



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

*L'effet préventif des flavonoïdes vis-à-vis la
cardiotoxicité induite par la Doxorubicine*

Présenté et soutenu par : Tartouga Sihem
Chouieb Wafa

Le : 17/09/2020

Jury d'évaluation :

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI

MCB. Université Mentouri-Constantine

Examineurs 1: Mr K. LALAOU

Prof. Université Mentouri-Constantine

Examineurs 2 : Mme S. IHOUEL

MCB. Université Mentouri-Constantine

*Année universitaire
2019- 2020*

Remerciements

J'exprime d'abord mes profonds remerciements à mon DIEU qui m'a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur « Madame Boubekri Nassima » Maître de conférences à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie qui nous a fait l'honneur d'avoir guidé et dirigé cette étude. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa simplicité, sa patience, sa prudence et son soutien. Ses compétences et sa détermination nous a apporté beaucoup de résultat.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Notre cher professeur Mr LAALAOUI à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et Mme IHOUAL maître de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie de Mentouri Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs, les maîtres de conférence et les maîtres assistant de département de biologie animale pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les cinq années.

Nous exprimons nos plus sincères remerciements à Melle Laaraba Meriem pour sa présence, son aide, sa gentillesse au quotidien, tous son encouragements et son soutien dans les moments difficiles, merci pour votre amitié.

Enfin avec un réel plaisir que nous réservons ces lignes en signe de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*A ma chère maman **Bouelhouchete aicha**, qui n'a jamais cessé de ménager ses efforts pour que j'atteigne ce niveau. Ni sacrifices, ni privations ne l'ont empêché d'accomplir son devoir de mère soucieuse de l'avenir de ses enfants.*

*A mon cher papa **Ali**, qui a su se montrer patiente, compréhensif et encourageant, sa chaleur paternelle a été et sera toujours pour moi d'un grand réconfort.*

*A mes chères sœurs « **Soumia, Meriem, Razika, Sarsoura, Chaima** » et mon cher frère **Abdou** :*

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

*A mes chères amies « **Rayan, zeineb, Dalal, Mona** » pour votre amour, votre soutien, pour tous nos moments inoubliables ensemble, je vous souhaite que du bonheur.*

*À ma chère partenaire **Dalloula Sihem**.*

A tous mes collègues et à tous ceux que j'aime et que je respecte...

Wafa 'Waf'

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie ce Mémoire de Master.

***A Ma tendre Mère Wahida :** Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

***A Mon très cher Père Nassreddine:** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

Un remerciement infini a ma chère sœur Maya pour son soutien tout au long du travail Que nous avons réalisé, je t'aime.

*A la mémoire de **ma grand -mère** : mon ange, mon âme tu es toujours dans mon cœur.*

***A mon cher frère** : Aymen.*

***A mes chères soeurs** : Maya, Amina et Rayouna.*

A mes oncles et leurs femmes, mes tantes et leurs époux.

*A mes **cousins** et mes belles **cousines** (Lina, Djaouhara, Mouna, Aya, Manina)*

***A mon amie "Wafa"** qu'elle était avec moi à chaque étape, elle est devenue comme un membre de la famille, nous avons eu de beaux souvenirs ensemble, je t'aime.*

***A tout mes proches et mes chères amies** (Yousra, Wafa, Romaiassa, Romaiassa, Maram, Kouki).*

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

"Dalal Sihem"

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| I. Chapitre I: Le cœur: anatomie et physiologie | |
| 1. Le cœur | 3 |
| 2. Anatomie et structure..... | 3 |
| 2.1. Les tuniques cardiaques | 4 |
| 2.1.1. L'endocarde | 4 |
| 2.1.2. Le myocarde | 4 |
| 2.1.3. Le péricarde | 5 |
| 2.2. Les différents types cellulaires présents dans le cœur | 5 |
| 2.2.1. Les cardiomyocytes | 5 |
| 2.2.2. Les fibroblastes | 6 |
| 2.2.3. Les cellules endothéliales | 6 |
| 3. Physiologie du cœur..... | 6 |
| 3.1. Au cœur de la circulation sanguine..... | 6 |
| 3.2. Mécanique du cœur..... | 8 |
| 4. Pathologies cardiaques..... | 9 |
| II. Chapitre II: Doxorubicine et stress oxydatif | |
| 1. Le cancer | 10 |
| 2. Les anthracyclines..... | 10 |
| 2.1. La doxorubicine | 11 |
| 2.1.1. Structure..... | 11 |
| 2.1.2. Pharmacocinétique de la doxorubicine | 12 |
| 2.1.2.1. Voie d'administration..... | 12 |

