU REIN**

Les reins ont une forme de haricot de 12 cm de haut, 6cm de large et 3cm d'épaisseur (10 fois moins chez le rat ) (4).

Sur une coupe longitudinale parallèle et équidistante aux deux faces (figure1), on distingue dans le parenchyme rénal deux parties, la corticale et la médullaire, entourant le sinus ou se placent le bassinnet et les calices. La médullaire est la partie profonde du parenchyme elle constitue les pyramides de malpighi, triangle dont le sommet interne forme la papille sur laquelle s'adapte l'extrémité d'un calice il existe dans chaque rein 8 à 12 pyramides en moyenne.

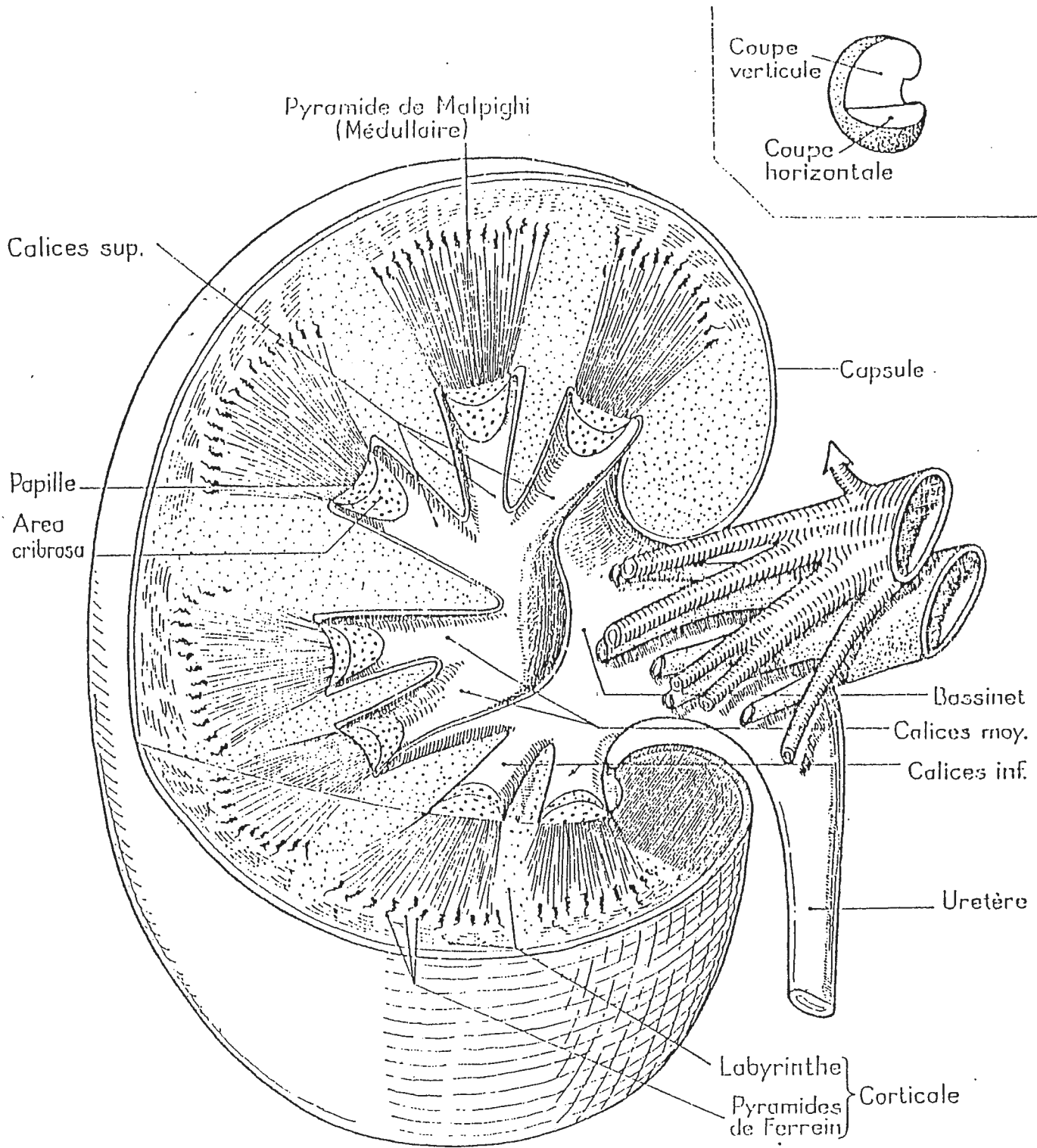
La pyramide est striée selon son grand axe et sa couleur, rouge vif à sa base, devient de plus en plus claire vers la papille.

La corticale s'étende d'une part entre la base des pyramides et la surface du rein d'autre part entre les pyramides (colonne de bertin ) (5).

#### **B/ CONFIGURATION DU NEPHRON**

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein chez l'homme, chaque rein contient 1200000 néphrons.

Au début du néphron se trouve le corpuscule de malpighi forme de deux éléments, d'une part un bouquet de capillaires sanguines appelés glomérule rénal, d'autre part une poche enveloppant le glomérule et contenant le liquide qui deviendra l'urine La capsule de



CONFIGURATION INTERNE. Figure: 1



bowman. La tête du néphron, la capsule de bowman se poursuit par le tube rénal divisé aux trois segments : tube contourné proximal, sinneux et poche de glomérule ; anse de henle, on forme d'épingles à cheveux ; tube contourné distal, sinneux est éloigné du glomérule.

Les tubes contournés distaux, qui se terminent les néphrons se jettent dans les tubes collecteurs, lequel s'abouche dans les calices, la zone de naissance d'un calice, l'endroit ou il reçoit des tubes collecteurs, dessine une saillie arrondie ; la papille (18) .

## **II-1 -2 / PHYSIOLOGIE DU REIN**

### **II-1-2-1 / FORMATION D'URINE**

Le rein reçoit le sang par l'artère rénale et en assure l'épuration en élaborant l'urine au niveau des canaux élémentaires que sont les néphrons ; puis il conduit l'urine jusqu'aux calices qui représentent le début des voies urinaires excrétrices.

Le mécanisme de formation de l'urine par le néphron extrêmement complexe, font l'objet d'une régulation hormonale. On peut résumer ces phénomènes en trois processus de base : la filtration ; la réabsorption et la sécrétion (13)

#### **A/ filtration glomérulaire**

Le glomérule filtre toutes les petites molécules du plasma sanguin, notamment l'eau, en revanche, les grosses molécules telles que les protéines, les lipides et les lipoprotéines. Les éléments issus de la filtration constituent l'urine primitive (18).

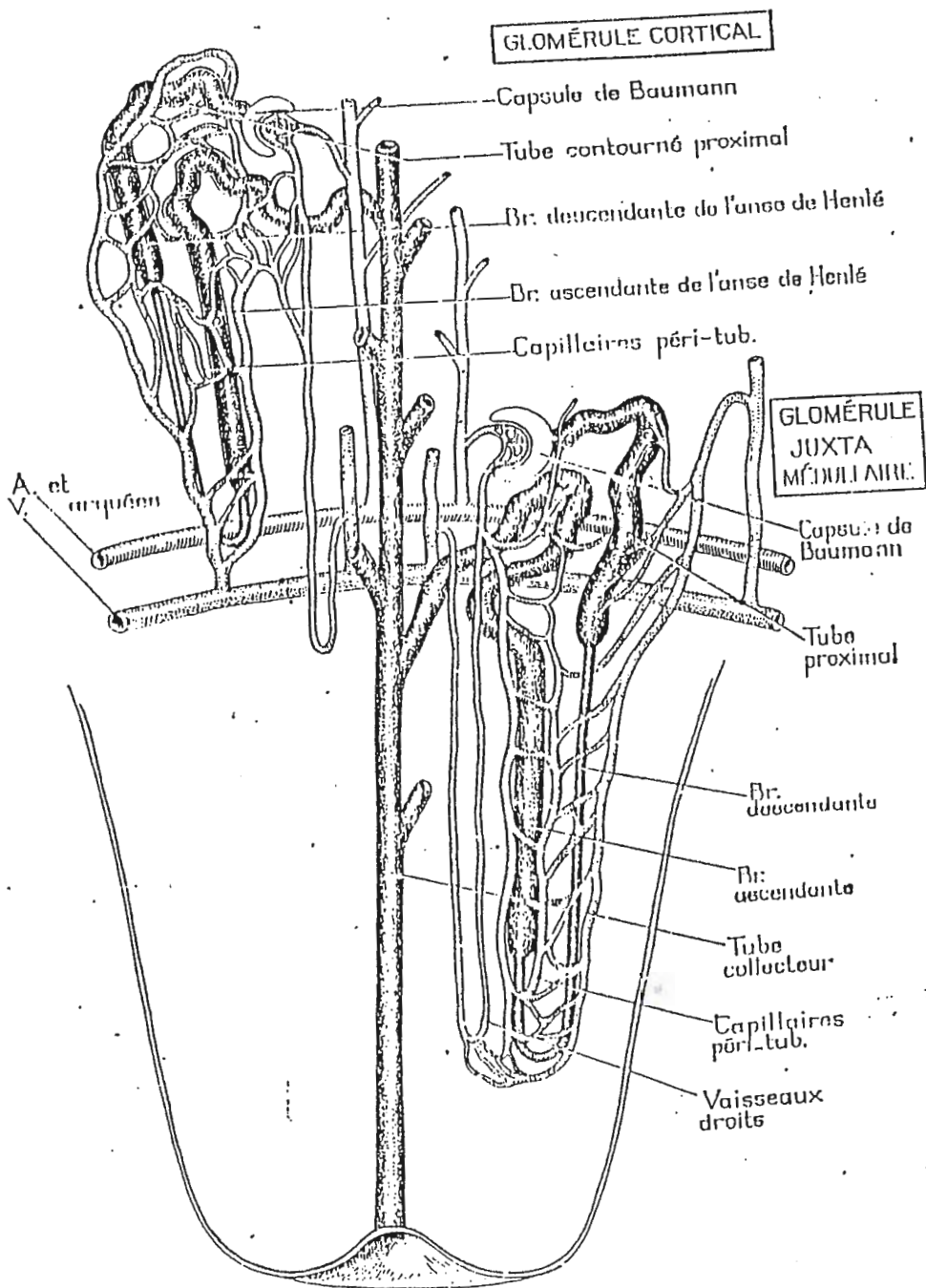
#### **B/ réabsorption tubulaire**

L'urine primitive est progressivement transformée par le tubule en urine définitive. La plus grande partie des substances utiles à l'organisme (eau, sels minéraux, glucose...) Est réabsorbée à travers la paroi du tubule (18).

#### **C/ Sécrétion tubulaire**

A l'inverse de la réabsorption, les produits inutiles ou nocifs sont sécrétés.

Le volume moyen d'urine produit en 24 heures est d'environ 1.4 l chez l'homme et 5 à 6 ml chez le rat (7).



VAISSEAUX DU REIN :  
VASCULARISATION DES TUBULES

Figure: 2 /

## II-2 - ROLE DU REIN

Le rein effectue l'épuration du sang, il élimine les déchets du métabolisme, et éventuellement les substances toxiques tout en empêchant la fuite des substances nécessaires ou bon fonctionnement de l'organisme.

Le rein joue également un rôle primordial dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et l'équilibre acido- basique de l'organisme.

Le rein peut aussi réguler l'équilibre acido-basique en éliminant plus au moins d'ions hydrogène  $H^+$  et bicarbonates  $HCO_3^-$  (18).

## II-3 - PATHOLOGIE RENALE

Le rein peut être atteint par des affections de même nature que celles qui touche les autres organes, par exemple : des troubles sont caractéristiques du rein ; la néphropathie, les calculs et l'insuffisance de fonctionnement (7).

### II-3-1 / NEPHROPATHIE :

Les maladies d'un ou de deux reins, il existe de nombreuses variétés, de cause très diverse (18).

