

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR 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

8. 12 2001

المركز الجامعي بجيجل

معهد العلوم الطبيعية

Mémoire

*De Fin d'Etude en vue de l'Obtention du Diplôme
d'étude supérieure en biologie moléculaire et cellulaire*

Option BIOCHIMIE



Thème

**ETUDE DE L'EFFET PREVENTIF DE FLAVONOÏDES
(DAFLON 500 mg) SUR L'HEPATOTOXICITE D'UN
MEDICAMENT ANTI-CANCEREUX
(CYCLOPHAMIDE 500 mg) CHEZ LE RAT**

Jury composé de:

MR ANNANI FAWZI
MR HANDIS MOHAMED
MR LAHOUEL MESBAH

PRÉSIDENT
EXAMINATEUR
ENCADREUR

Présenté par:

CHETTAB BACHIR
ADOUANE TAREK
KEBBAB NOUARI

Promotion 2001

N° d'ordre.....





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« قالوا سيدنا لا علم لنا

إلا ما علمتنا إنك أنت

العليم العظيم »

صدق الله العظيم

Remerciements

- Nous tenons à remercier Mr. LAHOUEL Mesbah, d'avoir accepté de diriger ce travail; vos critiques ainsi que vos conseils nous ont permis de trouver constamment l'aide dont nous avons besoin.

Veillez trouver dans ce mémoire le témoignage de notre sincère reconnaissance.

- nous remercions également Mr. ANNANI Fawzi d'avoir accepté de présider ce jury ainsi que Mr. HANDIS Mohamed d'avoir accepté d'être examinateur.

- Aussi, nous remercions l'équipe du laboratoire de biologie: Yahia, Rachid & Sonia pour leur aide et leur soutien.

- Nos remerciements s'adressent aussi aux membres du personnel de laboratoire d'hygiène de Jijel sans exception, sans oublier le personnel du laboratoire central!

-Nous remercions également tous ceux qui nous ont aidé -de près ou de loin- lors de la réalisation de ce mémoire, particulièrement : Nabil, Imèn, Widad, Hanane, Youcef, Kheireddine, Aicha, Mounir, Abdeslam, Mouloud (Fleming), Laidi, Nasro, AbdelAli, Mohamed, Yassine, Fasil...

-Enfin nous remercions tous les enseignants de l'Institut de Biologie pour le savoir qu'ils nous ont prodigué ainsi que Mr. FERHATI de l'université de Constantine.

**Bachir Tarek
et Nolani**



إهداء

إلى أمّي...، إلى أمّي...، إلى أمّي...، و إلى أبي...

إلى جدتاي الحبيبتان

إلى أخي ياسر و أختاي

إلى خالي خليفة و أعمامي

إلى خالاتي و عمّاتي

إلى جميع أفراد عائلتي كلّ باسمه

إلى المرأة التي ستكرن - إن شاء الله - أمّا لأولادي

إلى كلّ من ساعدني في إنجاز عملي

إلى كلّ أصدقائي و زملائي

إلى الأستاذ الجليل - حفظه الله -

أهدي هذا العمل المتواضع

بشير

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents: Ahmed et Zohra

A mes sœurs.: Razika, Salda, Nadia et Assia, je leurs souhaite tout le
bonheur du monde

A mes frères: Amar, Salda, Abdellkader, Cherif, Abdrezak, Mohamed, Toufik,
Abdelhak, Yasser, que j'aime énormément.

Je dédie ce travail aussi à tous les joueurs, entraîneurs, supporters et comités des
deux clubs sportives: WRY (canaris) et CRUMJ.

A tous mes amis à l'université: Foudil, Tarik, SALTM, Rabeh, Mansour,
Hakim, TOUFIK, Samir, Nouari, Bachir, Nasro, El-aid, Mouloud.

A mes amis intimes: Mourad, Ammar, Sifou, Said, Yacine, Alou, Fares,
Boudjemaa, Elias, Fateh, et Brahim dit Habibo

Sans oublier mes collègues de la 4^{ème} année biochimie et microbiologie promotion 2001
Surtout Hanane et Wided qui nous ont aidée lors de la réalisation de ce travail

ZDOUANE Tarik.



Dédicaces



Je dédie ce travail à :

- ♥ ma très chère mère, source d'affection, je t'aime beaucoup que dieu te garde et te protège.
- ♥ mon très cher père pour son soutien durant toutes mes années d'étude.
- ♥ mes frères et sœurs.
- ♥ mes neveux ; Mohamed amine, Abdelhak, et surtout à ma nièce Meriem que j'aime énormément.
- ♥ mes amis :
Tarik, Bachir, Nasradin, Mouloud, Laidi, Hmou, Hichem, Lazhar, Maama, Charaf, Mabrouk, Azouz, Nouri, Fayçal, Majid.
- ♥ tous les étudiants de la 4^{ème} année biologie ainsi qu'à mes amis de Tadjenant et de Jijel.

Nouari Kebab



✓

Sommaire



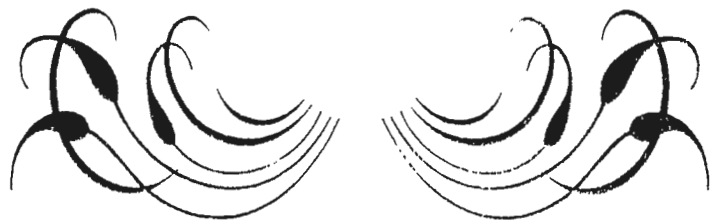
◀ Sommaire ▶

Chapitre I : Introduction.....	03
Chapitre II : Analyse bibliographique.....	04
II.1- Notion générale de cancérologie.....	04
- La biologie du cancer.....	04
- Le diagnostique du cancer.....	05
- Le traitement du cancer.....	05
II.2- La chimiothérapie anticancéreuse :	
-Généralités.....	06
- Poly chimiothérapie anticancéreuse.....	07
- Lieux d`action des médicaments anticancereux	08
- Classification des médicaments anticancéreux.....	13
II.3- La toxicité des médicaments anticancéreux.....	16
- Toxicité aiguë.....	16
- Toxicité chronique.....	16
- Diagnostique.....	17
- Code toxicologique de l`OMS.....	18
II.4- L`Hépto toxicité des médicaments anticancéreux	19
- Rappel histologique du foie.....	19
- Principaux lésions hépatiques	20
- Les substances hépto toxiques	22
- L`Hépto toxicité du cyclophosphamide.....	24
II.5- Les flavonoides.....	27
- Origine et historique.....	27
- structure	28
- rôle dans l`activité antitoxique.....	29
- Mode d`action des flavonoides.....	29
- Intérêt des flavonoides dans la prévention des atteints hepaticues.....	30
Chapitre III : Matériel et méthodes.....	33
III.1- matériel :.....	33
- Entretien des animaux.....	33
- Traitements des animaux.....	33
- Prélèvement des échantillons.....	34

• sang.....	34
• urines.....	34
• Tissu hépatique (histologie).....	34
III.2- Méthodes :.....	35
- dosage des transaminases.....	37
- dosage des phosphatases alcalines.....	39
- dosage de la bilirubine totale.....	40
- Dosage des protéines totales	41
- Dosage du glucose.....	41
- Etude histologique	43
III.3- Evaluation statistique.....	43
Chapitre IV : Résultats.....	45
IV.1- résultats enzymatique.....	45
IV.2- résultats biochimiques.....	47
IV.3- résultats histologiques.....	53
Chapitre V : Discussion.....	54
Chapitre VI : Conclusion.....	56
Bibliographie.....	57

Introduction

Chapitre 1



Introduction

Un médicament est une molécule naturelle, semi-synthétique ou synthétique, dont les caractéristiques chimiques sont clairement élucidées et dont peut attendre une action pharmacologique au niveau des tissus cibles [18].

Les effets indésirables médicamenteux constituent un cas particulier des effets toxiques possibles de produits chimiques.

Notre étude qui s'effectue sur les rats ALBINOS a pour objectif : l'étude de la possibilité d'éviter la toxicité hépatique après le traitement par les anticancéreux, en utilisant d'autres substances : Les flavonoïdes .

Les effets secondaires d'un médicament sont les effets, habituelles ou non, qui s'ajoutent à l'effet thérapeutique recherché.

Par exemple des médicaments anticancéreux attaquent aussi bien les cellules saines, que les cellules cancéreuses, les anticoagulants peuvent provoquer une hémorragie si le traitement est prolongé.

Les médicaments auto toxiques peuvent léser le système auditif, les médicaments néphro- toxiques ou hépato-toxiques peuvent altérer le rein ou le foie, allant jusqu'à provoquer des lésions réversibles ou permanentes.

Cette toxicité des médicaments anticancéreux limite considérablement leur utilisation dans le traitement du cancer en diminuant leur index thérapeutique.

Augmenter l'index thérapeutique revient en premier lieu à diminuer les effets toxiques des substances utilisées. C'est alors que l'utilisation des flavonoïdes peut être un moyen pour prévenir la toxicité médicamenteuse.

Dans tous ces cas, l'effet indésirable est prévisible et inévitable [16].

C'est alors que notre étude est menée pour mieux éviter ou au moins diminuer les effets toxiques des médicaments anticancéreux.

Chapitre II

Analyse Bibliogra phique



II-I Notions générales de cancérologie

La biologie du cancer :

On entend par « cancer » un processus pathologique due au développement dans l'organisme d'un tissu nouveau (néoformé, néoplasique) constitué de cellules dont la multiplication à échapper plus au moins complètement aux mécanismes qui régulent la croissance des tissus normaux (homéostasie). La prolifération des cellules malignes provoque généralement des effets nocifs sur les tissus normaux de l'hôte qui peuvent de leur côté réagir contre ces cellules cancéreuses (par exemple, par des mécanismes de défense immunitaires).

L'ensemble de ces réactions locales et générales entre le cancer et l'hôte aboutie à la maladie cancéreuse.

Le mot « cancer » ou « processus cancéreuse » constitue une appellation commune pour des tumeurs malignes très différentes par leur origine, leur caractéristiques et leur évolution. Ainsi, la définition ci dessus comprend aussi bien les tumeurs solides que les leucémies (cancer de la moelle osseuse), véritables tumeurs liquides.

L'évolution d'une tumeur solide, d'une leucémie ou d'un lymphome (tumeur des ganglions) peut être rapide (aiguë) ou lente (chronique). La vitesse de multiplication des cellules cancéreuses n'est pas forcément plus grande que celle des cellules normales correspondantes.

Les tumeurs solides peuvent se développer au niveaux de tous les organes. Elles peuvent être localisées (tumeurs primitives) ou s'étendent dans le voisinage immédiat de l'endroit où elles sont nées (envahissement locaux régional). Les cellules de la tumeur primitive peuvent se détacher d'elle et aller coloniser d'autres organes [3].

Les cancers sont causés par l'exposition à des virus, à des substances naturelles ou chimiques, à des rayonnements [14].

Le diagnostique du cancer :

(une courte introduction concernant le diagnostique)

a- Constatation clinique :

Utile au stade avancé , 4 signes majeurs : Asthénie , Anémie, Anorexie , Amaigrissement.

b- Tests biologiques :

Pas de tests spécifiques hormis les marqueurs tumoraux recherchés dans le sang et dans les tissus (AFP , ACE, CA 15-3, CA 125...). Utiliser dans le diagnostique précoce et dans l'apparition des métastases .

c- Examens radiologiques :

Les rayons X très peu utiles.

L'échographie.

TDM (tomodensitométrie). Très utile lorsqu'elle est bien conduite.

b- Examens anatomo pathologiques :

cutané (sein, plèvre . tissus mous ...).

histologie : seul capable de diagnostiquer un cancer avec une haute précision.

Le traitement du cancer :**a- La chirurgie :**

L'exérèse reste le grand traitement du cancer. C'est l'élimination totale ou partielle de la tumeur et des ganglions.

b-La radiothérapie :

Elle utilise des rayons de grandes énergies (cobalt, béta-tron, neutron, et implants radioactifs d'iridium ou de caesium .

Elle permet la destruction de certaines structures cellulaires tumorales ce qui entraîne souvent, mais pas toujours la mort des cellules.

Il faut noter que la réussite et le danger des rayons dépend des doses et de la durée de traitement (quelques jours à quelques semaines).

Très bon pronostic dans les cancers de l'utérus, ORL, maladie de Hodgkin ...

c-La chimiothérapie :

1- le principe : elle consiste → introduire dans l'organisme de substances chimiques qui diffuse partout et qui sont capable d'interférer avec le métabolisme des cellules.

2- les avantages : les substances diffusent partout et peuvent atteindre aussi bien la tumeur que les micro métastases disséminées dans l'organisme.

3- les inconvénients : ce sont les effets toxiques sur tous les tissus et organes (sang, foie, système nerveux, rein...).

II-1 CHIMIOThERAPIE :

II-1-1 Généralités :

La chimiothérapie consiste le traitement médicamenteux du cancer . Cette thérapeutique, qui connaît des progrès de plus en plus marqués utilise des substances cytotoxiques. Grâce à elle, des résultats très encourageants ont été déjà obtenus dans le traitement du cancer.

En effets, la chimiothérapie a déjà à son activité des guérisons de malades porteurs de formation tumorales malignes, telles que le chorion carcinome placentaire, la lymphome de Burkitt, ainsi qu'une survie prolongée de patients atteints de maladies de HODGKIN ou porteurs de tumeurs embryonnaires Réinoblastome, tumeurs testiculaires [21].

L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une concentration suffisante de la substance cytotoxique dans la tumeur pendant une durée qui permet une efficacité maximale, c'est à dire la destruction du plus grand nombre possible de cellules tumorales et la sauvegarde du maximum de cellules normales .