| | |
|--|----|
| 2.1.2.2. Absorption et distribution..... | 12 |
| 2.1.2.3. Métabolisme..... | 12 |
| 2.1.2.4. L'élimination..... | 13 |
| 2.1.3. Mécanismes d'action de la doxorubicine..... | 13 |
| 2.1.3.1. Intercalation dans la molécule d'ADN..... | 14 |
| 2.1.3.2. Inhibition de l'enzyme topo-isomérase II | 15 |
| 2.1.3.3. Production des radicaux libres..... | 16 |
| 3. Le stress oxydant | 17 |
| 3.1. Les espèces réactives de l'oxygène et les radicaux libres | 17 |
| 3.1.1. L'origine des radicaux libres | 19 |
| 3.1.1.1. Sources exogènes..... | 19 |
| 3.1.1.2. Sources endogènes..... | 19 |
| 3.2. Les conséquences du stress oxydant..... | 22 |
| 3.2.1. Les conséquences biochimiques | 22 |
| 3.2.2. Les conséquences biologique..... | 25 |
| 3.3. Les systèmes antioxydants..... | 26 |
| 3.3.1. Les systèmes antioxydants enzymatiques..... | 27 |
| 3.3.2. Les antioxydants non enzymatiques | 31 |
| 3.3.3. Les systèmes antioxydants exogènes..... | 33 |
| 4. La toxicité de la Doxorubicine..... | 36 |
| 4.1. Hépatotoxicité induite par la DOXO | 36 |
| 4.2. La néphrotoxicité induite par la DOXO | 37 |
| 4.3. Toxicité dans le cerveau | 37 |
| 4.4. Mécanisme de cardiotoxicité de la doxorubicine | 38 |
| 4.4.1. Production de radicaux libres | 40 |
| 4.4.1.1. La voie enzymatique..... | 40 |

| | |
|--|----|
| 4.4. 1.2. La voie non enzymatique..... | 41 |
| 4.4.2. Perturbation de l'homéostasie calcique | 42 |
| 4.4.3. Liaison avec les phospholipides | 42 |
| 4.4.4. Le rôle du métabolite doxorubicinol dans la cardiotoxicité | 42 |
| 4.4.5. Modification de l'expression de certains gènes dans les cardiomyocytes..... | 44 |
| 4.4.6. Induction de la mort cellulaire programmée..... | 45 |

III. Chapitre III: Les polyphénols

| | |
|---|----|
| 1. Les composés phénoliques..... | 46 |
| 1.1. Biosynthèse des composés phénoliques | 46 |
| 1.1.1. Voie du shikimate | 46 |
| 1.1.2. Voie acétate-malonate | 47 |
| 1.1.3. Principales classes des composés phénoliques | 47 |
| 2. Les flavonoïdes | 48 |
| 2.1. Biosynthèse des flavonoïdes | 49 |
| 2.2. Structures et classification | 51 |
| 2.2.1. Les flavonols..... | 51 |
| 2.2.2. Les flavones | 51 |
| 2.2.3. Les flavanones | 52 |
| 2.2.4. Les isoflavones | 53 |
| 2.2.5. Les anthocyanes..... | 53 |
| 2.2.6. Les tanins | 54 |
| 2.3. Localisation et distribution | 55 |
| 2.4. Pharmacocinétique des flavonoïdes..... | 55 |
| 2.4.1. Absorption | 55 |
| 2.4.2. Métabolisme distribution et élimination | 56 |
| 2.5. Effets biologiques des flavonoïdes | 57 |
| 2.5.1. Activité antioxydant des flavonoïdes..... | 58 |

| | |
|--|----|
| 2.5.1.1. Les flavonoïdes - piègeurs des radicaux libre..... | 58 |
| 2.5.1.2. Les flavonoïdes- agents chélateurs des ions métalliques..... | 59 |
| 2.5.1.3. Propriétés inhibitrices d'enzymes..... | 60 |
| 2.5.1.3. 1-Inhibition de la xanthine oxydase..... | 60 |
| 2.5.2. Effets des flavonoïdes dans le processus de peroxydation lipidique..... | 61 |
| 2.5.3. Les flavonoïdes et la prévention du cancer..... | 62 |
| 2.5.4. Effets anti-inflammatoires des flavonoïdes | 62 |
| 2.5.5. Autres activités des flavonoïdes | 63 |
| 3. L'effet des flavonoïdes vis-à-vis la cardiotoxicité induite par la DOXO | 64 |
| Conclusion | 68 |
| Références | 69 |
| Résumé | 91 |
| Abstract | 92 |
| الملخص | 93 |

Liste des abréviations

| | |
|-----------------------------------|---|
| 4-HNE | 4-hydroxynonenal |
| ADN | Deoxyribonucleic acid |
| ADP | Adenosine diphosphate |
| AGPI | Acides gras polyinsaturés |
| ALAT | Alanine aminotransferase |
| AMP | Adénosine monophosphate |
| Apaf-1 | Apoptosis activating factor-1 |
| ARN | Ribonucleic acid |
| ASAT | Aspartate aminotransférase |
| ATP | Adenosine triphosphate |
| CAT | Catalase |
| CKMB | Phosphocreatine kinase |
| ClO[•] | Hypochlorite |
| COX-II | Cyclooxygenase-II |
| CYP450 | Cytochrome P450 |
| DOXO | Doxorubicin |
| DOXOL | Doxorubicinol |
| ERN | Reactive nitrogen species |
| ERO | Reactive oxygen species |
| FDA | Food and Drug Administration |
| Fe²⁺ | Ions ferreux |
| Fe³⁺ | Ions ferriques |
| Fl-OH | Flavonoids |
| GPx | Glutathione peroxidase |
| GR | Glutathione reductase |
| GSH | Glutathione |
| GSSG | Glutathione disulfide |
| GST | Glutathione S-transferase |
| H₂O₂ | Hydrogen peroxide |
| HO-1 | Heme oxygenase-1 |
| IL 1β | Interleukin 1 beta |
| IRP-1 | Iron responsive element binding protein |