### II-3-2 / CALCULS :

Les calculs rénaux sont de petites concrétions plus ou moins dures, qui se forme dans le rein à partir des cristaux déposés par l'urine (18).

### II-3-3/ INSUFFISANCE RENALE :

L'insuffisance rénale est caractérisée par une diminution de capacités du rein à épurer le sang et le plus précisément au filtre au niveau des glomérules.

L'augmentation de la concentration sanguine de la créatinine et de la diminution de la clearance de la créatinine est le signe principal de l'insuffisance rénale (7).

## II-4- EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

### II-4- 1 / LA CLEARANCE

La clearance rénale mesure la quantité et le temps que met le rein à épurer le plasma sanguin d'une substance donnée

Pour calculer la clearance ; on utilise la formule suivante :

$$CL = U \times V / P$$

En posant :

U : concentration de la substance dans les urines ( mg / ml ).

V : débit urinaire (ml / min ).

P : concentration de la substance dans le plasma ( mg / ml ).(1)

#### a/ CLEARANCE DE LA CREATININE :

La créatinine est un déchet métabolique azoté, produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire.

Les valeurs considérées comme normales de la créatinine plasmatique sont de 80 à 110  $\mu$  mol /l chez l'homme (9 à 13mg/l) et (60 à 90  $\mu$ mol/l) chez la femme (7 à 10 mg/l), et de 4 à 5 mg/l chez le rat, la clearance de la créatinine chez un sujet normal est d'environ 120 +/-20ml/ minute.

La clearance de la créatinine peut être facilement déterminée directement par mesure de la concentration plasmatique (p) et urinaire (u) de la créatinine ainsi que le débit précis urinaire sur 24 heures (v).

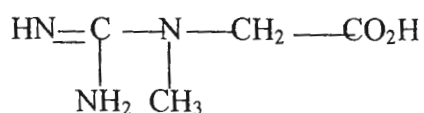
Cependant il y a une autre méthode proposée par COCKCROFT et GAULT en 1976, pour calculer la clearance de la créatinine.

La formule de COCKCROFT et GAULT est :

$$Cocr = (a \times 140 \text{ âges}) \times PDC / PCr$$

L'âge est exprimé en année, le poids du corps (PDC) en kg, et PCr (créatinine plasmatique) en mol /l.

a : est un coefficient = 1.05 chez la femme et 1.25 chez l'homme pour tenir compte des différences de masse musculaire (19).



Structure chimique de la créatine.



## **b/ CLEARANCE DE L'UREE**

L'urée est un catabolite azoté terminal de petit poids moléculaire (60 D) qui traverse librement les membranes cellulaires. L'urée diffuse passivement depuis le liquide tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires, si bien que la clearance de l'urée est inférieure au DFG (débit de filtration glomérulaire). La réabsorption d'urée dépend étroitement du débit intra tubulaire d'eau quand le débit urinaire est faible, la réabsorption passive augmente et la clearance diminue en conséquence. La concentration plasmatique d'urée est de 3 à 7 mmol/l (18 – 42 mg/l).

C'est un facteur moins précis que la clearance du fait des variations d'uricémie dues à sa sécrétion ou sa réabsorption par le tubule rénale (19).

## **II-4-2 / EVALUATION DES PROTEINES TOTALES**

Les protéines sériques et urinaires sont dosées qualitativement par la méthode colorimétrique de biuret, et quantitativement par électrophorèse ou immunoélectrophorèse, la quantité des protéines urinaires reflètent très souvent le type de l'atteinte rénale (9).

L'analyse quantitative des différentes fractions protéiques revêt donc un intérêt considérable aussi bien, pour préciser le type de la néphropathie ou pour déceler les signes précoces d'une néphrotoxicité (14).

## **II-4-3 / EVALUATION ENZYMATIQUE :**

Dans tout expérimentale ou clinique intéressant le rein ; l'évaluation de la fonction rénale à partir des dosages enzymatiques est toujours présente (9).

Les dosages enzymatiques s'agissant de doser l'activité de quelques enzymes qui reflètent toute anomalie dans la fonction rénale en générale et tubulaire en particulier.

## **II-4-4 / EVALUATION LIPIDIQUE ET GLUCIDIQUE**

Etant donné qu'un dysfonctionnement rénal entraîne une perte de protéines, lipides, cholestérols, triglycérides, glucose... du fait du le mal réabsorption de ces éléments au niveau des tubules et qui ne devraient pas figurer dans les urines.

D'autre part l'importante fuite des protéines en premier lieu induit une diminution de concentration plasmatique, et pour saturer ses besoins d'énergie de l'organisme envoie un signal du système nerveux vers le foie, qui remplace cette déficience d'énergie

D'autre part l'importante fuite des protéines en premier lieu induit une diminution de concentration plasmatique, et pour saturer ses besoins d'énergie de l'organisme envoie un signal du système nerveux vers le foie, qui remplace cette déficience d'énergie par une synthèse excessive d'autres éléments comme : glucose, lipide triglycéride et cholestérol. Ce qui augmente leurs concentrations plasmatiques par rapport à celles normales.

Le fonctionnement rénal peut être apprécié par le dosage plasmatique quantitatif et qualitatif de ces éléments (14).

#### **II-4-5 / EVALUATION HISTOLOGIQUE :**

L'histologie rénale est aussi un critère d'exploration de la fonction rénale, car une altération du fonctionnement rénale peut facilement être prouvée par une étude histologique ou microscopique ou même photonique (14).

## II-5 RAPPEL SUR LE CANCER

### a / PRESENTATION DE LA TUMEUR :

C'est une structure anormale Apparaissant dans le corps, provenant d'une multiplication de cellules insensible aux contrôles de l'organisme et ressemblant plus ou moins au tissus normaux dont elle dérive (19).

### b/ TUMEURS MALIGNES ET TUMEURS BENIGNES

Les tumeurs sont divisées en deux catégories, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes ou cancéreuses.

Les tumeurs bénignes sont bien différenciées, grossissent peu, évoluent lentement, envahissent peu ou pas les tissus voisins.

Les tumeurs malignes, en général sont peu différenciées, grossissent beaucoup, évoluent plus rapidement, la propriété la plus importante d'une tumeur maligne est sa capacité, d'une part à envahir les tissus proches ; d'autre part à se disséminer dans les organes éloignés, cette dissémination à distance par la circulation sanguine ou lymphatique est appelée **métastase** (19) .

## II-6 / TRAITEMENT DU CANCER

Il est tout à fait possible de s'obtenir de traiter certaines tumeurs bénignes. Sinon, l'ablation chirurgicale est le traitement de référence. Si la tumeur est maligne, on peut avoir également recours à la radiothérapie et à la chimiothérapie cancéreuse (3).

### a/chirurgie :

Elle peut servir à la fois de méthode diagnostique et la méthode thérapeutique, comme elle est soit curative soit palliative (3).

### b/la radiothérapie :

Elle est basée sur l'utilisation diagnostique ou thérapeutique des rayonnements X. Elle est plus souvent combinée à la chirurgie et à la chimiothérapie.

Les radiations ionisantes exercent sur les molécules de l'ADN, des lésions irréversibles qui stoppé la cellule à se diviser et donc sa mort (3).

### **c- la chimiothérapie :**

Traitement médical ayant recours à des substances chimiques spécifiques (qu'on appelle anticancéreux) qui réduisent le rythme de multiplication des cellules tumorales.

La plupart des substances utilisées en chimiothérapie sont toxiques pour toutes les cellules, et tuent aussi les cellules cancéreuses que les cellules saines. Ce manque de spécificité provoque un grand nombre d'effets indésirables, souvent graves, qui nuisent à l'efficacité de l'action thérapeutique (3).

## **II -7 / LES ANTICANCEREUX**

Ce sont des substances utilisées en chimiothérapie anticancéreuse actuellement sont tous des antimétabolites agissent sur la division des cellules normales provoquant des effets toxiques (2).

### **II-7-1/ mécanismes généraux de l'action cytotoxique des médicaments anticancéreux :**

Pour la majorité des agents anticancéreux cytotoxiques, c'est une interaction directe avec l'ADN qui sera responsable de la mort cellulaire (figure 3).

L'interaction directe avec l'ADN est avant tout active sur des cellules en phase de synthèse de l'ADN.

Les agents anticancéreux et /ou leurs métabolites peuvent également agir indirectement sur l'ADN en inhibant des réactions enzymatiques nécessaires à sa réplication ou à sa transcription (10).

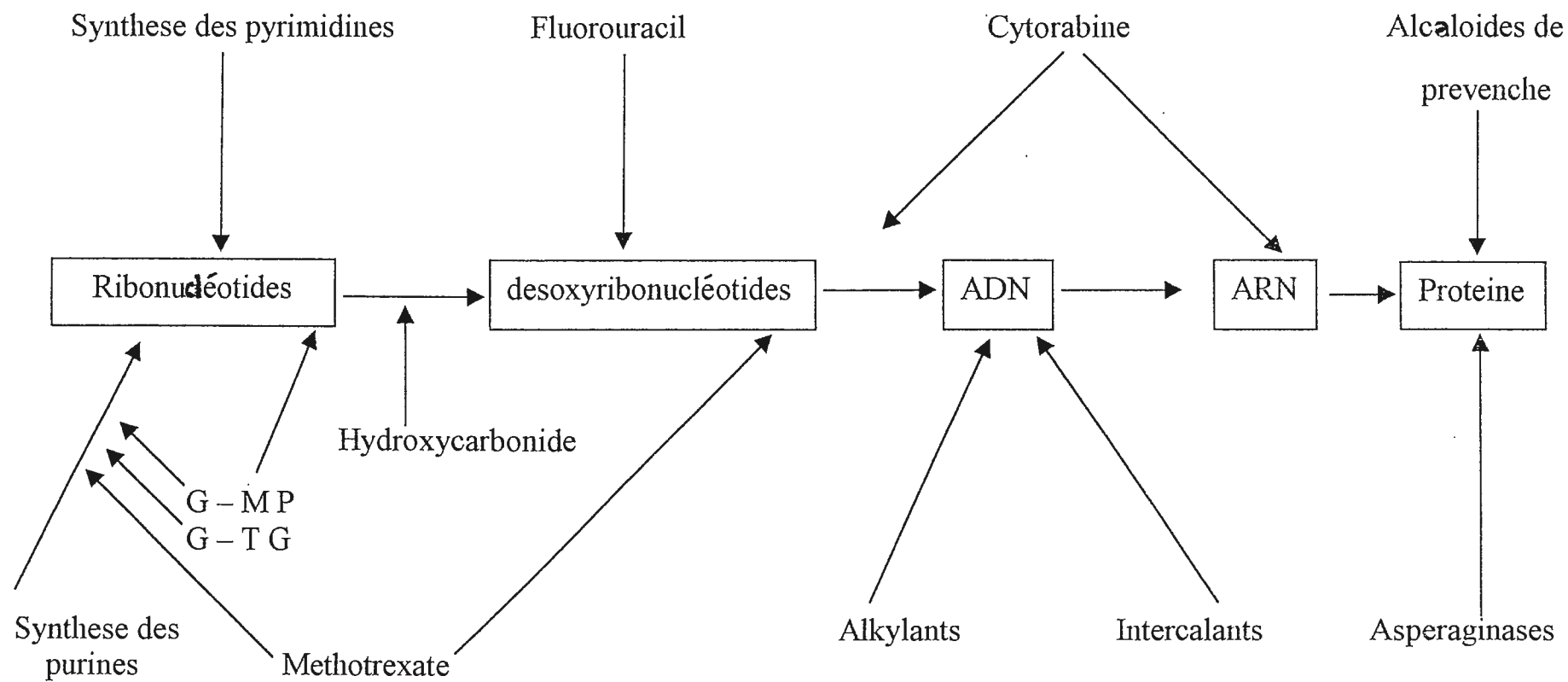


Fig - 3 sites d'actions des principaux familles d'agents anticancéreux : (d'après GALEBRESI et COLL , 1975 ).