La chimiothérapie anticancéreuse a largement participé, ces vingt dernières années à l'amélioration pronostique en cancérologie, contribuant de manière décisive à un gain de 10 % en terme de taux globale de guérison [19] .

Elle est à vrai dire rarement curative par elle même mais, intégrée dans une séquence thérapeutique, peut améliorer les conditions de réalisation d'un traitement locaux régional moins mutilant, voire conservateur, est enfin peut améliorer la durée et la qualité de survie dans des formes étendues ou métastatiques.

Le plus souvent la chimiothérapie anticancéreuse est utilisée en conjonction avec les autres méthodes thérapeutiques : essentiellement la chirurgie et la radiothérapie [10].

a- poly chimiothérapie anticancéreuses :

A quelques très rares exceptions pré (methotrexate et chariocarcinome : cyclophosphamide et lymphome de BURKIT africain) l'emploi d'un seul médicament anticancéreux, malgré l'obtention de regressions tumorales spectaculaires voire complète, ne permet pas d'obtenir de guérisons ou de rémission durable de la tumeur réversible.

L'association de médicament anticancéreux, initialement empirique est guidée surtout par le faible nombre de molécules disponibles, et active sur une tumeur donnée, à permis d'augmenter la fréquence, l'importance et la durée des rémissions.

La conception et la réalisation d'une poly chimiothérapie repose sur un bénéfice en terme d'indice thérapeutique par rapport à la mono chimiothérapie, c'est sur un gain en terme d'efficacité sans majoration rédhibitoire des effets secondaires [10].

b- MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX :

Les substances chimiques ainsi utilisées agissent sur les cellules tumorales de différentes manières :

* soit directement sur l'ADN et l'ARN par les agents alkylants types moutardes azotées.

* soit sur la synthèse de l'ADN, de l'ARN des protéines par les anti-métaboliques type methotrexate .

* soit sur le fuseau cellulaires en bloquant la division de la cellule par des drogues type colchicine.

Les substances chimiques cytotoxiques agissent sur les cellules tumorales en fonction de la phase de cycle cellulaire dans laquelle celle ci se trouvent :

* soit sur les cellules quelque soit leur phase y compris la phase G_0 (drogues cyclo indépendants).

* soit sur la cellule quelque soit leur phase à l'exclusion de la phase G_0 .

* soit sur les cellules situées dans une phase, épargnant des cellules se trouvant dans les autres phases .

c- 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 quatre étapes, auxquelles s'ajoute une cinquième étape située hors du cycle.

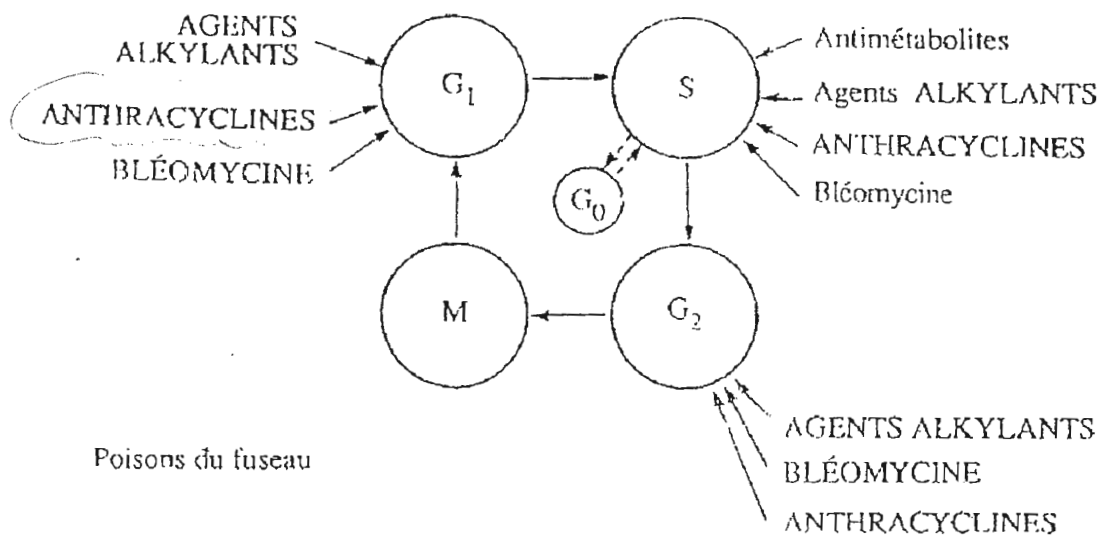


FIGURE 2 : Lieu d'action des anticarcérogènes [31].

Quatrième étape : M

Est représentée par la mitose.

Toutes les cellules d'un organisme ne sont pas en activité en même temps ⇒ un certain nombre reste au repos pendant un temps plus ou moins long ; le terme de 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 « cycles dépendants » car ils agissent exclusivement sur les cellules dans le cycle.

- d'autres sont «phase dépendante » agissent seulement sur les cellules qui se trouvent dans une phase particulière du cycle : G1, G2, S, M.

Exemple d'action sur la phase :

- S pour les anti métabolites
- G2, G1, tres exceptionnellement G0 pour les alkylants
- M pour les poisons du fuseaux .

Conséquences pratiques :

- utilisation de certains intermittents :

La toxicité sur les cellules cancéreuses est liée à la concentration du médicament

Une action maximale sur ces cellules est donc réalisée par de fortes doses de ces produits administrées de façon intermittente.

- associations médicamenteuses :

Un faible nombre de cellules d'une tumeur se trouve ensemble dans le cycle, voire dans la même phase au moment où une concentration efficace du médicament est administrée. Les protocoles thérapeutiques combinent donc des produits phase dépendant à un ou plusieurs produits cycles dépendants permettent ainsi d'atteindre un plus grand nombre de cellules cancéreuses.

Par ailleurs, ces associations essaient de combiner des produits à effets indésirables différents (en particulier sur la moelle osseuse) pour améliorer la tolérance [31].

Les principaux types d'interaction connus et les molécules responsables sont résumés dans la figure 3 :

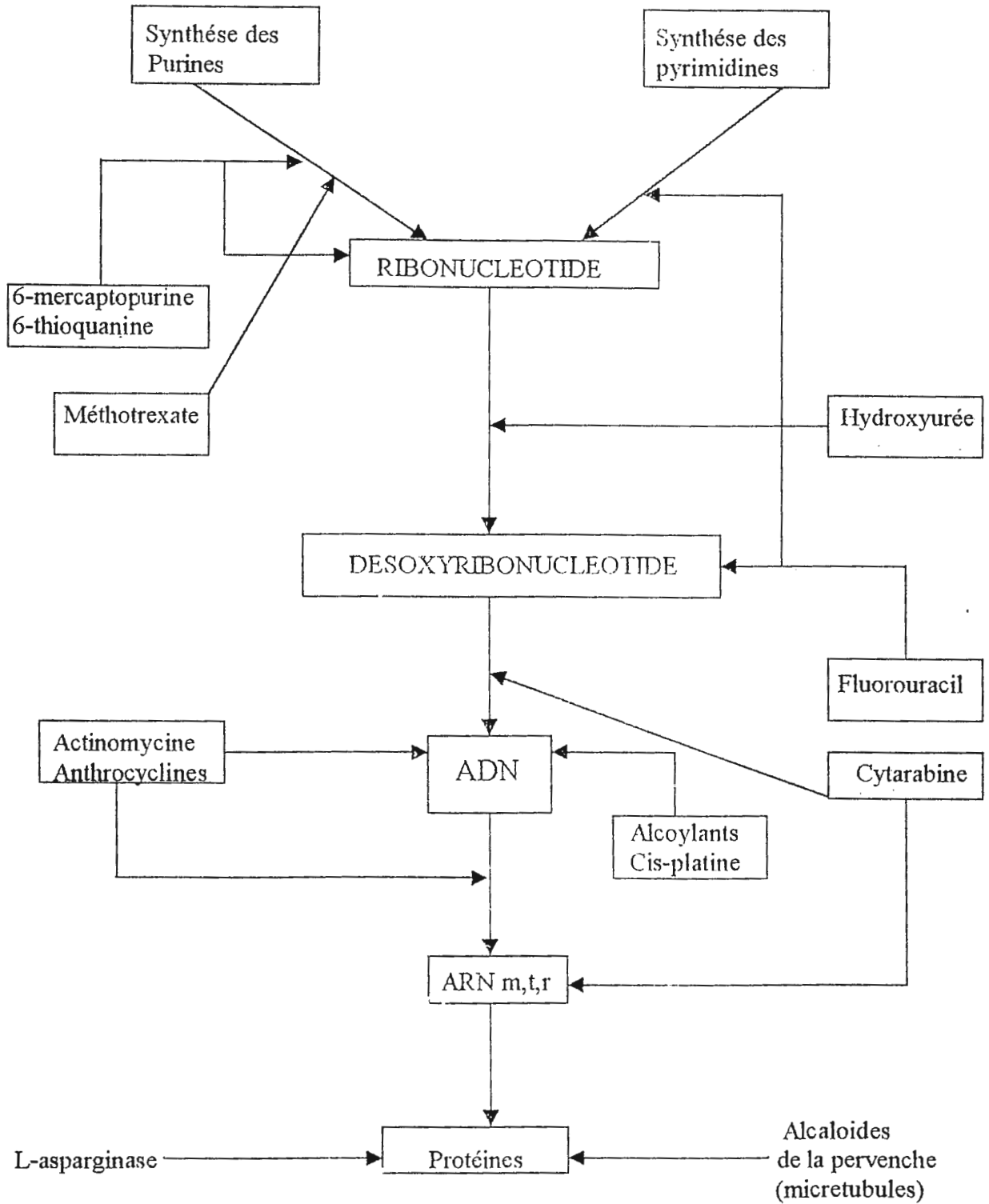


Figure 3 : - site d'action des principaux médicaments anticancéreux [11]



3- CLACIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX :

Le mécanisme d'action est une première manière de classer les médicaments anticancéreux. Ceci est résumé d'une part sur le tableau figurant à la fin, ainsi que sur le schéma du cycle cellulaire qui répartit les cytostatiques en fonction de leur action dans les différentes phases du cycle [30].

FAMILLES	SOUS FAMILLES	EXEMPLES
LES ANTIMETABOLITES	1- analogues des bases puriques	-6mercaptopurine : PURINETOL - pentostatine : NIPENT
	2-ANALOGUES DES BASES PYRIMIDIQUES	-5fluoro-uracile :FLUOROURACILE ROCHE -gemcitabine : GEMZAR
	3-ANALOGUE DE L'ACIDE FOLIQUE	-methotrexate : METHOTREXATE roger bellon -raltitrexed : TOMUDEX
AGENTS ALKILANTS	1-MUOTARDES AZOTEES	-chloramibucile: CHLORAMINOPHENE -chlormethine : CARIOLYSINE -cyclophosphamide: ENDOXAN -ifosfamide : HOLOXAN -melphalan :ALKERAN -pipobroman : VERCYTE.
	2-ETHYLENIMINES ET HEXAMETYLMELANINE	-thiotepa :THIOTEPA roger bellon -altretamine : HEXASTAT.
	3- ALKILSULFONATES	-busulfan : MISULBAN
	4-NITROSO-UREES	-streptozocine : ZANOSAR -fotemustine : MUPHORAM
	5-TRIAZENE ET HYDRAZINE	-dacarbazine : DETICENE -procabazine : NATULAN
	6-MOUTARDS DIVERES	-estramustine : ESTRACYT prednimustine : STEREOCYT
SUBSTANCES NATURELLES	1-ALCALOIDES DE LA PREVENCHE OU "INHIBITEURS DE FUSEAU"	-vinorelbine : NAVELBINE -vindésine : ELDISINE
	2-DERIVES DE LA PODOPHYLLOTOXINE	-etoposide: VEPESIDE; CELLTOP -teniposide : ELDISINE
	3-ANTIBIOTIQUES CANCEROSTATIQUES	-bléomicyne :BLEOMICYNE roger bellon -epirubicyne : FARMORUBECYNE -mithramicyne (plicamycine): MITHRACYNE -mitomicyne : AMRTICYNE -zorubicyne : RUBIDAZONE
	4-GROUPES DES "TAXANES"OU"STABILISANTS DU FUSEAU"	-docetaxol : TAXOTERE -paclitaxel : TAXOL

	5-DERIVEES DE "COMPTHOTECA ACUMINATA" OU "INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES"	-irinotecan : CAMPTO
	6-ENZYMES	-l-asparaginase : KIDROLASE
HORMONES ET ANTIHORMONES	1-OESTEROGENES	-dienesterol: CYCLADIENE -diéthyl stilbo esterol: DISTILBENE
	2-ANTI-OESTEROGENES	Formestane: LANTARON -tamoxifene :KESSAR, LESPORENE ,NOLVADEX
	3-ANDROGENES	-Ethinodiol :LUTOMETRODIOL .fort -noréthisterone:NORFOR, PRIMOLUT.NOR
	4-ANTI-ANDROGENES	-flutamide : EULEXINE -nibutamide : ANANDRON
	5-GESTAGENES	-medroxyprogesterone:DEPOPR-ODASONE , FARLUTAL -megestrol : MEGACE
	6-INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES STEROIDES SURRENAUX	-aminoglutethimide : ORIMETENE
	7-ANALOGUES DE LA GnRH :	-goseréline : ZOLADEX -triptoreline : DECAPEPTYL
AGENTS DIVERSES	1-COMPLEXES DU PLATINE	-cisplatinium : CISPLATYL -carboplatine : PARAPLATINE
	2-UREE SUBSTITUEE	-hydroxycarbamide : HYDREA
	3-ANTRACYCLINES SYNTHETIQUE:	-bisantrene : ZANTRENE -mitoxantrone:NOVANTRONE
	4-DERIVES DE L'AMILO-ACRIDINE	-amsacrine : AMSIDINE
-LES IMMUNO STIMULANTS	1-INTERFERONS	- interféron α 2a : ROFERON-A - interférons α 2b : INTRONA
	2-INTERLEUKINES	-aldeukine : PORLEUKIN(INTE RLEUKIN 2HUMAN,RECOMBI NANT)

Tableau N°1 : Classification des médicaments anticancéreux [13]

II-3 TOXICITE DUE AUX TRAITEMENTS ANTICANCEREUX :

L'index thérapeutique de la majorité des agents anticancéreux reste faible et leur utilisation limitée par les toxicités aiguës et chroniques. Les toxicités aiguës, maintenant mieux comprises, peuvent parfois être efficacement prévenues par des mesures appropriées (toxicité rénale du méthotrexate ou du cisplatine).