## **II-7-2 / classification des médicaments anticancéreux :**

Les substances cytotoxiques sont classées selon leurs mécanisme d'action (GALEBRESI et AL,1975).

- 1- Inhibition de la synthèse des matériaux génétiques (bases puriques et pyrimidiques).
- 2- Inhibition des polymérisations génétiques (réplication d'ADN, transcription d'ADN en ARN).
- 3- Inhibition de la synthèse des protéines.

Ils ont classé en 5 groupes : comme le montre le tableau1. (11)

- 1- Alkylant (nitroso-urées ).
- 2- Intercalant (anthracycline).
- 3- Antimétabolites.
- 4- Poison du fuseau (bléomycine).
- 5- Agents divers.

Famille	Mécanisme d'action	Médicament
<b>ALKYLANTS</b>	Fixation sur l'ADN en empêchant une impossibilité de réplication	<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b> BUSULFAN CCNU- BCNC
<b>INTERCALANTS</b>	Fixation sur l'ADN en empêchant le fonctionnement de l'ADN polymérase et ARN polymérase	ACTINOMYCINE DOXORUBICINE DAUNOMYCINE
<b>ANTIMETABOLIQUE</b>	Empêchant la synthèse des puriques, bloque la synthèse de deomycytidine	MERCAPTOPURINE METHOTREXATE CYTOSINE ARABINOSIDE
<b>POISON DU FUSEAU</b>	Inhibent la transcription à la dernière phase de cycle cellulaire.	VINCRISTINE VM26
<b>AGENTS divers</b>	Inhibition de la synthèse des nucléotides.	HYDROXYREE

**TABLEAU 1 :** Classification des substances anticancéreuses (d'après GALEBRELSI, 1975 ET PERY, 1982).

## II-7-3 / TOXICITE RENALE DES ANTICANCEREUX :

La toxicité des médicaments anticancéreux se manifeste par l'apparition d'atteinte tissulaire multiples.

En effet, la néphrotoxicité est fréquente avec les antracyclines (DOXORUBICINE ? DAUNOMYCINE) ou avec les ALKYLANTS comme le CIS.PLATINE,CYCLOPHOSPHAMIDE ou le BUSULFAN... ).

Par intercalation ou par alkylation de l'ADN, les médicaments anticancéreux provoquent des agressions toxiques sur les cellules normales du rein. Ces agressions se manifestent par l'installation d'insuffisances rénales précoces et évolutives avec :

- Apparition de syndromes néphrotiques.
- Une diminution importante de la clairance de la créatinine.
- Une modification de la distribution des protéines sériques avec une fuite urinaires, atteignant parfois des concentrations très inquiétantes.

Sur le plan histologique, l'observation des coupes rénales laisse apparaître des modifications profondes caractérisées par des vascularisations (cas d'adriblastine ) glomérulaires, des modifications du mésangium et des tubes proximaux et distaux (cis-platine et cyclophosphamide).

Il a été rapporté des modifications ultrastructurales importantes comme l'épaississement des membranes basales glomérulaires, la fusion de podocytes et un dépôt anormal de lipides dans le mésangium chez le rat traité par la doxorubicine et même chez l'homme (12).

## II- 8/ ALKYLANTS

Les médicaments alkylants forment des liaisons avec les acides nucléiques. Cette classe de médicaments, dont les effets sont connus depuis l'utilisation des moutardes à l'azote pendant la première guerre mondiale.

Six groupes de médicaments anticancéreux de type alkylants sont actuellement utilisés en thérapeutique.:

Les moutardes à l'azote, les éthylènes-imines, les alkyls sulfonate, les nitrosourées, les triazène et la procarbazine, la mitomycine (10).



## **II-8-1 / MECANISME D'ACTION DES MEDICAMENTS ALKYLANTS**

Les médicaments alkylants ont la capacité de former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. ( Figure 4)

Ces liaisons (figure 5) aboutissant à des paires de bases anormales, à des ponts inter-bases ou inter-brin qui vont entraîner des interférences dans la complémentaire des bases et la lecture du code génétique, la conséquence globale des protéines et par conséquent la division cellulaire(10).

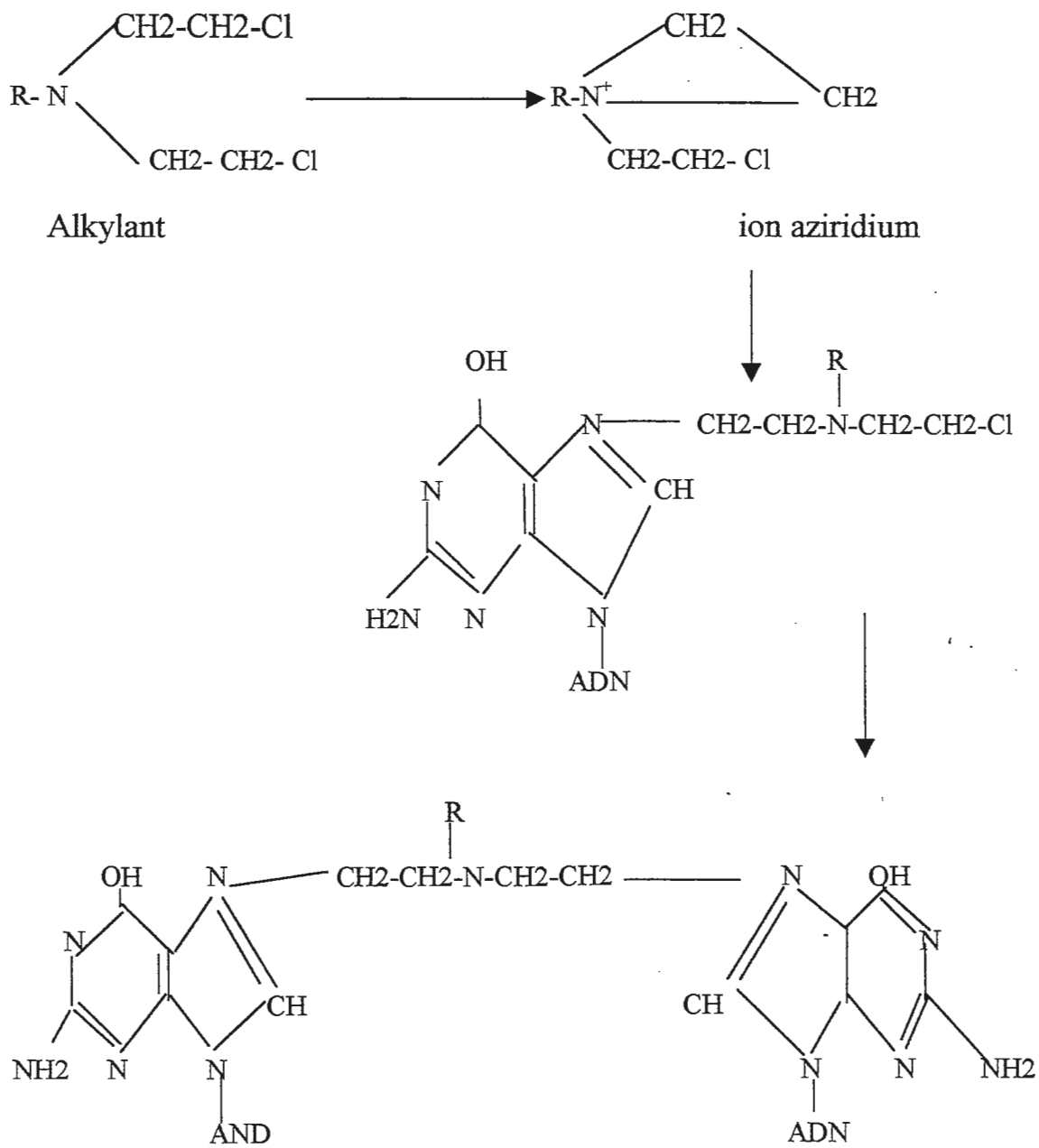
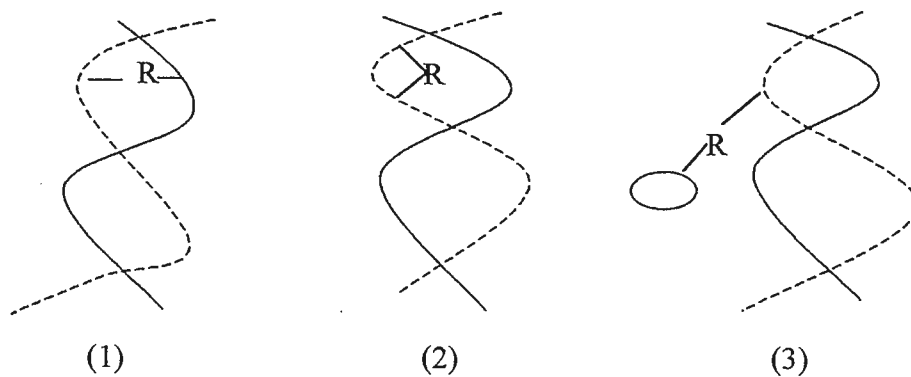


Figure 4 : modèle d'action d'un composé alkylant (formation d'un pont inter-brin).

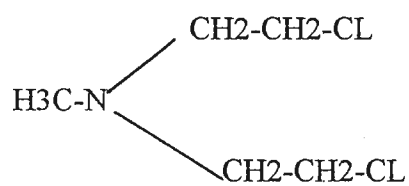


**Figure 5 :** sites de fixation des agents alkylants.

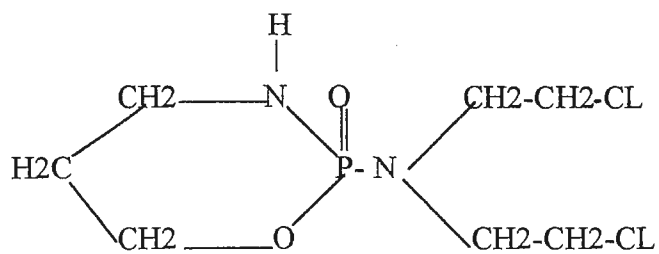
(1) : pont double brin ; (2) pont inter brin ; (3) pont ADN -protéine

## II-8-2 / LES MOUTARDES A L'AZOTE :

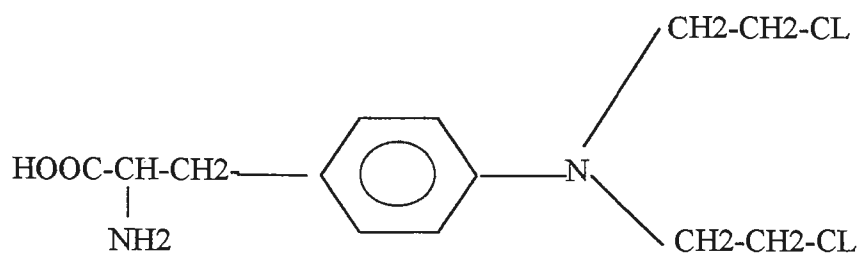
Elle est composée de quatre médicaments : le chlorombucil, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorométhine.(Figure 6).



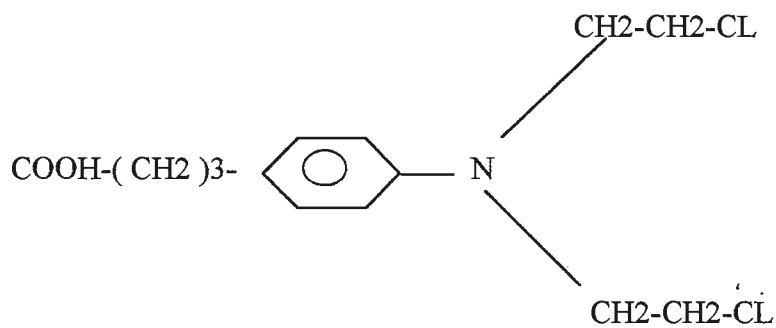
Mechlomethine



cyclophosphamide



Melphalam

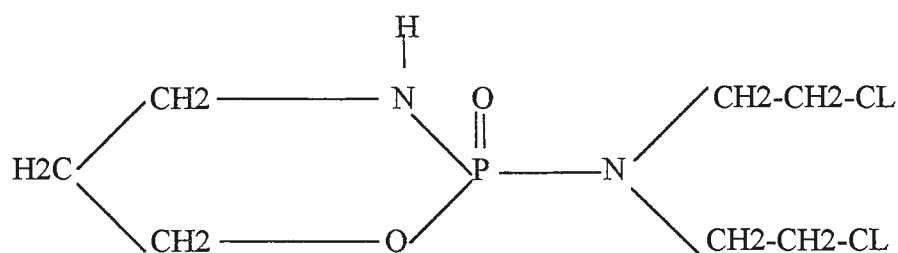


Chlorambucil

### 8-2-1/ Le cyclophosphamide :

-cyclophosphamide : ENDOXAN. abréviation internationale (CPA)(10)

a- structure chimique : (16)



Cyclophosphamide

**b- métabolisme :**

Le métabolisme convertie sous l'action d'enzymes microsomiales hépatiques, en 4-hydroxyphosphamide, une voie passant par le 4- ceto-, puis le carboxyphosphamide conduit à des métabolites inactifs, le métabolite actif-moutarde phosphamide – est formé à partir du dérivé Aldo-phosphamide, en même temps que l'acroleine, métabolite, toxique (16).

Le métabolisme du cyclophosphamide est détaillé dans la figure 7 (10).

**c- Posologie, mode d'administration :**

Le cyclophosphamide s'emploie par voie orale à la dose quotidienne de 75-100mg / m<sup>2</sup>, ou par cures mensuelles de la même doses cumulative.

Souvent en monochimiothérapie par voie intraveineuse à des doses variant de 600 à 2200mg/m<sup>2</sup> (16).

Les doses les plus faibles peuvent être répétées, quotidiennes. Les doses les plus importantes étant administrées tous les 15 jours ou tous les mois. (10)

**d-Toxicite de cyclophosphamide :**

Le cyclophosphamide n'a pas de toxicité locale est peut être administré par os ou intraveineuse ou intramusculaire.

Sa toxicité est hématologique, digestive, capillaire, urinaire et cardiaque à fortes doses. De rare cas de syndrome d'antidiurese inappropriée sont apporté avec de fortes doses de cyclophosphamide (10).

**e- Toxicite rénale de cyclophosphamide :**

La toxicité urinaire est liée à l'accumulation d'acroleine cette accumulation entraîne des phénomènes de type irritatif au niveau des voies urinaires excrétrices avec hémorragie, généralement d'origine vésicale.

La toxicité urinaire est dépend partiellement de la dose administrée.

Elle peut être prévenue par une diurèse importante favorisant l'élimination du produit(10).

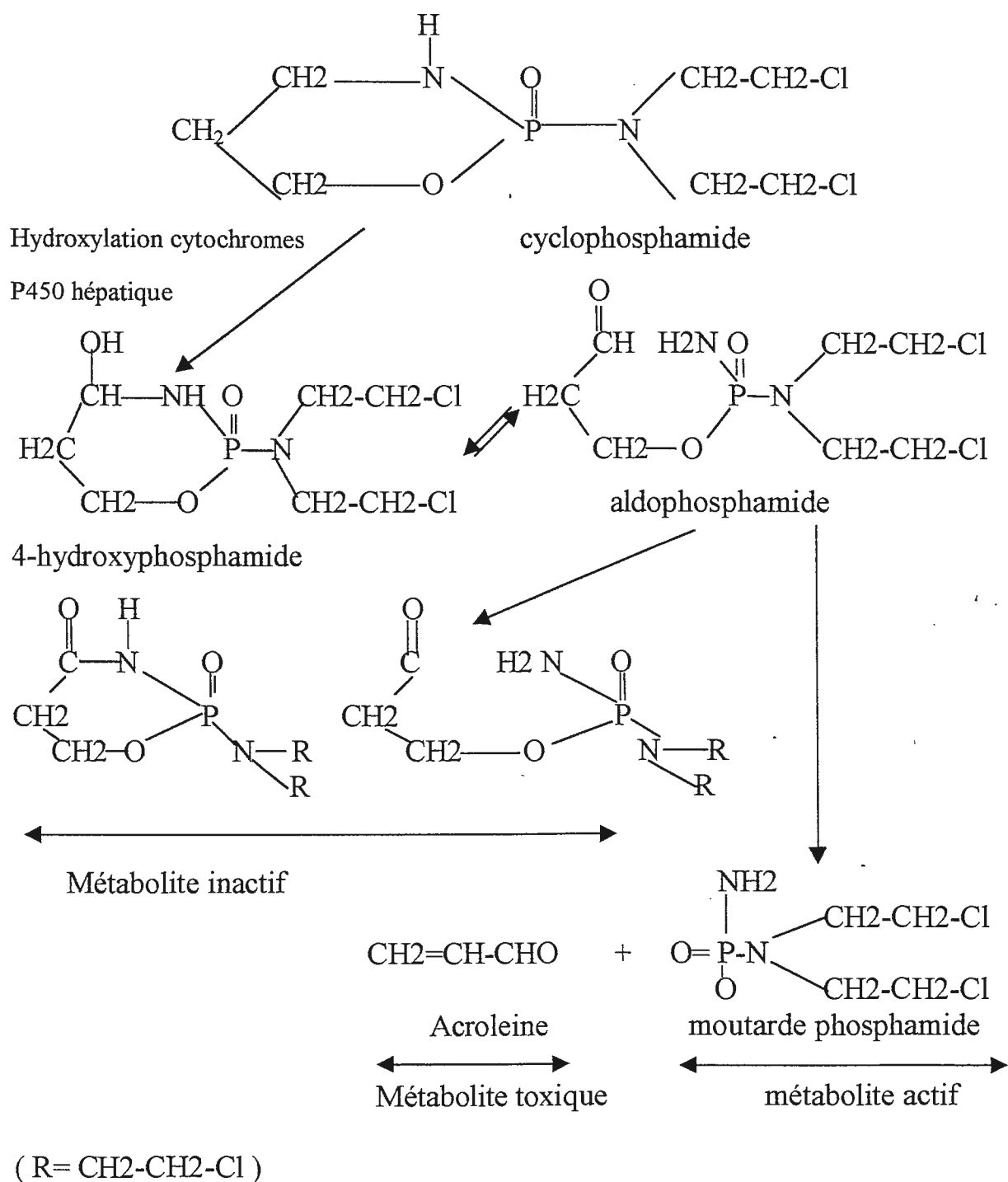


figure 7 : Activation métabolique du cyclophosphamide.

## II-9/ LES FLAVONOIDES

Les flavonoides sont des pigments quasiment universels dans les végétaux presque toujours hydrosolubles. Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles tel est le cas des flavonoides jaunes (chalcones, aures, flavonols jaunes).

Ils sont également présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles, assurant ainsi la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement ultraviolet (21).

### II- 9-1/ DISTRIBUTION ET LOCALISATION

#### A/ Distribution

Distribution des hétérosides de flavones et flavonols qui les accompagnent varie notamment en fonction de l'organe. La présence des flavonoides chez les algues n'est pas démontrée, Ils sont fréquents chez les bryophytes.

C'est chez les angiospermes que la diversité structurale des flavonoides est maximale, ainsi une trentaine de types flavonoidiques ont pu être identifiée chez les astraceae. (8)

#### b) localisation :

Les formes hétérosidiques des flavonoides hydrosoluble, s'accumulent dans les vacuoles et selon les espèces se concentrent dans l'épiderme des feuilles ou se répartissent entre l'épiderme et les mésophyles, dans le cas des fleurs, elles sont concentrées dans les cellules épidermiques. (8)

les flavonoides se répartissent en quinze familles des composés, dont les plus importants sont les suivants :

flvones, flavonols, flavonones, flavonnols, isoflavones, isoflavanones, chalcones, aures, anthocyanes. Ces diverses substances se concentrent à la fois sous la forme libre ou la forme de glycosides. (21)

## II- 9-2 / LES PROPRIETES DES FLAVONOIDES :

Une des fonctions majeures des flavonoides est de contribuer à la couleur des plantes, et notamment à celle des fleurs.

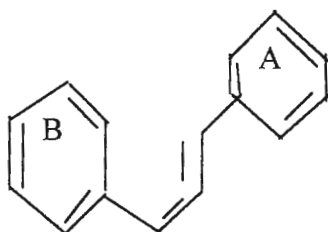
Autres propriétés intéressantes dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant de manière complexe avec les diverses hormones végétales de croissances.

D'autre jouent un rôle de phytoalexines, c'est à dire des métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre les infections causées par les champignons ou par les bactéries. (6)

Le rôle le plus important qui nous intéresse, certaines sont des bons antioxydants capables de protéger contre les effets néfastes des radicaux libres. D'autre sont de bons inhibiteurs d'enzymes(8).

## II-9-3/ STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DES FLAVONOIDES.

Les flavonoides possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en c6 (A et B) reliés par une chaîne en c3 (figure 8).(20)



**Figure 8** : squelette de base des flavonoides

Leur biosynthèse (figure 9 ) se fait à partir d'un précurseur commun, la. 4,2',4',6' tetrahydrochalcone. Par l'action d'enzyme, cette chalcone de couleur jaune, est métabolisée en différentes classes des flavonoides : flavanone, aurone, 2,3 dihydroflavonol flavone, anthocyanidine, flavonole, catéchine ...

Des étapes ultérieures, surtout de glycosylation et d'acylation amènent les flavonoides à la forme définitive dans laquelle ils se trouvent in vitro.

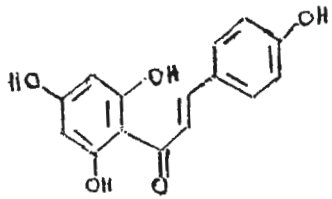


Les composés de chaque sous classe se distinguent par le nombre, la position et la nature de substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres). Sur les deux cycles aromatiques A et B et la chaîne en C3 intermédiaire.