Les complications chroniques sont devenues une préoccupation réelle chez les survivants à long terme et les sujets guéris, elles ont suscité une réflexion approfondie sur les conditions de manipulation particulière des médicaments cytotoxiques :

a- TOXICITE AIGUES :

Ces toxicités, en général réversibles, s'observent de quelques heures à quelques jours et durent 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 [10].

b- TOXICITE CHRONIQUE :

Il s'agit de toxicité qui 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.

Le plus souvent, mais non constamment, il existe une relation entre le risque de survenue d'une toxicité chronique et la dose antérieurement administrée du médicament anticancéreux en cause. Ces toxicités chroniques sont très inconstamment et incomplètement réversibles [10].

c- DIAGNOSTIQUE :

Il est confirmé par des prélèvements sanguins montrant une élévation souvent importante des transaminases (enzyme hépatique) preuve de la destruction aiguë et transitoire des cellules du foie ainsi qu'une élévation de la bilirubine conjugués (produit de l'hémoglobine après sa liaison à l'albumine dans le foie) et des phosphatases alcalines, témoin biologique de l'ictère.

On recherche également dans le sang, notamment sur les facteurs de la coagulation sanguin, dans beaucoup sont élaborés par le foie, des signes d'insuffisance hépatocellulaires à fin d'apprécier le retentissement de l'hépatite sur le fonctionnement du foie. L'étude des prélèvements sanguins orientent aussi vers la cause de l'hépatite (présence d'anticorps antiviraux par exemple) [15].

Tableau I :Code toxicologique de l OMS [10]

	0	1	2	3	4	5
Statut	Activité Normal	Symptomes mais ambulatoire	Au lit < 50p.cent du temps	Au lit >50p.cent du temps		Au lit 100p.cent du temps
Hématoglobine						
Hb(g/100)		9,5-10,9	8-9,4	6-7,9		4-5,9
Gb*1000		3-4,5	2-2,9	1-1,9		0,5-0,9
PN*1000		1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9		0,1-0,4
PI*1000		75-99	50-74	25-49		inf.25
Hémostase		Anomalies minimales	Anomalies modérées	Traitement justifié		Anomalies Graves
Digestif						
Nosées et Vomissements		Nausées	vomissements <4 par jour	vomissements incontrolés <1 journée		vomissements incontrolés >1 journée
Diarrhée		<5 selles	+déhydratation	Hémorragies		REA
Constipation		<3jours	>3 jours	Subocclusion		Occlusion
Alopécie		Minime	Etendue	Complète Réversible		perte de tous les poils
Allergie		Erythème	Urticaire	Epydermolyse, Maladie sérique, Bronchospasme spon		Choc anaphylactique, Bronchospasme nécessitant une reanimation
Neurologique Périphérique	N O R M A L	Diminution des réflexes Parasthésies	Réflexes absents Paresthésie sévères Constipation	Abolition définitive des réflexes Douleurs, Subocclusion		Paralyse Troubles végétatives, Occusion
Hépatique						
TGP		1,25-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N		>10 N
TGO		—	—	—		—
Phosphatases alcalines		—	—	—		—
Bilirubine totale		—	—	—		—
Bilirubine Non conjuguée		—	—	—		—
Insuffisance hépatique				précoma		coma régressif
Cardiaque		Anom.ECG mineures poul<110	Arythmie sinusal poul>100 ne nécessitant pas	Extrasystole, onfrano dale nécessitant un traitement :péricardite,troubles Vasculaires		Tachycardie ventriculaire,collapsus, pericardite
(Les signes en rapports avec l'atteinte septique seront codés sous infection)						
Infection		FUO	Foyer de mineurs	Sepsis		Sepsis
Bacteriennes		lésion	Foyer mineurs	Foyers curable		Foyer vital
Fungiques		FUO isolé	idem	idem		idem
Parasitaires		asympto.	Idem	idem		idem
Fièvre		< 38°c	38-40°	>40°c		40° c +choc
Rénal		Diminution transitoire	Nécessitant des diurétiques	Nécessitant des diurétiques à forte doses		Nécessitant la dialyse
Diurèse		115-180	181-354	355-530		531-800
Créatinine						

II- 5 - L'hépatotoxicité des médicaments anticancéreux :

5-1- Rappel histologique du foie :

Le foie est le plus gros organe interne chez les vertèbres pèsent environ 1,5kg chez l'homme de 10 à 15gr chez le rat, de couleur rouge sombre, il est situé dans le quart supérieur droit de l'abdomen [24].

Il peut être schématisé comme un ensemble continue de cellules homogènes (hépatocytes), accolées les une au autres en ménageant entre elle un réseau de canalicules biliaires, en contact avec un réseau de cellules endothéliales capillaires (en réseau continue), donc en contact direct avec le plasma circulant [25].

Il est formé de deux lobes anatomiques droit et gauche séparés par l'insertion du ligament falciforme, en outre, sur la face postéro- inférieur du lobe droit on reconnaît en avant, le lobe carré, et en arrière le lobe codet ou lobe de spigel [3].

La glande hépatique comporte au moins six types cellulaires qui coopèrent : les hépatocytes, les cellules endothéliales, les cellules de kupffer, les lipocytes et les pits-cells [9].

Les cellules du foie actives s'appellent : les hépatocytes [5].

Cellules polydermiques de 25 à 30µm de diamètre, chaque cellule délimitée par une membrane cellulaire qui présente d'abondantes micro villosités, d'une part à son pôle vasculaire et d'autre part à bon pôle biliaire, le cytoplasme contient différentes organites : les mitochondries, l'appareil de golgie, des lysosomes, des ribosomes libres, de glycogène [1].

Les hépatocytes sont spécialisés dans la gestion des substances de base que l'organisme requiert, les protéines, les hydrates de carbone et les graisses [5].

II.4.2- Principaux lésions hépatiques :

Le foie est une cible fréquente des toxiques pour plusieurs raisons, d'abord la plus part des toxiques pénètrent dans l'organisme par le tube digestive, et après l'absorption sont transportés par la veine porte vers le foie. Cependant, la toxicité peut s'exercer sur différents organites des cellules hépatiques, conduisant vers divers effets toxiques [9].

Et voici quelques exemples des principales lésions hépatiques :

1- Stéatoses :

Les stéatoses sont des accumulations de graisses à l'intérieur de cellules qui, à l'état normal, n'en contiennent que de très faibles traces. Le foie joue un rôle majeur dans leur métabolisme, et le siège le plus habituel de cette surcharge [17].

2- Les cirrhoses :

Maladies du foie provoquées par une altération de ses cellules. Elle se traduit par une sclérose du tissu hépatique, par le développement dans le foie d'un réseau de cicatrices fibreuses et par une régénération pathologique des cellules, qui forme des îlots de régénération, îlots de cellules viables séparées par du tissu cicatriciel [14].

3- Cancérogenèse :

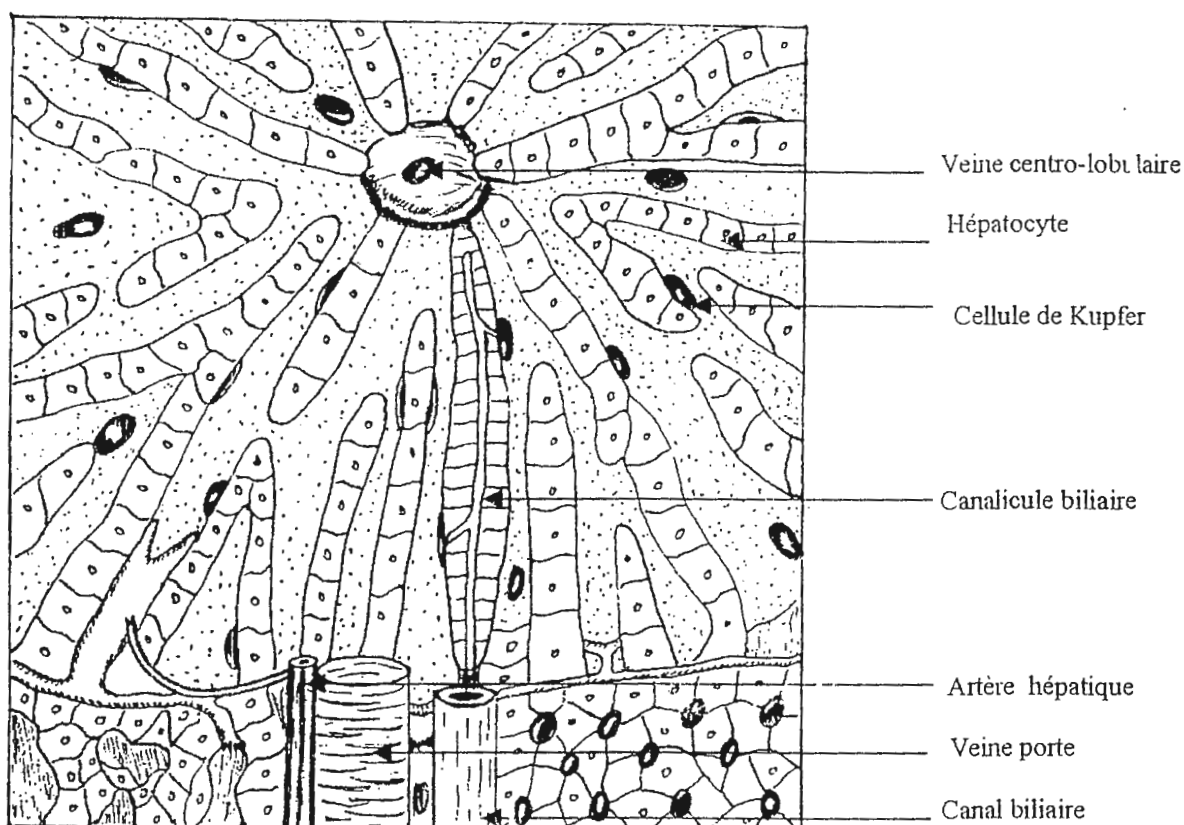
Le carcinome hépatocellulaire et le cholangio-carcinome sont les formes les plus courantes de tumeurs primaires malignes du foie [9].

4- Choléstase :

C'est une stagnation de la bile dans les voies biliaires situées à l'intérieur du foie. Elle est due à une obstruction de ces voies ou à une diminution de la sécrétion de la bile par atteinte des cellules du foie [14].

5- Nécrose hépatique :

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, la nécrose peut être focal (centraux lobulaire-médiane ou périphérique) ou généralisé; c'est la plus part du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) [9].



Figure^o (4) : Structure schématique du foie montrant la relation entre cellules parenchymateuses, système vasculaire et canicules biliaires (d'après Klaussen et Watkins).

6- Atteinte hépatique mixte :

Les atteintes mixtes associent les manifestations des atteintes cytolytiques et cholestatiques .

L'atteinte hépatique cytolytique consiste a une lésion du tissu cellulaire hépatique, associant de la nécrose hépatocytaire intra lobulaire à un infiltrat inflammatoire lobulaire ou portal d'intensité variée [12].

les hépatites cholestatiques, cytolytiques et mixtes sont les trois formes cliniques d'hépatite médicamenteuses [1].

II.4.3 - Les substances hépatotoxiques :

Le terme d'hépatite est utilisé pour désigner toute inflammation du foie, l'hépatite est généralement causée par une infection virale mais elle peut également être due à des agents ou à des poisons chimiques, à des médicaments, à des bactéries ou toxines bactériennes [24].

a- Hépatites toxiques :

Quatre groupes principaux de substances peuvent déterminer une hépatite toxique : les toxines phalloïdiennes, le phosphore blanc, les hydrocarbures, et le paracétamol. Ces hépatites toxiques sont toutes des hépatites cytolytiques. Elles peuvent entraîner la mort par l'insuffisance hépatocellulaire grave [1].

b- Hépatite médicamenteuse :

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme de la plus part des médicaments. Le médicament généralement liposoluble, est transformé par oxydation et/ou conjugaison au niveau de réticulum endoplasmique des hépatocytes en un métabolite hydrosoluble éliminés dans la bile ou beaucoup plus souvent dans les urines.

Le métabolite semble qu'un assez grand nombre d'hépatites médicamenteuses soit la conséquence de la formation d'une quantité excessive de ces métabolites.

On classe les hépatites aiguës médicamenteuses en deux groupes :

Le premier groupe est représenté par les hépatites prévisibles ou encore par toxicité vraie, il existe une relation entre la dose et la toxicité: l'hépatite est reproductible chez l'animal.

Le deuxième groupe est représenté par les hépatites imprévisibles ou par idiosyncrasies, il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet [1].

Exemples des médicaments :

Médicaments	Effets indésirables
* Halothane ou ces dérivés	- Hépatite cytolytique
* Phényl-indane-dione Hépatite mixte	- Hépatite cholestatique ou
* Sulfamides (hypoglycémiantes)	- quelques cas d'hépatite mixte accompagner quelque fois d'hypersensibilité
* Phénothiazines (chlorpromazine)	- Hépatite cholestatique avec manifestation d'hypersensibilité
* Isoniazide	- Augmentation des transaminases chez 10% des sujets traités, et une hépatite cytolytique chez 0.1%
* Stéroïdes (alkyles en C17)	- A forte dose, prolongés, déterminent chez presque toutes les traités une cholestase

Tableau N° 3 : Exemple des substances hépatotoxiques [1]

c- Hépatites alcooliques :

L'alcool éthylique entraîne trois types de lésions hépatiques : l'hépatite, la stéatose, la cirrhose. Ces trois lésions sont souvent associées [1].

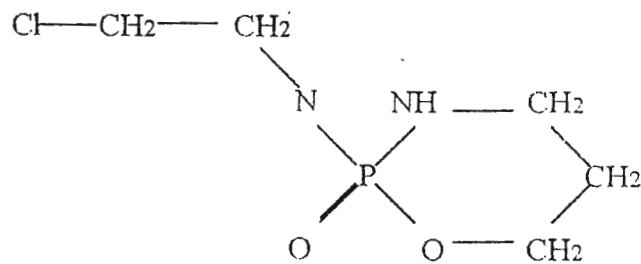
II.4.4- L'hépatotoxicité des alkylants : (nitroso urées, cyclophosphamide)

Plusieurs médicaments anticancéreux sont connus pour leur toxicité hépatique. En effet, plusieurs cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez l'homme et chez l'animal après traitement par les nitroso urées. Le CCNV ou le BCNV sont responsables de pericholangite et de cholestase intra hépatique graves, (Lahouel. M., 1985). Cette anomalie est généralement responsable d'empêchement de l'écoulement biliaire reflétée par une augmentation de la bilirubine conjuguée.

La toxicité hépatique par les anticancéreux (nitroso urées et alkylants) est dose et temps dépendante. Il existe également pour les nitroso urées des doses seuils au delà desquelles les lésions hépatiques semblent irréversibles (Lahouel. M., 1985).

Les cyclophosphamides sont également des moutardes à l'azote; le plus connue est le **cyclophosphamide** (Endoxan) qui n'est actif qu'une fois transformé en aldophosphamide par le foie. L'aldophosphamide est inactivé par des enzymes endocellulaires en carboxyphosphamide ou en cétophosphamide .

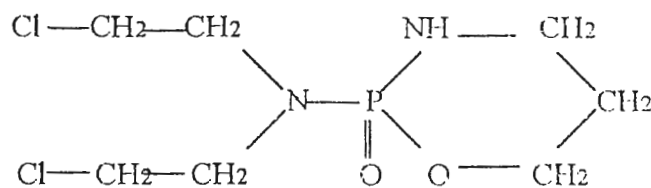
Le cyclophosphamide est administré par voie orale ou par voie intraveineuse en perfusion . Il provoque la chute des cheveux [6]



Cyclophosphamide (Endoxan)

Formule moléculaire : C₇H₁₁Cl₂N₂O₂P

Poids moléculaire : 261,08 [23]



Cyclophosphamide (Endoxan)

C₇H₁₁Cl₂N₂O₂P, H₂O = 279,1[8]

Figure n° (5) : Structure du cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS [6].

Le cyclophosphamide possède plusieurs effets indésirables on note :

nausées - vomissements - mucite - diarrhée oligo ou aménorrhée - azoospermie
cystite hémorragique - insuffisance rénale- leucopénie - thrombopénie - anémie-
hyperuricémie - hyponatrémie - rétention hydrosodée - alopecie - fibrose pulmonaire -
insuffisance cardiaque - secondes tumeurs.[30]

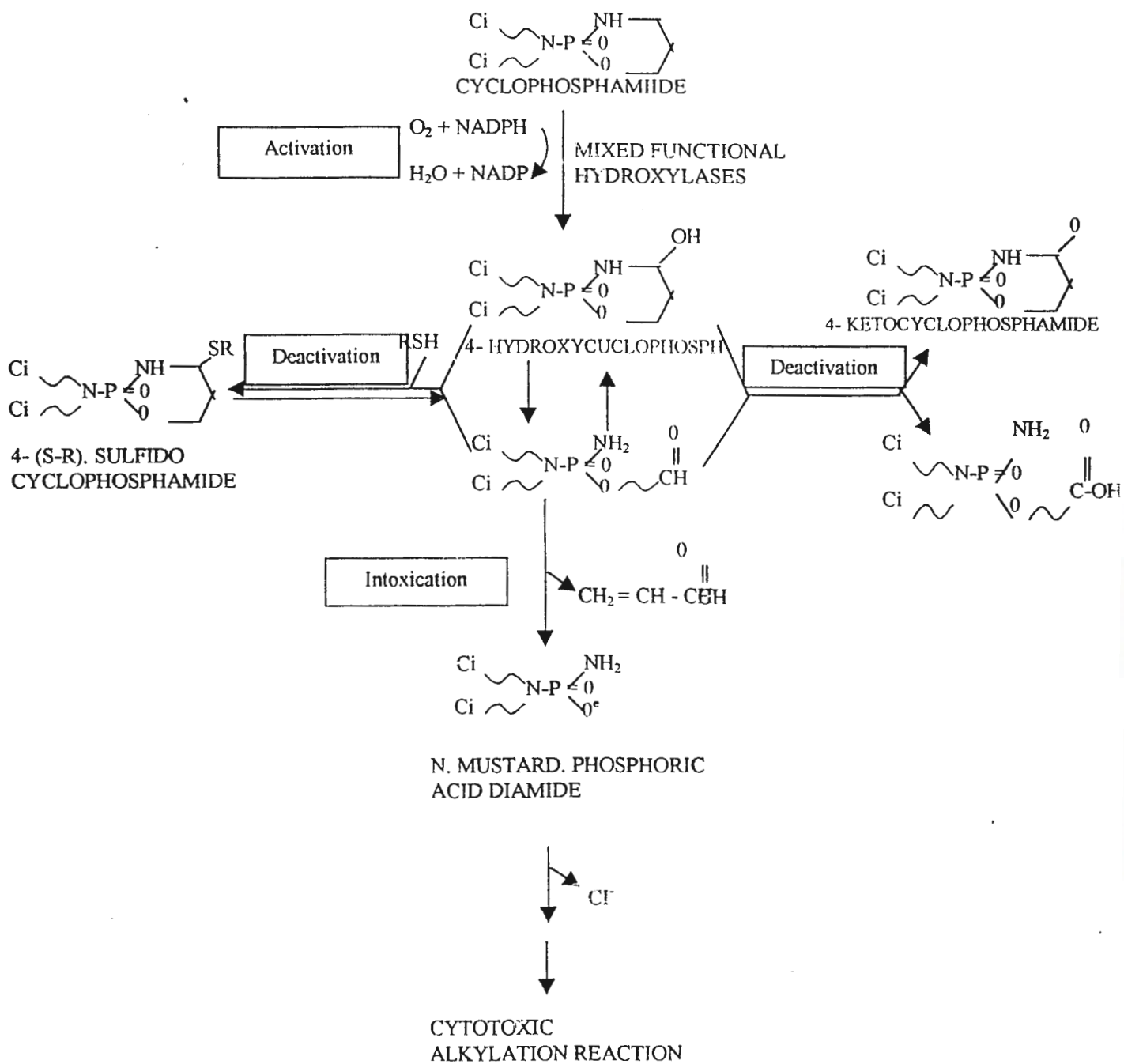


Figure n° (6) : Activation & désactivation du cyclophosphamide

II.4.5- Les flavonoides :

a- Origine :

Les progrès de la botanique ont permis de proposer de nouvelles classifications dans lesquelles apparaissent la classe des flavonoides. Riches de plus de 800 plantes ou substances active peu absorbées par le tube digestif ou peu actif biologiquement.

On trouve les flavonoides dans les agrumes qui appartiennent à la classe des aurantiacées, mais également dans les rotacées (rue, tomate, sarrasin), les oléacées (cyprès, frêne) et les conifères .

Les plus connus sont les citro flavonoides, ils se trouvent dans les écorces d'agrumes :: oranges, citrons ou pamplemousse .

C'est la couche externe des écorces d'oranges, le flavedo, qui a prêté son nom aux flavonoides .

C'est différentes plantes, aurantacées et oléacées contiennent à des degrés divers les substances utilisées comme principe actif : la diosmine, la rutine et l'hésperidine [26].

b- Historique :

Depuis les premiers produits apparus sur le marché dans les années 30, on peu considérer qu'il y a en schématique 7 grandes vagues :

1^{ère} vague : Avant guerre précurseurs :

utilisant des plantes connues de longue date tels : la vigne rouge, le marron d'Inde ou l'hamamélis, les premiers produits affichaient sur leur publicité le concept de stimulant circulatoire. Parmi lesquels il faut citer : Vitamine PP, Jouvence de l'Ablé ...

La 2^{ème} vague exprime aux années 50, dont on trouve en tête de file de cyclo3 associant ruxus (petit houx) hespiridine et vitamine C.

Après, et juste aux années 60, existe une 3^{ème} vague et correspond à une évolution vers un phlébotoniques scientifique.

Le chef de file de cette tendance est le DAFLON dont la 1^{er} AMM remonté à 1969.

La quatrième vague correspond aux années 70, où de nombreux produits phlébotoniques sont apparus utilisant les principes actifs identiques (Diosmine) ou (Rutine).

Mais les années 80, où, la 5^{ème} vague présente des formes de forte doses contenant 2 à 3 fois plus de principe actif comme : DAFLON500, le cyclo3 fort, Ginkor fort...

La 6^{ème} et 7^{ème} vague correspond à ces vingt dernières années, et qui représente la confirmation de l'activité des médicaments synthétisés, les années recédantes [26].

a- Structure :

Les flavonoides possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone constituer de deux cycles en 6C (A et B) reliaer par une chaîne en C3 [29]

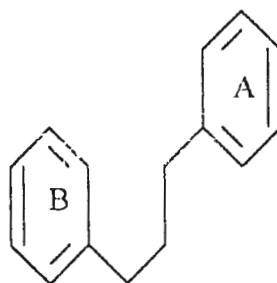


Figure n° (7) : Squelette de base des flavonoides [29].

La biosynthèse des flavonoides se fait à partir d'un précurseur commun, la 4, 2',4',6' Tétrahydroxychalcone. par l'action d'enzyme, cette chalcone de couleur jaune, est métabolisée en différentes classes de flavonoides : Flavonone, aurone (jaune), flavononol, flavone, Anthocyanidine, (rouge bleu), flavonol (jaune), cathéine ...

Les composés de chaque sous classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les deux cycles aromatiques A et B et la chaîne en C3 intermédiaire [29].

II.4.5.1- Rôle dans l'activité antitoxique :

La principale propriété des flavonoides est leur capacité anti oxydante. Cette faculté leur permet de capter les radicaux libres, notamment l'ion super oxyde « effet scavanger ».

Au niveau vasculaire, les flavonoides diminuent la perméabilité des capillaires, soit direct par fixation sur le collagène de la membrane basale pour assurer une meilleur stabilité, cette action est réalisée avec la participation de vitamine C et vitamine P.

Soit, indirectement par la captation des radicaux libres qui entraîne une diminution du chimiotactisme des leucocytes et une des élastases ainsi libérées [26].

Les bien faits pour notre santé des flavonoides semble être étroitement liés à leur exceptionnelle capacité à piéger et à neutraliser les radicaux libres, et donc submerger les défenses naturelles de l'organisme [27].

Mode d'action des flavonoides :

Les flavonoides ont une structure qui leur permet de piéger les radicaux libres en les neutralisant par fixation de deux atomes d'hydrogènes fournis par deux fonction phénol .

Parmi les flavonoides, il à été montré que les flavonols montrent une forte analogie structurale avec l'acide ascorbique (vitamine C).

En appliquant au flavonol A le mode d'action des radicaux observé pour la vitamine C, il à été constaté qu'une molécule de flavonol est capable de neutraliser deux radicaux libres R_0 (qui donneront de suite de molécules inactives R_H) en conduisant à la tricétone C (fig.7), molécule également neutre et sans électrons célibataires.

Bien que les deux radicaux libres R_0 créent sur la molécule du flavonol B deux radicaux oxygénés intermédiaires, la structure particulière des flavonols polyhydroxylés permet une neutralisation interne de ce biradical, pour conduire à la forme C (fig.7).

Si la forme C rencontre dans la cellule vivante, des dérivés réducteurs biologiques, elle peut être réduite et régénérer le flavonol B. Qui peut à nouveau piéger et neutraliser deux autres radicaux libres R_0 [27].

Il semble que la capacité anti oxydante d'un flavonoïde dépende de son affinité pour les radicaux et donc de sa structure [24].