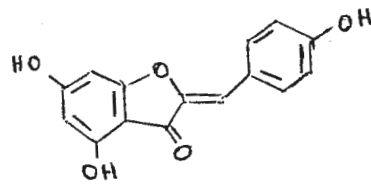
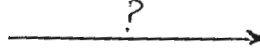
A l'état naturel, on trouve très souvent les flavonoïdes sous forme de glycosides, une ou plusieurs de leurs fonctions hydroxyles sont alors glycosylées. La partie du flavonoïde autre que le sucre est appelé aglycone (20).

phénylalanine + 4-coumaroyl-CoA

phénylalanine ammonia lyase (PAL)

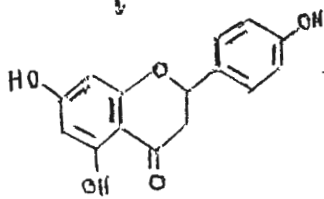


2,4,6,4'-tétrahydroxy chalcone

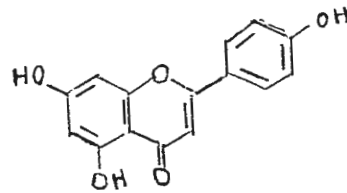
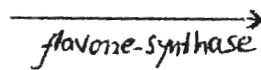


aurone

chalcone isomérase (CHI)

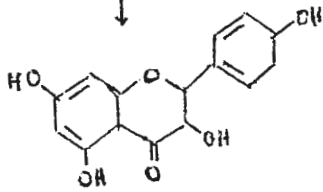


Flavanone

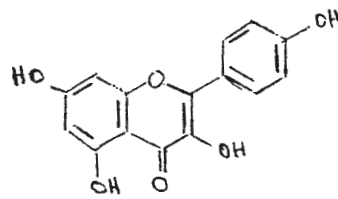
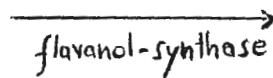


flavone

flavanone 3-hydroxylase (F3H)

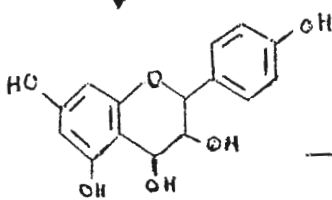


Flavanonol

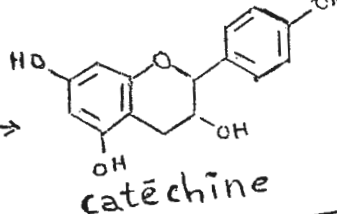
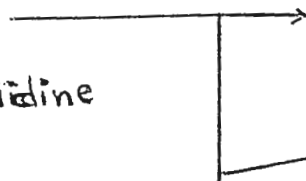


flavanol

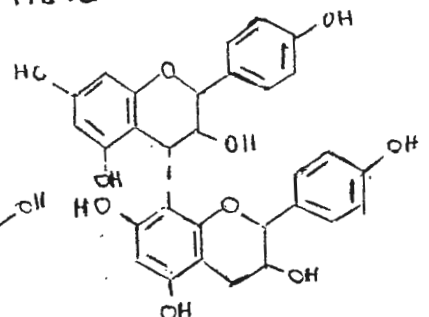
dihydroxyflavanol 4-reductase (DFR)



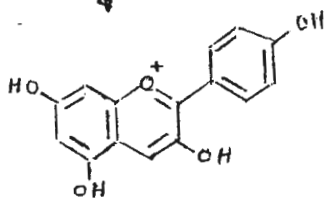
leucoanthocyanidine



catéchine



proanthocyanidine



anthocyanidine

Figure 9 :

Biosynthèse des Flavonoïdes

## **II-9-4/ MODE D'ACTION DES FLAVONOIDES**

### **1-au niveau biochimique :**

La principale propriété des flavonoides est leur capacité antioxydant, cette faculté leur permet de capter les radicaux libres.

Ce ci leur confère in –vitro la capacité de diminuer l'activité d'enzymes comme la cyclooxygénases, les hydrolases, les betagalactosidases...(21)

### **2- au niveau vasculaire :**

Sur la perméabilité capillaire, les flavonoides diminuent la perméabilité des capillaires.

Sur les plaquettes, invitro l'inhibition de la cyclooxygénase entraînerait une diminution de l'action plaquettaire, ceci n'a été que partiellement vérifié à ce jour invivo (21).

### **3- autre action :**

Sur l'inflammation ; l'activité anticyclooxygénase entraînerait de ce fait une diminution de la libération des médiateurs de l'inflammation, l'inhibition de la lipooxydase et par conséquent de la libération de leucotriente expliquerait l'action analgésique des flavonoides.

Sur les cellules tumorales in vitro ; il a été observé une restauration de la fonction des pompes  $Na^+/K^+$  déficientes des cellules tumorales. Ce ci leur conférerait une propriété antitumorale, notons que ceci à ce jour ne s'est jamais vérifié invivo (21).

## **II-9-5 / PHARMACOCINETIQUE DES FLAVONOIDES :**

La reconnaissance inégale des flavonoides dans le monde vient en grande partie du manque d'information dont on dispose quant à leur métabolisme.

La plupart des études publiées le furent sur de modèles animaux à doses supratherapeutiques.

Après ingestion les flavonoides sont dégradés par la flore intestinale ; les dérivés flavonoides OH en 5, 7, 3, 4 sont plus facilement dégradés par l'intestin. Le OH des

flavonols induirait une plus grande dégradation intestinale, la méthylation des groupes OH, soit naturelle, soit obtenue artificiellement, inhibe la dégradation intestinale.

Concernant la fraction absorbée, elle est excrétée en grand partie inchangée par le rein ; une très faible partie est métabolisée par le foie avec excrétion biliaire de dérivés glycuconjugés (21).

#### **II-9-6 / LES FLAVONOIDES ET LE CANCER**

Les flavonoides ont un effet inhibiteur sur de très nombreuses enzymes de l'organisme, ils sont cependant beaucoup trop nombreux pour qu'on connaisse avec précision leurs effets spécifiques. En ce qui concerne le cancer, ils agiraient dans un sens protecteur en modifiant l'activité de certaines enzymes. Ils perturberaient ainsi l'activation des carcinogénèses et faciliteraient leur élimination par l'organisme. Des expériences ont montré qu'ils étaient capables d'empêcher la croissance des cellules cancéreuses.

Les flavonoides du soja sont connus pour leur propriété oestrogénique, ces phytoestrogènes seraient capables de moduler l'action des hormones oestrogéniques et semblent avoir un effet protecteur sur les cancers (le sein chez la femme, la prostate chez l'homme) (21).

**MATERIELS**

**ET**

**METHODES**

## **III- MATERIEL ET METHODE**

### **III-1/ MATERIEL**

#### **III-1-1/ ENTRETIEN DES ANIMAUX**

Nos expériences ont été effectuées sur des rats femelles de souche WISTAR (institut pasteur-alger), dont le poids est compris entre 150-200g. les animaux sont élevés dans des cages en métal avec libre accès à la nourriture (croquettes ) et à l'eau.

L'animalerie est maintenue à une température de 22 C°.

#### **III-1-2/ MATEREIL ET REACTIF**

L'objectif de notre travail est de vérifier l'effet préventif des flavonoïdes sur la néphrotoxicité du cyclophosphamide (ENDOXAN ).

Pour cela nous avons réalisées une étude expérimentale sur 12 rats femelles de souche WISTAR. les animaux sont répartis en 3 lots :

Lot 1 : lot témoin.

Lot 2 : reçoit du cyclophosphamide et les flavonoïdes.

Lot 3 : reçoit du cyclophosphamide.

Les animaux sont traités par le cyclophosphamide à deux cures à intervalle de 21 jours.

#### **III- 1-3/PRELEVEMENT DU SANG**

Nous avons réalisé les prélèvements sanguins aux délais de : j0-j3- j7-j14-j21- j28 et j35.

Le sang est prélevé sur tube sec a l'aide d'un tube hématubes au niveau du sinus caverneux de l'œil.

Après décollement du caillot de sang à l'aide d'une pipette pasteur, le sang est centrifugé à 5000 tours /minute pendant 10 minute.

Le sérum est récupéré dans des tubes ependraff et gardés au réfrigérateur (04°). En vue des dosages enzymatiques et biochimiques.

### **III-1-4/ ANALYSE DES URINES.**

Les rats sont séparés individuellement dans des cages métabolismes. Les urines de 24heures sont récupérées dans des godets et servent à la recherche du glucose, de protéines et pour la mesure du pH à l'aide de bandelettes labstix. Le volume d'urine de chaque rat est également mesuré.

## **III- 2/ METHODES**

### **III- 2-1 TRAITEMENT DES ANIMAUX:**

12 rats ont été utilisés pour l'étude sont répartis en 3 lots.

-Lot1 (2rats) : Animaux témoins recevant 1ml d'eau par voie orale.

-Lots2 (5rats) : Animaux pré-traités par les flavonoides (daflon 500mg, comprimé). à la dose quotidienne de 100mg /kg, pendant 7jours .

Le cyclophosphamide80mg/kg est administré au septième jour, l'administration est suivie jusqu'à 14<sup>eme</sup> jour.

- lot3 (5rats) : Animaux recevant de l'eau pendant 7 jours, au septièmes jours le cyclophosphamide est administré à une dose de 80mg/kg.

Pour la 2<sup>eme</sup> cure en refaire le même travail par la même manière précédent, mais uniquement on change les doses des deux médicaments.

Pour les flavonoides en utilisant la dose 200mg/kg,  
pour le cyclophosphamide en utilisant la dose 106mg/kg

### **♦ PREPARATION ET ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS**

#### **1- PREMIERE CURE:**

##### **a/ LES FLAVONOIDES :**

Ils sont présentés sous forme pharmaceutique et commercialisée sous le nom de daflon 500mg en comprimés, le comprimé de daflon est dilué dans l'eau et administré par

Gavage gastrique. La dose équivalente à la dose thérapeutique (100mg/kg) est ajustée selon le poids de chaque rat.

Le poids moyen des rats étant de 200grammes, la quantité de flavonoides administrée est :

$$100 \text{ mg} \longrightarrow 1 \text{ kg}$$

$$x \text{ mg} \longrightarrow 0.2 \text{ kg}$$

$$x=20\text{mg/rat}$$

ainsi chaque comprimé de 500mg de DAFLON est dilué dans un volume d'eau :

$$20 \text{ mg} \longrightarrow 1 \text{ ml}$$

$$500 \text{ mg} \longrightarrow v \text{ ml}$$

$$v = 25 \text{ ml}$$

#### **b- CYCLOPHOSPHAMIDE**

Médicament anticancéreux commercialisé sous le nom D'ENDOXAN. soluté injectable, et chaque flacon contient 500mg de cyclophosphamide(principe actif)

La dose étudiée est égale à 2 fois la dose thérapeutique(2× 40 mg/kg). Le médicament injecté par voie intraveineuse. ainsi pour le rat pesant 200mg.

$$40(\times 2) \text{ mg} \longrightarrow 1 \text{ kg}$$

$$x \text{ mg} \longrightarrow 0.2 \text{ kg}$$

$$x = 16 \text{ mg/rat}$$



le flacon de 500mg est dilué dans :

16 mg  $\longrightarrow$  0.2ml

500 mg  $\longrightarrow$  v ml

$$v = 6.25 \text{ ml}$$

## 2- DEUXIEME CURE :

Elle a été réalisée 21 jours après la première cure. Les doses ont été modifiées, nous avons doublé la posologie des flavonoides (200mg/kg au lieu de 100mg /kg ) et augmente la posologie du cyclophosphamide (106mg/kg au lieu de80mg/kg ).

### III-2-2/ ETUDE DE LA NEPHROTOXICITE

L'évaluation de la fonctionnement rénale peut s'effectue par le dosage quantitative et qualitatif de certains éléments dans le sang et dans les urines.

Les paramètres les plus couramment dosés sont : urée, créatinine, acide urique, glucose et protéines totales. l'étude histologique est également un moyen d'appréciation de la fonction rénale.

#### a-DOSOGE DE LA CREATININE

La créatinine est dosée sur sérum par une méthode cinétique colorimétriques sans deprotenisation (laboratoire biomaghreb). Ce dosage a été réalisé au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de jijel.

#### principe de dosage :

La créatinine forme en milieu alcalin, un complexe coloré avec l'acide picrique, la vitesse de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

- Protocole de dosage

Réactif1 :hydroxyde de sodium..... 1.6 mol/l

Réactif2 :acide picrique ..... 17.5mmol/l

Réactif3 :standard créatinine ..... 2mg/dl- 20mg/l

Le réactif de travail est préparé à part de R1 et R2 est stable 1 mois à (20° -25°)C .

Le protocole du dosage est le suivant :

	Standard	Echantillon	Blanc
Standard	100ml	-	-
Echantillon		100 ml	-
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Le contenu des tubes est mélangé et à l'aide de spectrophotomètre, réglé a une longueur d'onde de 492 nm.

On lit les densités optiques : DO1 Après 30 secondes et DO2 Après une minute.