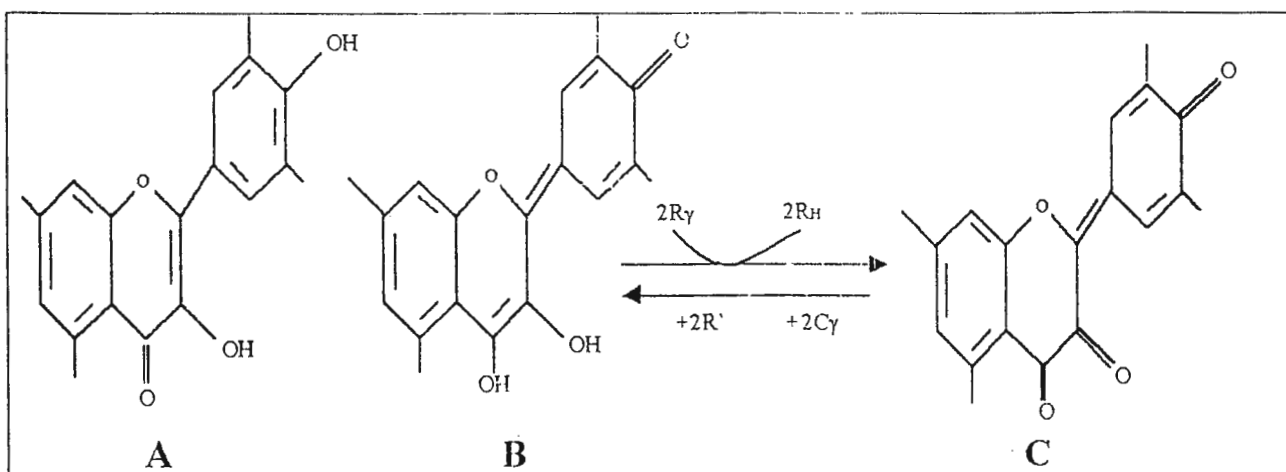


Figure n°(8) : Mode d'action des flavonol (A et B) [27].

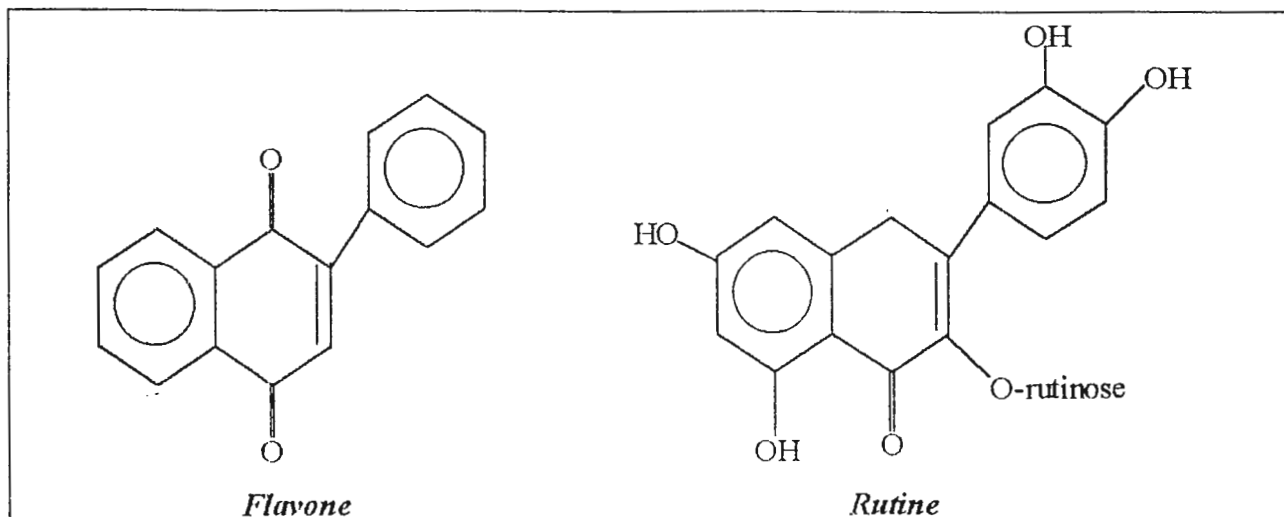


Figure n°(9) : (Structure commune à tous les flavonoïdes) [11]

Présentations :

- dans CIRCULARINE ;
- dans DAFLON 375 et 500mg ;
- dans FRAGIPREL ;
- dans SOLURITINE- PAPAVERINE F retard ;
- DIFRAREL ;
- RELVENE ;[11]

Nous avons utilisé dans notre travail le Daflon 500mg (fraction flavonoïque purifiée micronisée) qui est présenté comme suit :

- Comprimé enrobé (saumon) : Boîte de 30.
- Modèle hospitalier : Boîte de 100 comprimés sous plaquette thermoformée unidose.

Ce médicament est indiqué dans les cas suivants :

-Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).

- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Il a comme effets indésirables :

Quelques cas de troubles digestifs banals et de troubles neurovégétatifs ont été décrits, n'obligeant jamais à l'arrêt du traitement.

Pharmacocinétique :

Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 :

- l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14 % de la quantité administrée ;

- la demi-vie d'élimination est de 11 heures ;

- le produit est fortement métabolisé, ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines.

AMM 328 660.0 (1986, révisée en 1995) 30 comprimés.

558 335.4 (1994, révisée en 1995) 100 comprimés [28] .

III. 1-Matériels :

III.1.1- Entretien des animaux :

Les expériences sont réalisées sur des rats (femelles) de souches ALBINOS (de l'institut Pasteur d'Alger). Avant et après le traitement, les animaux sont élevés dans des cages en plastique.

L'alimentation se compose de croquettes et d'eau: l'animalerie est soumise à une photopériode de 12/24 heures à peu près, et maintenue à une température ambiante 20-25°C.

III.1.2- Traitement des animaux :

12 rats sont utilisés pour l'étude, et sont repartis en 3 lots, 2 lots de 5 rats chacun, et le 3^{ème} contient 2 rats comme témoins.

* 1^{er} lot : les deux témoins reçoivent de l'eau distillée.

* 2^{ème} lot : les 5 rats reçoivent dans les mêmes conditions, seulement le cyclophosphamide (80mg/kg pendant la première cure et 106mg/kg pendant la deuxième cure 15 jours après la 1^{ère})

*3^{ème} lot : les rats reçoivent les:

1- flavonoïdes (Daflon) : 100mg/kg pendant 7 jours (pré-traitement) et même dose à la 1^{ère} cure ; 200mg/kg pendant la deuxième cure.

2- le cyclophosphamide (Endoxan) : aux mêmes posologies :

l'Endoxan est administré au 1^{er} jour (après pré traitement par les flavonoïdes pendant 7 jours) et au 21^{ème} jour.

Les trois lots ont servi pour les expériences des études de :

- Toxicité aiguë.
- Toxicité chronique.
- Etude histologique.

Voies d'administration des médicaments :

Le Daflon (500mg-comprimé) est dissous dans l'eau distillée, puis administré par gavage gastrique, en utilisant des seringues munies d'un cathéter en plastique (cathéter intranule).

Le cyclophosphamide (Endoxan 500mg injectable) est administré par voie intraveineuse, exactement dans la veine latéral de la queue du rat, sans anesthésie.[2]

III.1.3- Réactifs utilisés :

Les dosages biochimiques et enzymatiques : TGP, PAL, BILIRUBINE, GLYCEMIE et PROTEINES TOTALES ... ont été effectués en utilisant le kit RANDOX et BIOMAGHREB.

III.1.4- Prélèvement des échantillons :

a- prélèvements sanguins :

Le sang est prélevé sur tubes secs à l'aide d'un cathéter hémotube (tubes pour hématocrites). Le bout est introduit délicatement au niveau rétro orbitaire dans le sinus carvencieux riche en sang; le sang monte alors par capillarité [2].

Le sang est centrifugé à 3500 tours/min pendant 10min. les sérums obtenus sont utilisés immédiatement ou congelés (-18°C).

b- prélèvement pour histologie :

Après 5 jours de la dernière administration du cyclophosphamide, un rat de chaque lot est sacrifié sous anesthésie au formol.

Au moment du sacrifice, une tranche de foie est rincée et fixée immédiatement dans une solution de Bouin (formol, acide picrique, acide acétique) en vue de l'étude histologique.

III.2- Méthodes :**III.2 1- Etude toxicologique :**

La toxicité s'intéresse aux lésions morphologiques et fonctionnelles produites par des substances chimiques ou non dans les organismes vivants.

III 2.1.1- Protocole de travail :

Notre travail est divisé en deux temps :

Le premier temps : correspond à l'étude de l'effet d'une dose de 80mg/kg d'Endoxan et 100mg/kg de Daflon.

Le deuxième : les animaux reçoivent une deuxième cure correspond à 106mg/kg d'Endoxan et 200mg/kg du Daflon.

a- Préparation des médicaments :**1^{ère} cure :**

* préparation du Daflon : nous avons étudié la posologie de 100mg/kg.

$$\begin{array}{l} 100\text{mg} \longrightarrow 1\text{kg} \\ x \text{ mg} \longrightarrow 0.2\text{kg} \end{array}$$

$$\text{donc } \boxed{x=20\text{mg/kg}}$$



Un rat de 0.2kg, reçoit 20mg de Daflon

$$\begin{array}{l} \text{Le volume à administrer est : } 500\text{mg} \longrightarrow 25\text{ml} \\ 20\text{mg} \longrightarrow x' \end{array}$$

$$\boxed{x' = 1\text{ml/rats}}$$

* Préparation du cyclophosphamide : nous avons étudié la dose de 80mg/kg de cyclophosphamide (Endoxan)

$$\begin{array}{l} 80\text{mg} \longrightarrow 1\text{kg} \\ y \text{ mg} \longrightarrow 0.2\text{kg} \end{array}$$

$$\boxed{y=16\text{mg/rats}}$$

Le volume administrer est de 0.2ml/rat, donc la préparation du médicament est :

$$\begin{array}{l} 16 \text{ mg} \longrightarrow 0.2\text{ml} \\ 500\text{mg} \longrightarrow y' \text{ ml} \end{array}$$

$$y' = 6.25\text{ml}$$

500mg du médicament (poudre) dissous dans 6.25ml d'eau distillée.

b- Posologie :

Les rats du deuxième lot reçoivent l'Endoxan juste au 7^{ème} jour à un volume de 0.2ml dosé à 16mg/kg (80mg/kg).

Les animaux du 3^{ème} lot reçoivent le Daflon préalablement et quotidiennement pendant 7 jours à un volume de 1ml dosé à 20mg/kg. au bout du 7^{ème} jour les animaux reçoivent les mêmes volumes et mêmes posologies de cyclophosphamide que ceux du 2^{ème} lot.

2^{ème} cure :

Nous avons augmenté les posologies aussi bien du Daflon que du cyclophosphamide. C'est à dire, l'étude de la dose de 106mg/kg d'Endoxan et 200mg/kg du Daflon en suivant le même protocole appliqué pour la 1^{ère} cure.

III.2.1.2- Toxicité aiguë :

Cette toxicité en général réversible s'observe de quelques heures à quelques jours et dure de quelques heures à 4 – 8 semaines après l'administration d'un médicament anticancéreux chez l'homme .

Après 3 jours de l'administration d'Endoxan, nous avons effectué un prélèvement sanguin et correspond à l'étude de la toxicité aiguë chez l'animal.

III.2.1.3- Toxicité chronique :

Cette toxicité ne se manifeste qu'après plusieurs administrations d'un ou le plus souvent de plusieurs médicaments anticancéreux.

Notre étude de toxicité chronique s'effectue après le 7^{ème} jour de l'administration de l'Endoxan (cyclophosphamide).

7 jours et 14 jours après l'administration du cyclophosphamide 80mg/kg, nous avons effectué des prélèvements sanguins qui correspondent à la toxicité chronique de la 1^{ère} cure.

Dans la 2^{ème} cure, les prélèvements sont effectués après 7, 14, 21 jours de l'administration du cyclophosphamide 106mg/kg.

III.2.2- Dosages enzymatiques et biochimiques :

a- Dosage des Transaminases :

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent le transfert de radicaux NH_2 sur un acide cétonique. Il existe deux types de transaminases :

Transaminases glutamopyruvate (TGP) ou alcaline amino Transférase (ALAT)

Transaminases oxaloacetate (TGO) ou aspartate amino Transférase (ASAT).

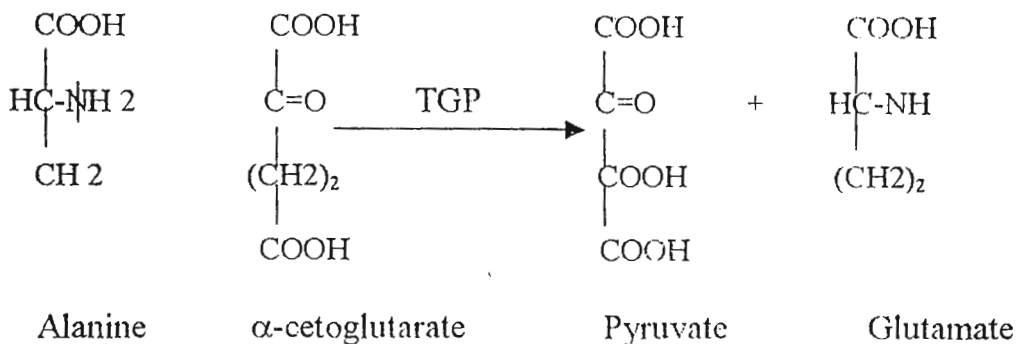
*TGP :

Cette enzyme est localisée en particulier dans le foie mais aussi dans le rein et d'autres organes. Elle catalyse le transfert réversible du groupement amine de l'alanine sur le 2-oxaloglutarate avec formation du pyruvate et du glutamate.

Dans certains cas pathologiques, surtout la cytololyse du foie, on les rencontre en quantités importantes dans le sang.