La créatinine est exprimée en mg/l et calculée comme suite :

$$? DO = DO2 - DO1 \quad \text{pour le standard et les échantillons.}$$

$$\text{Créatinine} = \frac{? DO \text{ échantillon} \times n}{? DO \text{ standard}}$$

$$\text{Mg/dl} : n = 2$$

$$\text{Mg / l} : n = 20$$

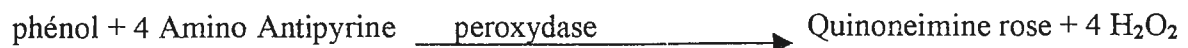
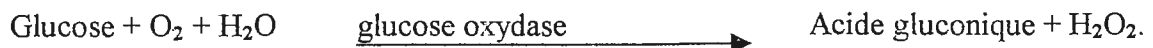
## b – DOSAGE DU GLUCOSE

Le glucose a été dosé sur sérum par une méthode enzymatique .Ce dosage a été réalisé au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de jijel.

nous avons utilisé les réactifs suivants :

-REACTIF 1 :	tampon tris PH = 7.....	100mmol/l
Solution tampon :	phénol .....	0.3 mmol/l
- REACTIF 2 :	glucose oxydase .....	10000. U/l
enzymes :	peroxydase.....	1000.u/l
	amino- 4- antipyrétique <sup>-</sup> .....	2.6 mmol/l
EACTIF 3 :	standard glucose.....	100.mg/l
Standard		1.g/l

Le principe de la méthode est basé sur les réactions suivantes :



Le réactif de travail est préparé en dissolvant le lyophilisat R2 dans le tampon R1, protégé de la lumière. Il est stable 4 mois à (2° -8°)C .

Le protocole du dosage est le suivant :

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-		10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

On mélange puis on incube le contenu des tubes 10 mn à 37°C°, par la suite, la concentration de l'échantillon et de l'étalon sont mesurés contre le blanc réactif à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm.

La glycémie est exprimée en g/l est calculé selon la formule suivante.

$$\text{Glycémie} = \frac{\text{DO Echantillon} \times n}{\text{DO Standard}}$$

$$\text{Mg/dl} : n = 100$$

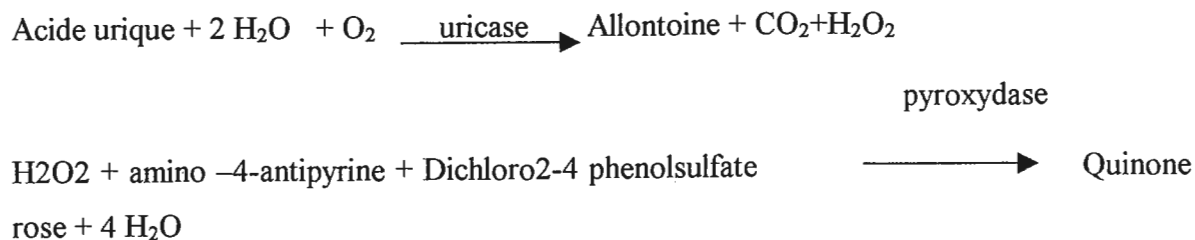
$$\text{G/l} : n = 1$$

### c-DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE

L'acide urique a été dosé sur sérum par une méthode colorimétrique uricase (laboratoire biomaghreb ). Ce dosage a été réalisé au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de jijel.

REACTIF 1 :	tampon phosphate, pH= 7.4 .....	50mmol/l
Solution tampon	dicloro-2- phénolsulfanate .....	4 mmol/l
REACTIF 2 :	uricase .....	70 U/l
Enzymes	peroxydase .....	660 U/l
	Amino-4- Antipyrine.....	1mmol/l
REACTIF 3 :	Acide urique .....	6 mmol/l
Standard		60mg/l

Le principe du dosage est basé sur les réactions suivantes :



Le réactif du travail est préparé en dissolvant le lyophilisat R2 avec le contenu d'un flacon R1. Il est stable 3 semaines à (2°- 8°)C .

Le protocole du dosage est le suivant :

	Blanc	Standard	Echantillon
Echantillon	-	-	20 µl
Standard	-	20 µl	-
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Le contenu des tubes est mélangé et incubé 5 minutes à 37° C°, puis on mesure les densités optiques de l'étalon et des échantillons, contre celle du blanc à une longueur d'onde de 510 nm. la concentration de l'acide urique est exprimée en mg/l

Il est calculé comme le suivant :

$$\text{ACIDE URIQUE} = \frac{\text{DO échantillon} \times n}{\text{DO standard}}$$

$$\text{Mg/dl} : n = 6$$

$$\text{Mg/l} : n = 60$$

## d-DOSAGE DES PROTEINES TOTALES

Les protéines totales sont dosées sur sérum, par une méthode colorimétrique de biuret. Le dosage a été réalisé au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de jijel.

En utilisant :

REACTIF 1 : soude..... 0.1mol /l

Réactif de biuret tartrate de sodium et potassium .....16mmol/l

Iodure de potassium..... 15mmol/l

Sulfate de cuivre .....6mmol/l

REACTIF 2 :

Standard protéines .....6g/dl

60g/l

principe :

Les protéines forment avec les ions cuivriques  $\text{Cu}^{++}$  en milieu alcalin, un complexe bleu-violet.

Le protocole du dosage :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Standard	-	50 $\mu$ l	-
Echantillon	-	-	50 $\mu$ l
Réactif de travail	2500 $\mu$ l	2500 $\mu$ l	2500 $\mu$ l

Le contenu des tubes est mélangé puis incubé pendant 30 minutes à (20°- 25°)C . Les concentrations de l'étalon et l'échantillon sont mesurées contre le blanc a l'aide de spectrophotomètre à une longueur d'onde de 546 nm. La concentration est exprimée en g/l. méthode de calcul

$$\text{PROTEINES TOTALES} = \frac{\text{DO échantillon} \times n}{\text{DO standard}}$$

#### E – ANALYSE DES URINES :

Les urines sont analysés a l'aide des bandelettes labstix , cette analyse a été effectuée au laboratoire de biologie au niveaux de l'institut de biologie en utilisant :

- bandelette labstix
- Les urines de 24 heures récupérer à l'aide des cages à métabolite.

le protocole de l'analyse consiste à immerger les bandelettes dans le volume d'urine récupérer à l'objectif de lire les différents paramètres .



### III-2-3/ L'ETUDE HISTOLOGIQUE

On utilise 2 rats, l'une est traitée par le cyclophosphamide et l'autre par l'association (cyclophosphamide + flavonoïdes).

Les deux reins sont prélevés soigneusement, nous avons ensuite débarrassé les reins de la graisse qui les entoure avant de les couper en petites tranches pour effectuer une étude histologique complète, nous avons respecté les étapes suivantes :

#### A/ FIXATION :

Elle a pour but de présenter l'intégrité histologique et biochimique des tissus.

Son principe consiste à immerger l'échantillon dans un volume adéquat du liquide fixateur. Le fixateur que nous avons utilisé est le bouin hollandé qui est constitué comme suivant :

- 100ml d'eau distillée
- 1ml de formol à 35%
- 10.5ml d'acétate neutre de cuivre
- 4grammes d'acide picrique

Nous avons prolongé nos échantillons dans des petites flacons en verre, contenant le fixateur, il dure ou moins 3jours.

#### B/ DESHYDRATATION

Elle a pour but d'éliminer l'eau de l'échantillon, facilitant aussi l'incubation, son principe consiste à traiter l'échantillon par l'alcool de concentrations progressivement croissantes finalement une autre déshydratation par un autre composé : c'est le butanol.

Nous avons immergé nos échantillons dans l'alcool (éthylène) à des degrés croissants :

80° - (24h) → 95° (1h 30) → 100° (2 h)

On conserve par la suite les échantillons dans le butanol pendant une période de 3 jours au moins, pour achever la déshydratation. De cette façon une bonne déshydratation facilite la pénétration de la paraffine puisque cette dernière est hydrophobe.

### **C- INCLUSION**

Elle a pour but de former un bloc de paraffine qui contient l'échantillon, son principe consiste à imprégner la pièce dans deux bains de paraffine liquide pendant 2 heures pour chacun d'eux avant de la prolonger dans un moule de paraffine, formé ainsi un bloc.

Nous avons procédé à traiter les échantillons avec la paraffine fondue (60°) dans deux bains successifs de 2 heures pour s'assurer de l'élimination totale du butanol.

Sur une plaque en verre, nous avons placé les barres en leckart déjà imprégné par la glycérine, puis nous avons versé une certaine quantité de la paraffine fondue.

On prolonge rapidement la pièce au milieu des barres avec une pince fine chauffée à l'étuve avant de remplir le moule avec la paraffine. La solidification se fait en quelques minutes, à ce moment nous avons détaché les moules.

### **D/ LA COUPE DE PIÈCE**

Elle a pour but l'obtention des coupes à partir de fragments, suffisamment fins, son principe comporte plusieurs opérations.

- Préparation des lames : dégraissage, marquages, gélatinisation.
- Préparation des blocs : en traçant un carré autour du fragment et en levant la paraffine qui sera collés sur la porte objet.
- La réalisation des coupes : avant cette réalisation, on doit préparer le microtome, puis on effectue des coupes d'environ 3 cm d'épaisseur.
- On étale les rubans sur la lame gélatinée en ajoutant quelques gouttes d'eau pour faciliter l'étalement.

## **E/ DEPARAFFINAGE**

Il a pour but de rehydrater les tissus et d'enlever la masse de paraffine qui les entourent.

Son principe consiste à prolonger la partie qui contient les lames dans deux bains de xylol (2 minutes), et d'éliminer le solvant par deux bains d'alcool absolu (5 minutes), terminé par les rincer dans l'eau distillée (2 à 5 minutes).

## **F- COLORATION**

Elle a pour but de reconnaître les différents constituants des tissus.

Son principe consiste à prolonger les lames dans l'hématoxyline-éosine 2% sur un papier filtre avant de déposer une goutte de baume de Canada sur les coupes, et de poser une lamelle et d'appuyer légèrement jusqu'à l'étalement total du baume.

## IV- RESULTATS

### IV-1/ RESULTAS DE LA PREMIERE CURE

#### IV-1-1 TOXICITE AIGUE

**A/ Evaluation de la fonction rénale 3 jours après l'administration du cyclophosphamide et cyclophosphamide + flavonoides.**

Les résultats sont rassemblent dans le tableau suivant :

	Créatinine (mg/l)	Acide urique (mg/l)
Témoins	4.42 +- 0.97	17.67 +- 4.32
Lot Traité cyclophosphamide 80 mg/kg + flavonoides 100mg/kg	5 +- 1.41	19.68 +- 4.46
Lot traité cyclophosphamide 80mg /kg	6 +- 1	19.83 +- 4.11

**TBLEAU 2** : Taux de créatinine et d'acide urique après 3 jours de traitement par cyclophosphamide et cyclophosphamide + flavonoides

Le tableau ci haut montre l'absence d'atteinte rénale à court terme. en effet Les taux de créatinine et d'acide urique sont très peu modifiés, par le traitement au cyclophiosphamide seul ou associe aux flavonoides .

#### **B- Variation des paramètres biochimiques.**

Les résultats biochimiques du traitement par cyclophosphamide de 80mg /kg seul ou associe au daflon 100mg/kg regroupe dans le tableau ci après :

	glucose	Protéines totales
Témoins	0.86 +- 0.1	71 +- 16.5
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoide 100mg/k	1.24 +- 0.56	83 +- 10.71
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	1.12 +- 0.56	79 +- 4.97

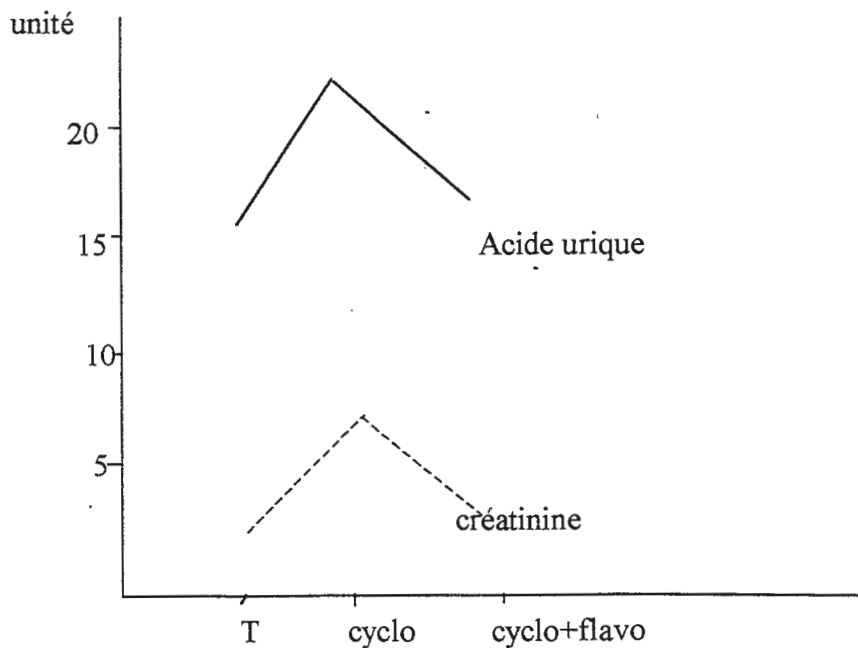
**TABLEAU 3** : Variation de la glycémie et de la protéinémie au troisième jour de traitement.

Les résultats montrent une modification de la glycémie et de la proteinurie après traitement par le cyclophosphamide et par l'association flavonoïdes + cyclophosphamide. Dans les deux cas, le taux de glucose dans le sang augmente de façon significative par rapport aux témoins (1.24g/l contre 0.86g/l chez les animaux normaux). Parallèlement, les protéines sériques augmentent de façon proportionnelle chez les lots traités.

#### IV-1-2/ TOXICITE CHRONIQUE

##### A/ Evaluation de la fonction rénale après 7 jours :

L'évaluation de la fonction rénale est effectuée par le dosage de la Créatinine et de l'acide urique sérique. Les résultats sont représentés par la courbe suivante :



**Figure 10** taux de la Créatinine et de l'acide urique 7 jours après le traitement par le cyclophosphamide et cyclophosphamide + flavonoïdes.

On note une augmentation significative des taux sériques de créatinine et d'acide urique dans le lot des animaux traités par le cyclophosphamide 80mg/kg seul. Parallèlement, le prétraitement des animaux par les flavonoïdes 100mg/kg atténue cette insuffisance fonctionnelle rénale.

En effet, la créatinine est peu modifiée (6.4mg/l contre 4.42mg/l chez les témoins).

**B/ Evaluation des parametres biochimiques après 7 jours de traitement :**

Les taux de glucose et de protéines sériques de rats traités au cyclophosphamide et aux flavonoïdes sont données dans le tableau suivant :

	Glucose (g/l)	Protéines totales (g/l)
Lot Témoins	0.86 +- 0.10	71 +- 16.5
Lot (Traité) cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoïde 100mg/kg .	1.30 +- 0.29	81.60 +- 2.97
Lot (Traité)cyclophosphamide 80mg/kg .	1.32 +- 0.21	95 +- 5.83

**TABLEAU 4** : taux de glucose et protéines 7jours après le traitement par le cyclophosphamide et le cyclophosphamide et flavonoïde.

L'hyperglycémie modérée observée au 3<sup>ime</sup> jour, se maintien au 7jour assumaient chez les animaux traités par le cyclophosphamide seul ou assoies aux flavonoïde. Les même modifications sont constatées avec les protéines totales sériques avec toute fois une différence entre l'augmentation avec le cyclophosphamide seul (95g/l) et l'association cyclophosphamide + flavonoïde (81.6g/l) par rapport aux témoins (71g/l).

**C/ Analyse des urines 7 jours après l'administration du cyclophosphamide 80 mg/kg seul et cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoïdes 100 mg/kg**

L'analyse et le volume urinaire 7 jours après le traitement sont représentés dans le tableau suivant

	Volume urinaire ml/24h	PH	Protéines	Glucose
Lot témoins	12ml	6	-	-
Lot traité cyclophosphamide 80 mg/kg + flavonoides 100mg/kg	8ml	6	-	-
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	12 ml	5	-	-

**TABLEAU 5 :** La chimie des urines.

Nous avons constaté l'absence des protéines et du glucose dans les urines des rats traités par le cyclophosphamide ou cyclophosphamide + flavonoides.

En effet, cette absence montre qu'il n'y a pas une atteinte rénale grave au délais de 7 jours ainsi quelles valeurs de PH sont normales.

**D/ Evaluation de la fonction rénale après 14 jours de traitement :**

Les résultats sont :

	créatinine	Acide urique mg/l
Lot témoin	4.42 +- 0.97	17.67 +- 4.32
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoides 100mg/kg	7.75 +- 1.50	35.18 +- 8.01
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	8 +- 0.82	27.25 +- 11.71

**TABLEAU 6 :** Taux de créatinine et l'acide urique 14 jours après le traitement par le cyclophosphamide et le cyclophosphamide + flavonoides.

Les valeurs de la créatinimie sont modérément augmentées de même que le taux d'acide urique dans les 2 groupes des rats traites

**E/ Evaluation des paramètres biochimiques 14 jours après le traitement :**

les résultats sont les suivants :

	Glucose (g / l)	Protéine (g / l)
Lot( témoin)	0.86 +- 0.1	71 +- 16.5
Lot (traite) cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoide 100mg/kg	2.01 +- 0.34	89.2 +- 2.77
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	1.46 +- 0.73	116.25 +- 67.21

**Tableau 7 :** taux de glucose et protéine 14 jours après traitement par le cyclophosphamide et le cyclophosphamide + flavonoide

L'hyperglycémie est plus importante que dans les délais précédant elle- est plus marquée avec l'association du cyclophosphamide aux flavonoïdes.

**F/ Evaluation de la fonction rénale 21 jours après l'administration du cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoide 100mg/kg,etcyclophosphamide seul 80mg/kg**

les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

	Creatinine (mg/l)	Acide urique (mg/l)
Lot témoin	4.42 +- 0.97	17.67 +- 4.32
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	6.5 +- 1.29	26.05 +- 13.13
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoide 100mg/kg	5.6 +- 0.54	30.2 +- 13.99

**Tableau 8 :** taux de créatinine et d'acide urique après 21 jours de traitement par cyclophosphamide 80mg/kg et cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoide 100mg/kg

Nous avons constaté que les taux de la créatinine et de l'acide urique reste un peu modifié au délai de 21 jours pour les lots traités par rapport au témoin ( 6.5mg/l contre 4.42mg/l pour le témoin) et l'acide urique (30.2mg/l contre 17.67mg/l pour le témoin ).



### G/ Evaluation des paramètres biochimiques

les résultats biochimiques du traitement par cyclophosphamide 80mg/kg seul ou associé au flavonoïdes 100mg/kg, sont regroupés dans le tableau ci- après

	Glucose g/l	Protéines totales g/l
Lot témoin	0.86 +- 0.1	71 +- 16.5
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg	1.30 +- 0.24	79 +- 6.05
Lot traité cyclophosphamide 80mg/kg + flavonoïde 100mg/kg	1.23 +- 0.2	83.5 +- 5.77

**TABLEAU 9** : variation de la glycémie et de la protéine aux 21 jours de traitement

Les résultats montrent une modification de la glycémie et de la protéinémie. Après 21 jours de traitement par le cyclophosphamide et par l'association daflon + cyclophosphamide. Nous avons constaté une augmentation significative de glucose dans le sang par rapport aux témoins (1.30g/l contre 0.86g/l chez les témoins

Parallèlement, les protéines sériques augmentent de façon proportionnelle chez les traités.

### IV-2 / RESULTAS DE LA DEUXIEME CURE

Les animaux ayant reçu une première cure de cyclophosphamide et de daflon ( flavonoïde ,hésperidine et diosmin ) ,reçoivent une 2<sup>o</sup>cure de cyclophosphamide seul égale à 106mg/kg (2/3 de la DL 50 donnée par la ) associée au daflon 200mg/kg ( double de la posologie initiale).Les prélèvements sanguins et les dosages sont effectués 7 et 14 jours après ce qui correspond à des délais de 28 et 35 jours respectivement .

### A/ Evaluation de la fonction rénale au délai de 28 jour

Les résultats de l'évaluation fonctionnelle rénale sont résumés dans le tableau suivant :

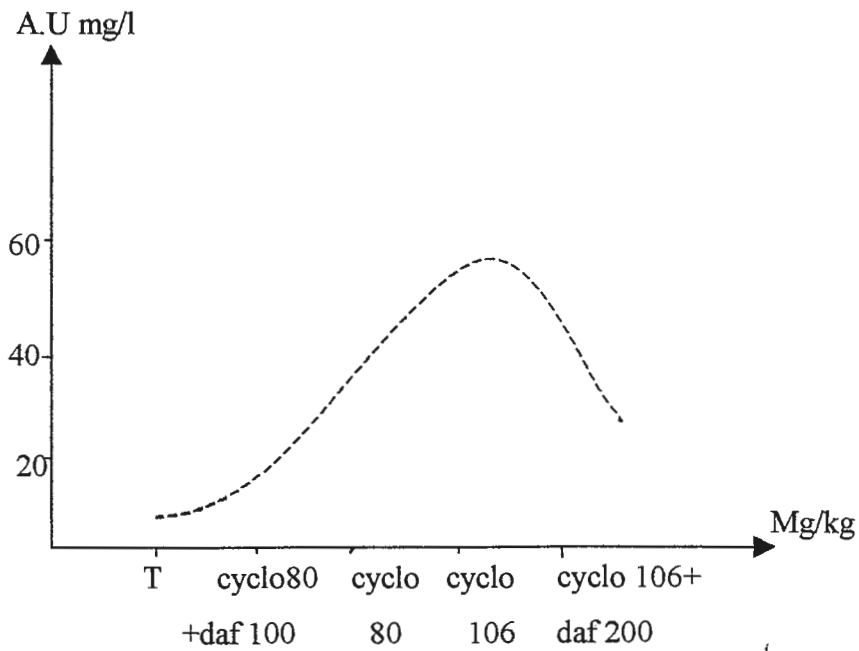
	1 <sup>ère</sup> cure (14 <sup>ème</sup> jours)	2 <sup>ème</sup> cure (28 <sup>ème</sup> jours )
Lot témoin	4,42 +- 0,97	
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg	8 +- 0,82	9,25 +- 0,5
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg + flavonoïdes 200mg/kg	7,75 +- 1,5	7,0 +- 1,41

**TABLEAU 10** : comparaisons entre la créatinine (mg/kg )aux 14 jours (première cure) et aux 28 jours (deuxièmes cures )

On constate une augmentation éxpressif après l'administration d'une deuxième dose de cyclophosphamide de 106mg/kg et une normalisation dans le lot pré-traité par le daflon 200mg/kg

#### \*Acide urique

les résultats de la deuxième cure sont les suivants (figure 11 ) :



**Figure 11** : évaluation des taux d'acide urique (mg/l ).

Les taux d'acide urique sont plus élevés dans les lots recevant le cyclophosphamide seul que ceux traités par les flavonoides et le cyclophosphamide associées.

On note également une aggravation chez les animaux ayant reçue une deuxième dose de cyclophosphamide, ceci montre que la toxicité est cumulative et dose dépendante.

#### **B/ Variation des paramètres biochimique au délai de 28 jours**

L'étude a été réalisée par le dosage sérique du glucose et de protéines totales. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

	Glucose(g/l)	Protéine (g/l)
Lot témoin	0.86 +- 0.1	71 +- 16.5
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg	2.09 +- 0.38	76.4 +- 9.48
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg +flavonoide 200mg/kg	1.17 +- 0.53	96.75 +- 11.76

**Tableau 11** : taux de glucose et protéines totales 28 jour après le traitement par cyclophosphamide (106mg/kg) et cyclophosphamide (106mg/kg) + flavonoide 200(mg/kg)

Le tableau montre des modifications significatives dans le taux de glucose et de protéine chez les animaux recevant le cyclophosphamide seul (première cure ou deuxième cure) la glycémie est plus élevée après traitement cumulatif. La protéinémie est augmentée dans les mêmes proportions.