Principe :

L'alanine aminotransférase est déterminée en suivant, la concentration de pyruvate hydrazone formé à partir de 2,4 dinitro-phenyl hydrazine :



Mode opératoire :

Le dosage est effectué selon un protocole contre un blanc réactif : nous introduisons dans des tubes à essais :

	B Blanc réactif (ml)	Echantillon (ml)
R1	0.250	0.250
Echantillon	—	0.050
Eau distillée	0.050	—

Après mélange, et incubation de 30min exactement à 37°C

R2	0.250ml	0.250ml
----	---------	---------

Après le mélange, on attend exactement 20min à 20–25°C

Hydroxyde de Sodium (NaOH:0.4N)	2.5ml	2.5ml
------------------------------------	-------	-------

On mélange et on lit l'absorbance de l'échantillon contre le blanc réactif après 5 minutes. Le zéro du spectrophotomètre est ajusté avec le blanc réactif.

Calcul :

Absorbance	U/I	Absorbance	U/I
0.025	4	0.275	48
0.050	8	0.300	52
0.075	12	0.325	57
0.100	17	0.350	62
0.125	21	0.375	67
0.150	25	0.400	72
0.175	29	0.425	77
0.200	34	0.450	83
0.225	39	0.475	88
0.250	43	0.500	94

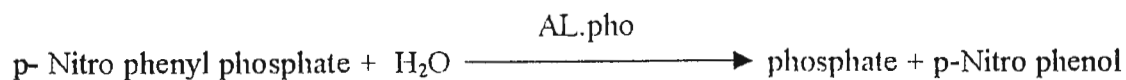
b- Dosages des phosphatases alcalines :

Il s'agit d'un groupe d'enzymes qui hydrolyse les esters de l'acide phosphorique en milieux alcalin.

On peut observer une élévation modérée des phosphatase alcalines au cours des hépatites et des cirrhoses.

- Principe :

Le substrat p- Nitro phenylphosphate est hydrolysé par l'alcaline phosphatase à simple forme en présence d'ions de magnesium, à la forme p-Nitro phénol.

Mode opératoire :Préparation de réactif :

On ajoute à la poudre de R₂ 10ml de R₁ et 10µl de R₃ et on mélange, et incubé à 37°C, un (1) ml de réactif, et ajoutons 20µl du sérum en lisant la concentration directement.

c- Dosage de la bilirubine totale :

La bilirubine est formée à partir d'hémoglobine dans la rate, le foie et la moelle osseuse. La conjugaison avec l'acide glucuronique rend la bilirubine soluble.

Des taux élevés de la bilirubine non conjugués (total) peuvent résulter d'une augmentation du catabolisme de l'hémoglobine ou d'un déficit du métabolisme hépatique de l'hémoglobine.

Principe :

La bilirubine total est déterminée en présence de caféine qui libère la bilirubine liée à la sérum albumine par une réaction de diazotation avec l'acide sulfanilique:

Mode opératoire :

Dans la cuve sont introduits :

	Blanc échantillon (ml)	Echantillon (ml)
R ₁	0.1	0.1
R ₂	—	0.025
R ₃	0.5	0.5
Echantillon	0.1	0.1

Mélange et repos de 10min à 20–25°C, puis on ajoute :

R ₄	0.5ml	0.5ml
----------------	-------	-------

Après mélange et repos de 5–30min à 20–25°C, on lit la densité optique (D.o) de l'échantillon contre le blanc échantillon.

Calcul :

La bilirubine total s'exprime en $\mu\text{mol/l}$, on obtient la concentration par multiplication de la D.o obtenu fois 185.

$$D.o \times 158 = \text{bilirubine total}(\mu\text{mol/l})$$

d- Dosage des protéines totales :

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

Principe :

Les protéines forment avec les ions cuivriques Cu^{++} en milieu alcalin, un complexe bleu-violet. Le protocole du dosage est le suivant :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Standard	—	50ml	—
Echantillon	—	—	50ml
Réactif du travail	2500ml	2500ml	2500ml

Le contenu des tubes est mélangé puis incubé pendant 30min à 20-25°C et les concentrations de l'étalon et de l'échantillon sont mesurés contre le blanc à l'aide du spectrophotomètre à une longueur d'onde de 546nm. La concentration est exprimée en g/l et calculée comme suit :

$$\text{Protéines totales} = \frac{\text{D.o. échantillon}}{\text{D.o. standard}} \times \eta$$

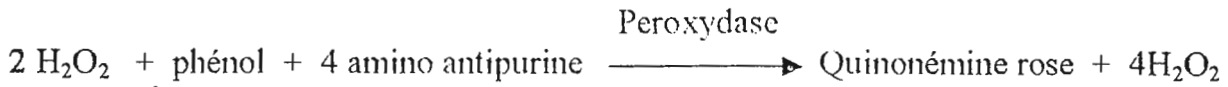
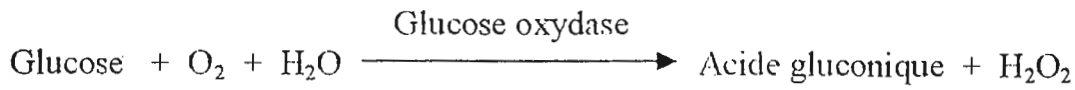
$$\eta = 60 \text{ g/l.}$$

e- Dosage du glucose :

Le glucose a été dosé sur sérum par une méthode enzymatique (à la glucose oxydase). Ce dosage a été réalisé au laboratoire de biochimie au niveau de l'hôpital de Jijel.

Principe :

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



Le réactif du travail est préparé par dissolution du lyophilisat R₂ dans le tampon R₁ et protégé de la lumière. Il est stable 4 mois à 2°-8°C. le protocole du dosage est le suivant :

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	—	10ml	—
Echantillon	—	—	10ml
Réactif du travail	1ml	1ml	1ml

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

La glycémie est exprimée en g/l et calculée selon la formule suivante :

$$\text{Glycémie} = \frac{\text{D.o. échantillon}}{\text{D.o. standard}} \times \eta$$

$$\eta = 100 \Rightarrow [] \text{ mg/dl .}$$

$$\eta = 10 \Rightarrow [] \text{ g/l .}$$

III.2.3- Etude histologique :

Elle revêt un intérêt particulier puis qu'elle permet de mettre en évidence des modifications tissulaires et cellulaires non décelables sur le plant biochimique et enzymatique.

Aussi, des fragments de tissus hépatiques de rats traités par le Daflon et l'Endoxan, sont fixés dans le Bouin puis colorés et observés au microscope optique.

Préparation de blocs de paraffine :

Les fragments sont traités par de l'alcool 70, 80, 90 et 100 puis par le xylène (2 bains de 1h 30 chacun). Après passage dans 2 bains de paraffine fondue, les fragments de foie sont placés dans un moule (barres de Leu kart) et recouverts de paraffine à la température du laboratoire.

b- Coupes et colorations:

Réalisées gracieusement au service d'anatomie pathologique de l'hôpital de Jijel par le Dr. Hamel.

Des coupes de 3 μ m réalisées à l'aide d'un microtome sont colorées à l'hémalum – éosine et observées au microscope optique (olympus)

III.3.-Evaluation statistique :

Les résultats numériques et graphiques sont présentés sous forme de moyenne \bar{X} \pm écart type (s).

Pour la comparaison des moyennes nous avons utilisé le teste de Student.

On doit calculer la valeur de t qui est donnée par la formule suivante :

$$t = \frac{\overline{X_A} - \overline{X_B}}{\sqrt{\frac{S^2}{N_A} + \frac{S^2}{N_B}}}$$

$\overline{X_A} - \overline{X_B}$: signifie la valeur absolue de la différence

$\overline{X_A} - \overline{X_B}$: ($\overline{X_A}$: la moyenne pour un paramètre A, $\overline{X_B}$ pour un autre B)

$$S^2 = \frac{S^2.A.(N_A - 1) + S^2.B.(N_B - 1)}{(N_A - 1) + (N_B - 1)}$$

N : le nombre de mesure

Après le calcul de t, on cherche dans la table de t la valeur correspondante au degrés de liberté qui est égale à $N_A + N_B - 2$. La valeur trouvée par le calcul de t peut affirmer que les populations diffèrent avec un risque d'erreur φ tel que :

$\varphi > 0,05$ = la différence n'est pas significatif.

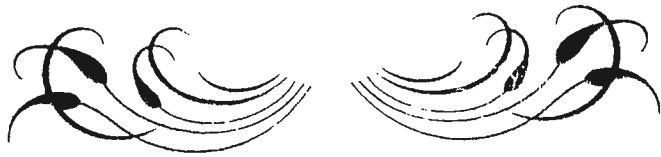
$0,05 > \varphi > 0,01$ = la différence est significatif

$0,01 > \varphi > 0,001$ = la différence est hautement significatif

$\varphi < 0,001$ = la différence est très hautement significatif

Chapitre IV

Résultats



Résultats

Notre étude, de l'effet préventif des flavonoides sur la toxicité hépatique du cyclophosphamide à différentes doses (2 cures de 80mg/kg et 106mg/kg espacées de 21 jours), comporte une analyse biochimique et enzymatique ainsi qu'une évaluation histologique. En plus du délai de 3 jours (réalisé pour étudier la toxicité aiguë), les doses ont été effectuées pendant 6 semaines aux délais de 7, 14, 21, 28, 35 jours afin d'évaluer les risques du cyclophosphamide ou l'effet préventif des flavonoides à long terme (Toxicité chronique).

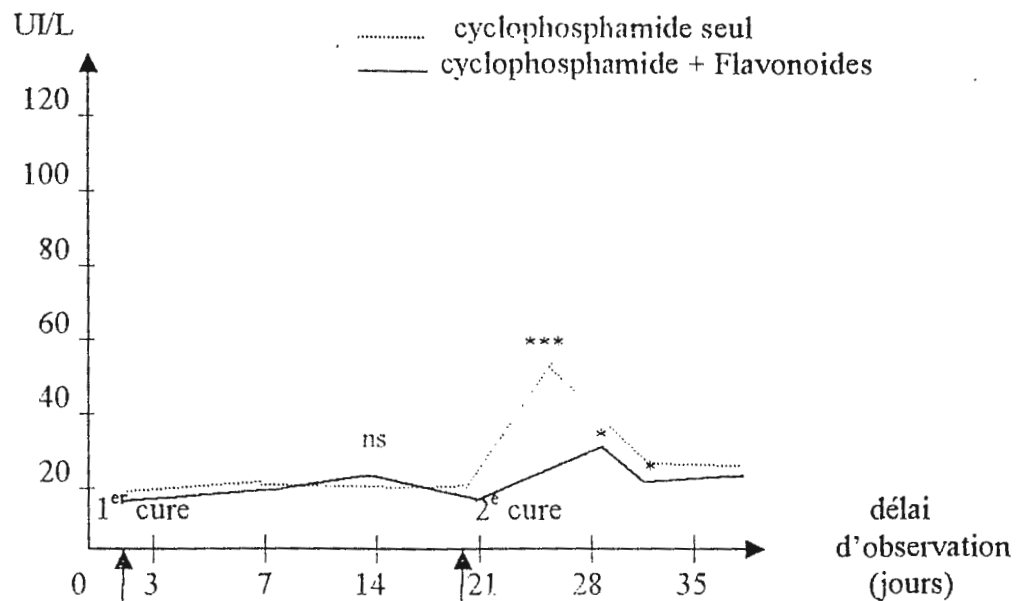
IV.1- Variations enzymatiques :

Les résultats enzymatiques correspondent à celles des dosages des transaminases (TGP) et les phosphatases alcalines sériques.

IV.1.1- Les transaminases (TGP):

En biologie clinique, seules sont dosés les activités SGPT (sérum glutamo-pyruvique transaminase), qui sont élevés en cas de cytolysse hépatique. De même expérimentalement, le dosage des transaminases est réalisé pour étudier les syndromes de cytolysse.

Les résultats du dosage des TGP sont rassemblés dans le graphe suivant :



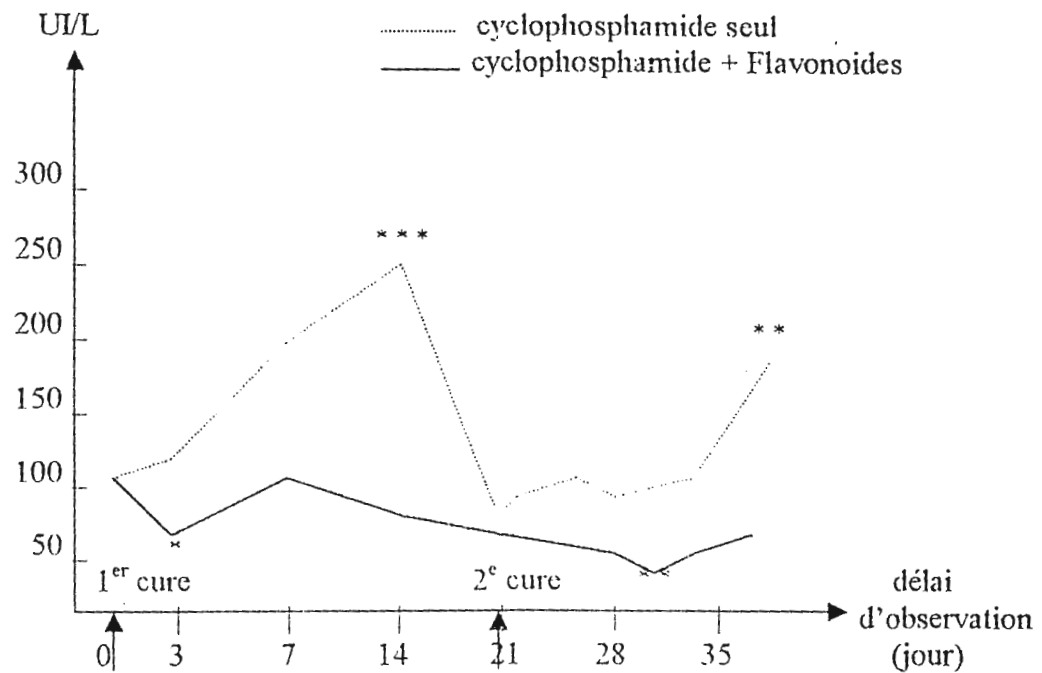
Le résultat du dosage des TGP chez le témoin est comme suit : $21,29 \pm 6,75$

Figure n° (10) : Variations des Transaminases (TGP) en fonction du temps

Le graphe montre qu'il existe une augmentation des TGP au délai de 28^{ème} jour pour les traités par le cyclophosphamide seul. par contre les TGP des rats traités par l'association cyclophosphamide avec les flavonoides (DAFLON) restent proches des valeurs normales et ce du début du traitement jusqu'à la fin de l'observation au 35^{ème} jour.

IV.1.2- Les phosphatases alcalines :

Le dosage de la phosphatase alcaline est utilisé pour le diagnostic des cholestases, et les résultats de ce dosage sont rassemblés dans le graphe suivant :



Le résultat du dosage des PAL, chez le témoin est comme suit : $124,6 \pm 23$

Figure n° (11): Variations des PAL (UI/L) en fonction du temps

Nous avons constaté une augmentation significative et biphasique des phosphatases alcalines sériques dans le lot d'animaux traités par le cyclophosphamide seul; la 1^{ère} phase apparaît au 14^{ème} jour et fait suite à l'administration de la 1^{ère} cure du médicament anticancéreux et la seconde à l'administration de la 2^{ème} dose du cyclophosphamide.

Par contre, les animaux pré-traités par les flavonoides (Daflon 500 en 2cures) et recevant également 2 cures de cyclophosphamide montrent une diminution sensible de l'activité phosphatase alcaline et ce durant toute la durée du traitement.

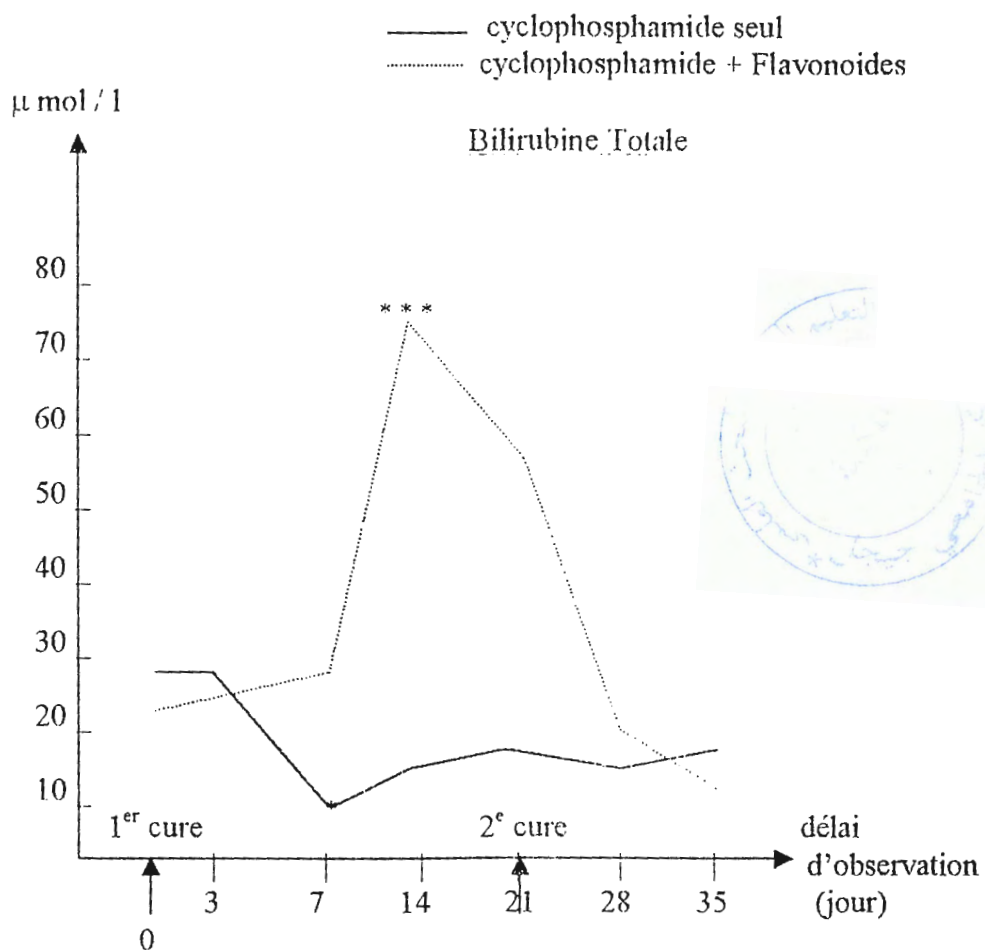
IV.2- Résultats des dosages biochimiques :

Les dosages biochimiques que nous avons réalisé sont les dosages sériques de la bilirubine totale, du glucose et des protéines totales .

IV.2.1- Bilirubine totale :

La bilirubine est augmentée dans les ictères par hémolyse et par le trouble congénitale du métabolisme de la bilirubine. Elle est accrue dans les ictères des hépatites, des cirrhoses, des mal formations des voies biliaires et des troubles excrétoires de la bilirubine [7].

Les résultats du dosage de la bilirubine totale sont rassemblés dans le graphe suivant :



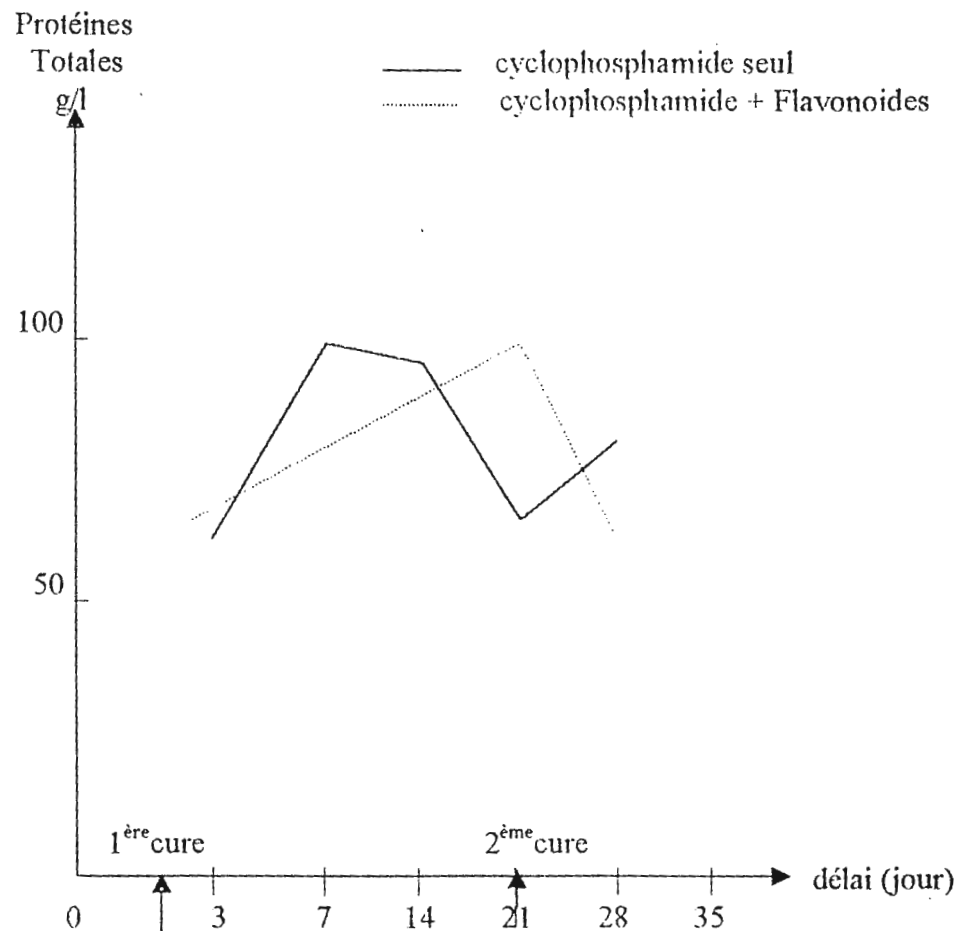
Le résultat du dosage de la bilirubine total chez le témoin est comme suit : 20 ± 4

Figure n° (12) : variations de la bilirubine total en fonction du temps

Le traitement par le cyclophosphamide seul entraîne une augmentation importante de la bilirubine totale au 14^{ème} et au 21^{ème} jour du traitement (figure n°3). Il est également constaté un retour progressif avec le 1^{er} pic du 14^{ème} jour.

Par contre dans le lot d'animaux recevant en association flavonoides et cyclophosphamide les valeurs de la bilirubinémie sont proches de la normal.

IV.2.2- Les protéines totales:



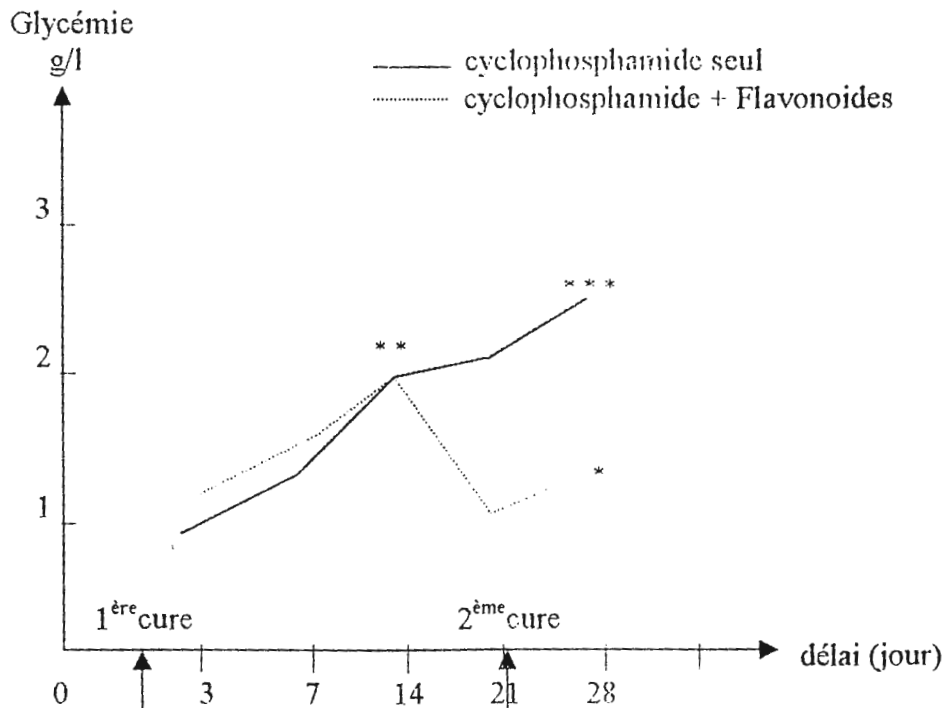
Le résultat du dosage des protéines totales chez le témoin est comme suit : $71,5 \pm 16,7$

Figure n° (13) : Variations des protéines totales en fonction du temps

Dans les deux cas, soit cyclophosphamide seul, ou cyclophosphamide associé avec les flavonoides (DAFLON) les taux de protéines totales augmente par rapport aux témoins, la chute, et le retour à la normal s'effectue à partir du 21^{ème} jour pour le lot traité par les deux médicaments associés, et au 28^{ème} jour pour le lot d'animaux traités par le cyclophosphamide seul (80 + 106mg/kg) et cela est résumé dans le graphe précédant .

IV.2.3- Variation de la glycémie :

Les résultats de dosage du glucose dans le sang sont résumées dans le graphe suivant :



Le résultat du dosage de la glycémie chez le témoin est comme suit : 0,86 ± 0,1

Figure n° (14) : variations de la glycémie en fonction du temps

Après trois jours nous avons constaté une augmentation de la glycémie aux animaux traités Soit, par cyclophosphamide seul ou par le cyclophosphamide avec les flavonoïdes, par rapport au groupe témoins

L'hyperglycémie modérée observé au 3^{ème} jour, se maintient au 7^{ème} jour aussi bien dans les deux lots .

Au bord du 14^{ème} l'hyperglycémie est plus importante que dans les délais précédentes elle est plus marqué avec l'association du cyclophosphamide aux flavonoïdes

Les résultats du 21^{ème} jours montre qu'il y a une diminution de glucose dans le sang par rapport au délai précédant, mais après 28 jours nous avons constaté une augmentation significatif chez le lot traité par le cyclophosphamide seul

Interprétation des résultats :

Notre étude comporte deux analyses : l'une exprime la toxicité aiguë, l'autre correspond à la toxicité chronique.

Pour la toxicité aiguë (prenant en compte les modifications constatées généralement après 3 jours de l'administration des médicaments) il n'existe aucun changement dans le taux des trois paramètres par rapport aux valeurs normales.