Pare contre le traitement associé du cyclophosphamide au flavonoïde ramène les valeurs de la glycémie et de la protéinémie à des taux normaux.

(1.17g/l et 77g/l respectivement contre 0.86g/l et 71g/l chez les témoins ).

### C/ Evaluation de la fonction rénale au délai de 35 jours

De la fonction rénale a été effectuée au délai de 35 jours (14 jours après l'administration de la deuxième cure ).

	Créatinine (mg/l)	Acide urique (mg/l)
Lot témoin	4.42 +- 0.97	17.67 +- 4.32
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg	9 +- 0.1	63.57 +- 3.02
Lot traité cyclophosphamide + flavonoïde 200mg/kg	5.5 +- 0.71	37.97 +- 6.92

**Tableau 12** : Taux de la créatinine et de l'acide urique après 35 jours de traitement par le cyclophosphamide 106mg/kg et cyclophosphamide + flavonoïde 200mg/kg

Les résultats du tableau 9 montre une stabilité des taux de créatinine sérique et de l'acide urique chez les animaux recevant les flavonoïde en plus du cyclophosphamide (80 et 106mg/kg).

On note également un rétablissement progressif des taux d'acide urique chez le lot traité par le cyclophosphamide seul. Cependant la créatinine chez ces animaux reste élevée au délai de 35 jours traduisant une installation prolongée de l'insuffisance fonctionnelle rénale.

## E/ Evaluation des paramètres biochimiques au délai de 35 jours

	Glucose (g/l)	Protéine(g/l)
Lot témoin	0.86 +- 0.1	71 +- 16.5
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg	2.4 +- 0.23	66.33 +- 11.5
Lot traité cyclophosphamide 106mg/kg + flavonoïde 200mg/kg	1.3 +- 0.32	71.33 +- 8.14

**Tableau 13** : Taux de glucose et de protéines 35 jours après le traitement par le cyclophosphamide 106mg/kg et le cyclophosphamide 106mg/kg + flavonoïde 200mg/kg.

Si on constate une normalisation de la protéinémie aussi bien dans le lot recevant le cyclophosphamide seul que dans le lot associant flavonoïde + cyclophosphamide (66.33 et 71.33g/l respectivement), l'hyperglycémie demeure et de façon plus marquée chez les animaux traités par le cyclophosphamide seul (2.4g/l contre 0.86g/l chez le témoin).

### IV-3/ RESULTATS DE L'OBSERVATION HISTOLOGIQUE :

Les rats traités par le cyclophosphamide seul ou associé aux flavonoïdes (daflon) ont fait l'objet d'une étude histologique. Des coupes à la paraffine de rein et colorées à l'hématoxyline-éosine ne montrent pas des modifications histologiques profondes.

- Cyclophosphamide seul :

L'histologie de rein des rats traités par deux cures consécutives de cyclophosphamide 80mg/kg et 106mg/kg en intraveineuse, est comparable à celle des témoins hormis quelques modifications tubulaires. En effet, le parenchyme rénal est bien conservé, les glomérules de taille normale avec un espace de Bowman de bonne dimension. Les tubules proximaux et distaux montrent une clarification par rapport aux témoins avec toutes les bordures cellulaires et des cellules à noyaux bien conservés.

- Flavonoïde + cyclophosphamide :

L'histologie rénale des rats prés traités par les flavonoïde (daflon) 100 et 200mg/kg prés par le cyclophosphamide est tout à fait comparable à celle des témoins. On note par contre une nette amélioration de la texture des cellules tubulaires par rapport à celles des rats traités par le cyclophosphamide seul ; les bordures en brosse prennent plus de colorant et les contours des cellules et même des noyaux sont plus nets.

# DISCUSSION

## V- DISCUSSION

Il est clairement établi aujourd'hui que les médicaments anticancéreux sont responsables d'effets secondaires très gênants sur plusieurs tissus de l'organisme, sang, le poumon et le rein...

Cette toxicité est expliquée par le manque de sélectivité du médicament vis à vis des cellules normales. Toutefois, les mécanismes d'action restent obscurs ; on évoque l'action des métabolites réactifs issus de la transformation mécosomale des médicaments. C'est l'hypothèse la plus possible même s'il existe d'autres voies métaboliques et d'autres mécanismes d'action.

C'est alors que, plusieurs auteurs privilégient le contournement de la toxicité par :

- la prévention
- le traitement adjuvant

Le choix de l'adjuvant est dicté par les produits toxiques formés est responsable de la toxicité. C'est ainsi que la vitamine C - E ... ont été testé aujourd'hui se sont les flavonoides qui seulement répondre à ce besoin.

En effet, leur pouvoir antioxydant leur confèrent un rôle de première dans la réduction de la toxicité, surtout celle des anticancéreux.

Nous avons alors entamé une étude de prévention de la néphrotoxicité, d'un médicament largement utilisé en chimiothérapie : ie cyclophosphamide (ANDOXAN), par des flavonoides. Nous avons choisi une forme pharmaceutique de flavonoides (le DAFLON 500) contenant 90% de diosmine et 10% d'héspérine.

Les rats ont reçu deux doses de cyclophosphamide seul (80 et 106 mg/kg) ou associé au DAFLON (100et 200 mg/kg ). La deuxième cure est donné 21 jours après la première.

Les résultats de dosage de la créatinine, de l'acide urique et de la chimie des urines corroborent ceux de la littérature. En effet, le cyclophosphamide seul provoque des modifications fonctionnelles rénales objectivées par l'augmentation de la créatinine et de l'acide urique sérique.

L'étude histologique ne montre cependant pas de perturbations cellulaires.



En revanche, le pré-traitement par les flavonoïdes donnés sous forme de DAFLON ont permis de stabiliser les effets de cyclophosphamide sur le rein. Ces résultats confirment ainsi l'hypothèse selon laquelle les flavonoïdes diminuent l'action toxique des radicaux libres. Il faut souligner en effet que le cyclophosphamide est transformé par le cytochrome P450 en 4-hydroxy-cyclophosphamide qui donne à son tour des intermédiaires réactifs

CONCLUSION

## VI - CONCLUSION

La chimiothérapie reste d'un apport considérable dans le traitement du cancer et ce malgré les effets secondaires sur les tissus normaux qu'elle entraîne. Elle serait plus bénéfique si on arrive à diminuer ces risques. C'est ainsi que notre étude réalisée chez le rat a montré que le cyclophosphamide (ENDOXAN 500) administré seul par voie intraveineuse est responsable d'une insuffisance fonctionnelle rénale ; apparaissant à un stade précoce, elle se maintient tout le long du traitement. Or, le pré-traitement des animaux par des flavonoïdes (DAFLON 500) permet d'atténuer la néphrotoxicité du cyclophosphamide. Ces flavonoïdes semblent agir par captation des radicaux libres issus de la transformation métabolique du cyclophosphamide dans le foie.

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action une étude approfondie est souhaitable où des doses plus élevées et répétées dans le temps du médicament anticancéreux seront étudiées.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Alain M et coll : maladies rénales de l'adulte, berti edition, 1994.
- 2- Association des enseignants de pharmacologie, cours de pharmacologie : COPYRIGHT, 1987.
- 3- BOUHALI H, BOUALI L, BEN BOUAZIZ F :  
Etude de l'effet préventif des flavonoides sur la néphrotoxicité de la doxorubicine (10mg/kg ) chez le rat wistar ( D.E.S ) promotion 2000, université de Constantine .
- 4- ERNEST G, DONALD. J Gray, RONAN. O, anatomie, volume 2. Réimpression OPU 1993.
- 5- GEORGES B : morphologie et physiologie animales.
- 6- GERHARD R, métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie.
- 7- HENRI PE Q et collaborateur : précis de pathologie médicale (Maladies métaboliques, reins intoxication).
- 8- JEAN B, pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales : deuxième Edition, Lavoisier 1993.
- 9- HAMBURG j, J.GRASNIR, J. P.GRUNFELD.  
Néphrologie : Tome 1, Edition Flammarion , Médecine . Sciences, 1979.
- 10- GIROUDE j et collaborateur, pharmacologie clinique base de la thérapeutique : Expansion scientifique française, 1988.
- 11- LAHOUEL M, éléments de toxicologie : université de Constantine.
- 12- LEHOUEL M, étude de la toxicité hématologique hépatique et rénale de deux médicaments anticancéreux, la doxorubicine et la belustine chez le rat. Thèse doctorat, Rouen France, 1985.
- 13- LILIANE B, anatomie, physiologie, microbiologie. Edition, Bordas édition 1981.
- 14- LISTE H, thèse : Incidence du rythme d'injection sur l'efficacité et la tolérance rénale d'un aminoglycoside dans le traitement des pyelonephrites expérimentales du lapin. Université de Rouen, 1984.
- 15- GAVRILOV L et TATARINOV, anatomie, édition : Mir Moscou, 1985.
- 16- MICHEL S et collaborateurs, pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques volume 2 OPU (réimpression ) , 1992.
- 17- ROFIA R, l'étude de la néfrotoxicité de l'association paracetamole, doxorubicine chez le rat, memoire de D.E.S. université de Constantine, 1999
- 18- REIN ENCYCLOPEDIE, MICROSOFT(R) ENCARTA 1998.
- 19- Site d'Internet. [http : // www. Multimania.com](http://www.Multimania.com). Rein. HTML

- 20- Site d'Internet, P. BLANCHE MAISSON " les phlébotomique de 1930 à nos jours."
- 21- Site d'Internet, [http ; // www.multimania.com](http://www.multimania.com). Flavonoide.HTML.

NOM	PRENOM	DATE DE SOUTENANCE
BOUSBIA	LAIDI	27 juin 2001
BOUREK	NASREDDINE	
GHALEB	MOULOUD	

Etude de l'effet préventif des flavonoïdes (daflon) sur la néphrotoxicité  
D'un médicament anticancéreux (CYCLOPHOSPHAMIDE) chez le rat.

Nature du Diplôme : **Diplôme d'Etude Supérieure (D.E.S)**  
**Biochimie**

### RESUME

Notre travail concerne l'étude de l'effet préventif des flavonoïdes (DAFLON 500mg) sur la néphrotoxicité des médicaments anticancéreux (CYCLOPHOSPHAMIDE 500mg).

Les résultats que nous avons obtenus ont montré que :

- Le CYCLOPHOSPHAMIDE seul provoque des modifications fonctionnelles rénales. Objectivée par l'augmentation de la créatinine et de l'acide urique.
- Les flavonoïdes ont permis de stabiliser les effets du CYCLOPHOSPHAMIDE sur le rein.

Une étude plus approfondie est souhaitable pour mieux comprendre le mécanisme d'action.

### ملخص

يهدف عملنا هذا إلى دراسة التأثير الوقائي للفلافونويدات (دافلون 500 مع) على التسمم الكلوي الذي تسببه المضادات السرطانية (السيكلوفوسفاميد 500 مغ).

النتائج التي تحصلنا عليها تبين أن :

- السيكلوفوسفاميد وحده يؤدي إلى تغيرات وظيفية على مستوى الكلى، هذه التغيرات ناتجة عن ارتفاع نسبة الكرياتينين وحمض اليول .
- الفلافونويدات سمحت باستقرار تأثيرات السيكلوفوسفاميد على مستوى الكلية .
- و يبقى القيام بدراسة معمقة احسن وسيلة من اجل الحصول على نتائج اكثر دقة .

### Summary

Our work concerns the study preventive effect of flavonoids on the kidney toxicity of anticancerous .

- The result that we have obtain showed :
- The cyclophosphamid managed only provokes modification fonctionals renal, objectived by augmentation of the creatinine and acid uric.
- The flavonoids allowed to stabilise the effects of cyclophosphamid on the kidney for better understand the mechanism of action , a study more detailed is desirable .

### Mots clés

Flavonoïde - Cyclophosphamide - néphrotoxicité- rat.

Laboratoire de recherche – institut de biologie- jijel  
Directeur de recherche : LAHOUEL MESBAH.