Par contre à long terme (toxicité chronique) l'étude montre des modifications dans le lot traité par le cyclophosphamide seul, par rapport aux valeurs normales, ou par rapport aux valeurs de lot témoins :

IV.3- Résultats histologiques :

Le foie du rat traité par le cyclophosphamide 80 et 106mg/kg seul en 2 cures successives ainsi que le foie du rat pré- traité par les flavonoides (Daflon) 100 et 200mg/kg puis par le cyclophosphamide, ont fait l'objectif d'une observation histologique.

Cyclophosphamide seul :

L'observation de coupes hépatiques colorées à l'hémalun -éosine montre quelques modifications histologiques caractérisé par l'apparition (au délai de 28^{ème} jour) de quelques foyers de nécrose et une stase sinusoidal éparses. Le reste du parenchyme hépatique est bien conservé.

En effet, on note l'absence de modifications au niveau des espaces portes sur les veines centrolobulaires où on peut observer très nettement des canalicules biliaires et des artères hépatiques composants les espaces portes ainsi que l'absence de dilation centrolobulaire. Il faut remarquer également l'absence des espaces portes et de parenchyme par les polynucléaires et les lymphocytes.

Flavonoides + cyclophosphamide:

L'architecture du foie du rat traités par l'association Flavonoides + cyclophosphamide est bien observé. On note l'absence de toute modification aussi bien cellulaires qu'au niveau des espaces portes et des veines centrolobulaires.

Les nécroses observé avec le cyclophosphamide seul sont absentes chez le rat pré-traité par les flavonoides.

Discussion

La toxicologie s'intéresse aux lésions morphologiques et fonctionnelles produites par des substances chimiques dans les organismes vivants notamment l'homme et l'animal. Elle vise entre autre à identifier la nature et à étudier les mécanismes de ces altération, à reconnaître les sites et organes cibles de la toxicité d'un ou plusieurs médicaments, à prévenir, reconnaître et traiter les manifestations de la toxicité chronique et aiguë [20].

La chimiothérapie, est la méthode la plus répondeuse ou la plus universelle dans le traitement du cancer.

Et le foie représente le lieu de métabolisme d'un grand nombre des médicaments. Après l'administration par voie orale, la 1^{ère} étape de la métabolisation est l'absorption ce qui nécessite le passage du principe actif en solution qui est la phase pharmacocinétique.

Après l'absorption, phase cinétique, arrive la phase pharmacodynamique, où le médicament atteint ses cibles, puis l'élimination.

L'effet thérapeutique du cyclophosphamide (notre médicament utilisé) n'aboutit pas obligatoirement à son activation mais peut amener à une hépatotoxicité, néphrotoxicité, hématotoxicité.

Il agit sur la division des cellules normales provoquant des effets toxiques, cette toxicité limite considérablement leur utilisation.

Par ailleurs, la famille des flavonoides, porte des substances peuvent diminuer cette toxicité, et pourquoi pas l'annuler totalement.

Notre travail concerne l'étude de l'effet préventif de ces flavonoides contre l'hépatotoxicité due au traitement par le cyclophosphamide (ENDOXAN) chez les rats ALBINOS.

Après l'administration des médicaments (cyclophosphamide et flavonoïde) nous avons enregistré la mort d'un rat après 30 jours de traitement pouvant être secondaire à un affaiblissement de l'animal suite aux prélèvements sanguins répétés.

Il faut noter que, la toxicité hépatique due au traitement par le cyclophosphamide est modérée par des radicaux libres porteurs d'un seul électron libre célibataire, puisqu'ils ont attaqué toute substance qui se présente pour lui arracher un électron et vivent bien en couple.

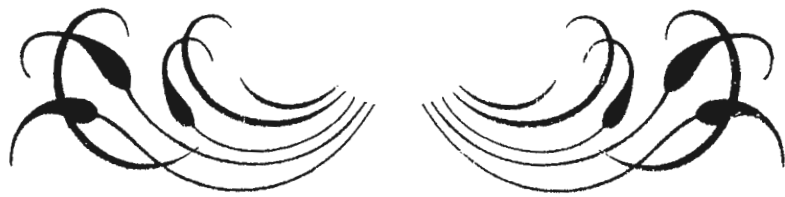
Par contre les flavonoides ont une structure qui leur permet de piéger les radicaux libres en les neutralisant par fixation de deux atomes d'hydrogène fournis par deux fonctions phénol [4].

Dans notre application, le lot traité par le cyclophosphamide seul présente des augmentations modérées de glycémie, phosphatase alcaline, des transaminases, de la bilirubine totale, mais, les protéines totales pas suffisamment.

Ces perturbations montrent l'action toxique du cyclophosphamide sur le foie, mais elle n'est pas intense, et n'arrive pas aux lésions hépatiques comme nous l'avons montré par l'étude histologique.

Chapitre VI

Conclusion



Conclusion

Notre étude qui a porté sur les anticancéreux , leurs effets indésirables, leur association avec les flavonoides nous a permis de dégager les conclusions suivantes :

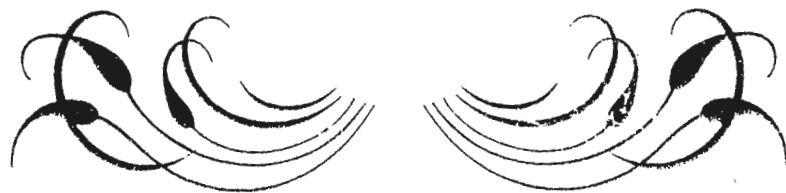
- La toxicité hépatique des médicaments anticancéreux , suite à leur administration est reflétée par les modifications des paramètres biochimiques et enzymatiques : l'élévation des taux sériques de transaminase (TGP), de phosphatase alcaline, de la bilirubine (et de la glycémie) sans élévation significative pour les protéines totaux.
- L'effet préventif des flavonoides contre la toxicité des médicaments anticancéreux.

Nous avons noté une stabilisation de la toxicité hépatique et même une amélioration de la fonction hépatique chez les animaux pré-traités par les flavonoides par rapport au groupe témoin recevant uniquement le médicament anticancéreux (cyclophosphamide).

Les perturbations hépatiques causées par les anticancéreux peuvent conduire à une atteinte hépatique cytolytique, choléstatique ou mixte (selon les cas).

Ainsi, les flavonoides peuvent, si les essais cliniques confirment les résultats expérimentaux, être utilisés en chimiothérapie anticancéreuses pour réduire ou prévenir les effets secondaires gênant connus et limitant considérablement l'utilisation des médicaments anticancéreux [22].

Bibliographie



Bibliographie

- [1]- Ben Hamou.J.P-Gerolamie.A et Sarles.H.
« Foie, Pancréas, Voies biliaires »
Flamarion 3^{ème} édition.1980
- [2]- Brikci Mohamed Daoud « Technique de pharmacologie »
O.P.U .1989.
- [3]- Brisset.C et Stoufflet Jack « Santé et médecine »
édition "la decouverte, inserne, orstom " . 1988.
- [4]- Bruneton.Jean « Pharmacologie, Phytochimie, Plantes médicinales »
édition "Lavoisier" 2^{ème} édition . 1993.
- [5]- Cascendish Marshall « Atlas du corps humain »
1995.
- [6]- Cohen Yves. Abrégés de Pharmacologie
édition Masson 1981.
- [7]- Delamar.Jaque « Dictionnaire des termes de medecine »
24^{ème} édition - 2^{ème} Tirage. 1995.
- [8]-Dorvault . F « L'officine »
édition :Vigot , 21^{ème} édition , 1982.
- [9]- Franck.C.L.U. « Toxicologie, Données générales »
édition Masson. 1992.
- [10]- Girroud .J.P, Mathé.G, Meyniel.G « Pharmacologie clinique »
expansion scintifique Française . 1988.
- [11]- Lechat Paul . « Abrégés de pharmacologie médical »
édition Masson 5^{ème} édition , édition 1990

- [12]- Mallate Ariane « Hépatite médicamenteuse »
édition Masson. 1999 .
- [13]- Molin.M. « Abrégés de pharmacologie »
édition Masson , janvier 1998 .
- [14]- Morin Yves . Gillot Claude « Larousse médical »
vol.1, impréssion .G.E.P (Germona Italie).
- [15]- Morin Yves . Gillot Claude « Larousse médical »
vol.2, impréssion .G.E.P (Germona Italie).
- [16]- Morin Yves . Gillot Claude « Larousse médical »
vol.3, impréssion .G.E.P (Germona Italie).
- [17]- Morin Yves . Gillot Claude « Larousse médical »
vol.4, impréssion .G.E.P (Germona Italie).
- [18]- Schorderet . Michel « Pharmacologie »
vol.1 , reimpréssion .O.P.U , 1992.
- [19]- Schorderet . Michel « Pharmacologie »
vol.2 , reimpréssion .O.P.U , 1992.
- [20]- Schorderet . Michel « Pharmacologie des concepts »
édition .O.P.U , 1989.
- [21]- Yaker Abdenour « Cancérologie général » :Anatomie pathologie
n° 1638, édition O.P.U , Decembre 1985 .
- [22]- Lahoual.M et collaborateurs – séminnaire « Rchérche des substances bioactives
à partir des plantes Médicinales terrestres et marines »
C.U. Jijel Mai 2001 .
- [23]- 23Asta Medica - Endoxan cyclophosphamide , Standard information
for : Hospital pharmacists , 1998.
- [24]- « Foie » Encyclopédie Microsoft (R), Encarta 99(c)1993.1998
Microsoft corporation .
- [25]- Toxicologie (c) copyright
Ellipses 1993 .

- [26]- P. Blanche Maison « Les phlébotoniques de 1930 à nos jours »
n° 4 – 473, vol 54 , 2000 .
- [27]- Graine communication- copyright « vins et santé »
Webmaster **, 2000 .
- [28]- C.D. le pro vidal 1997.
- [29]- [Http ;// WWW.Multimania .com /Mourad / Flavonoides .html](http://WWW.Multimania.com/Mourad/Flavonoides.html)
- [30]- [Http ;// WWW. Google.com](http://WWW.Google.com).
- [31]- Cours de pharmacologie\$
par une association des enseignants de pharmacologie
édition Ellipse 1987.

ERRATUM

N ^o de page	N ^o de ligne	Au lieu de	Il faut lire
5	2	Une courte introduction	Enlevé
6	7	→	à
6	20	la lymphome	le lymphome
8	Ref	/	(19)
30	6 et 9	fig 7	fig 8
48	Graphe	— cyclo seul cyclo +flavo cyclo seul — cyclo+flavo
49	2	35 ^{ème}	21 ^{ème}
49	2	fig 3	fig 13
51	17	trois paramètres	sinqs paramètres

Noms et prénoms : - CHETTAB Bachir
- ADOUANE Tarek
- KEBBAB Nouari

Date de Soutenance :

Le 27 Juin 2001

Titre :

Etude de l'effet préventif des flavonoïdes (Daflon 500mg) sur l'hépatotoxicité d'un Médicament anticancéreux (cyclophosphamide 500mg) chez le rat

Nature du Diplôme :

D.E.S en Biochimie

Résumé :

L'utilisation des médicaments anticancéreux reste limitée par leur toxicité aiguë et chronique, et à cause de leur index thérapeutique qui reste toujours faible.

Le cyclophosphamide est un médicament appartenant à la famille des Moutards azotés, largement utilisé en cancérologie. Son utilisation chez le rat femelle Albinos entraîne une élévation tardive des transaminases, des phosphatases alcalines et des autres paramètres hépatiques.

Le pré traitement des animaux par les flavonoïdes en suite à l'administration du cyclophosphamide aux même doses, nous a donné une modération des taux sériques, ainsi que les paramètres biochimiques et enzymatique du foie.

Ceci montre que les flavonoïdes ont un effet préventif contre l'hépatotoxicité du médicament anticancéreux.

إن استعمال الأدوية السرطانية أصبح محدودا بسبب التسمم الذي تسببه هذه المستحضرات الفوسفاميد الخلقية (ENDOXYAN500mg) هذه الأدوية لها بعض وتأثيرات جانبية، بسبب تسمم حاد ومزمن ومن خلال دراستنا وبعد تناول الفئران جرعات من هذا الدواء لاحظنا ارتفاعا في نسبة الترانساميناز Phosphatase Alcaline و إنزيمات الفسفرة القارية Transaminases وكذلك ارتفاع نسبة السكر والبروتينات المصلية، والبروتين الخاصة بالنسج الكبدية. إن استعمال الفلافونويدات (Daflon500mg) قبل وأثناء تناول السيكلوفسفاميد بين الفئران لاحظنا في اللواتر السابقة مما يفسر أن الفلافونويدات تلك قادرة وقائية ضد التسمم الكبدية الناتج عن استعمال السيكلوفسفاميد.

The Summary :

The use of antineoplastic substances, remains limited, because of its chronic and acute toxicity, as well as, because of its weak therapeutic index...

The cyclophosphamid a medication belonging to moutard azote family, is largely used on cancerologie.

Its use on femelle Albinos mouse, leads to a late increase of Glutamic- Pyruvic Transaminase, Alkaline phosphatase and others liver parameters.

The pretreatment of animals by Flavonoïdes, later administration of cyclophosphamide and flavonoïdes, at the same time, gave us, a mederation of serums rate, as well as, biochemical and enzymatical parameters of kidney.

This shows, that the flavonoïdes have a preventive effect against the liver toxicity provokated by cyclophosphamide.

Mots - Clés :

Chimiothérapie - Anticancéreux - Flavonoïdes - Hépatotoxicité - Rat

Laboratoire de recherche / Institut:

Institut des Sciences de la nature, centre Universitaire de Jijel

Responsable de recherche :

Mr : LAHOUAL Mesbah