| | |
|-----------------------------------|---|
| LDH | Lactate dehydrogenase |
| LDL | Low-density lipoprotein |
| LOO[•] | Radical peroxyde |
| LOOH[•] | Hydroperoxydes |
| MDA | Malondialdehyde |
| NAD | Nicotinamide adenine dinucleotide |
| NADH | Nicotinamide adenine dinucleotide |
| NADPH | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate |
| NF-κB | Nuclear factor-kappa B |
| NO[•] | Nitric oxide |
| NOS | Nitric oxide synthases |
| O₂^{•-} | Superoxide ion |
| OH[•] | Hydroxyl radical |
| ONOO⁻ | Peroxynitrite |
| P-gp | P-glycoprotein |
| RNS | Reactive Nitrogen Species |
| RO[•] | Radical alkoxyde |
| ROO[•] | Radical peroxyde |
| ROOH | Hydroperoxyde |
| ROS | Reactive oxygen species |
| SGLT1 | Sodium-glucose transport proteins |
| SH | sulfhydryle groupe |
| SOD | Superoxide dismutase |
| TBA | Thiobarbituric acid |
| TG | Triglyceride |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |
| TNF-α | Tumor necrosis factor- α |
| TRX | Thioredoxin |
| UV | Ultraviolet |
| XO | Xanthine oxidase |
| α-TOH | α -Tocopherol |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Médiastin antérieur..... | 03 |
| Figure 2: Anatomie du cœur..... | 04 |
| Figure 3: Les tuniques de la paroi du cœur | 05 |
| Figure 4: Circulation sanguine | 07 |
| Figure 5: Le système de conduction du cœur | 08 |
| Figure 6: Structure de doxorubicine | 11 |
| Figure 7: Modalités d'action du complexe protéasome-doxorubicine | 14 |
| Figure 8: Structure du complexe doxorubicine-ADN | 15 |
| Figure 9: Le stress oxydant..... | 17 |
| Figure 10: Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire..... | 20 |
| Figure 11: Réaction de la guanine avec le radical hydroxyle..... | 22 |
| Figure 12: Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO | 23 |
| Figure 13: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés | 24 |
| Figure 14: Les maladies induites par le stress oxydatif chez l'homme | 26 |
| Figure 15: Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants | 27 |
| Figure 16: Schéma de la réduction d'une d'hydroperoxydes inorganique (H ₂ O ₂), ou organiques (ROOH) par le GPX | 29 |
| Figure 17: L'activité de HO-1 | 31 |
| Figure 18: Le système d'antioxydant du glutathion | 32 |
| Figure 19: Structure de la vitamine E | 34 |

| | |
|--|----|
| Figure 20: Complémentarité entre systèmes de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques (cas de la séquence vitamine E-vitamine C-glutathion)..... | 34 |
| Figure21: Mécanisme des lésions cérébrales induites par la doxorubicine (DOXO)..... | 38 |
| Figure 22: Mécanisme de toxicité cardiaque de la doxorubicine dans les cardiomyocytes..... | 39 |
| Figure 23: Production de ROS par formation du complexe doxorubicine-fer(III)..... | 41 |
| Figure 24: Mécanismes de cardiotoxicité du doxorubicinol..... | 44 |
| Figure 25: Principales classes des composés phénoliques..... | 48 |
| Figure 26: Structure de base des flavonoïdes..... | 49 |
| Figure 27: La voie de biosynthèse des flavonoïdes..... | 50 |
| Figure 28: Structure des flavonols..... | 51 |
| Figure 29: Structure des flavones..... | 52 |
| Figure 30: Structure des flavanones..... | 52 |
| Figure 31: Structure des isoflavones..... | 53 |
| Figure 32: Structure des anthocyanes..... | 54 |
| Figure 33: Structure des flavan-3-ols..... | 55 |
| Figure 34: Compartiments impliqués dans le métabolisme des flavonoïdes..... | 57 |
| Figure 35: Piégeage des EOR par les flavonoïdes..... | 58 |
| Figure 36: Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Mn+)..... | 60 |
| Figure 37: Les fonctions dans la structure de la lutéoline lui attribuant une forte activité inhibitrice de la xanthine oxydase..... | 61 |
| Figure 38: L'amélioration de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine chez le rat expérimental par une plante flavonoïdes : La fisétine..... | 66 |

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les principales espèces réactives de l'oxygène 18

Introduction

Introduction

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans les pays industrialisés après les maladies cardiovasculaires. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez l'Homme dans le monde. La maladie cancéreuse correspond à la multiplication incontrôlée de cellules de l'organisme qui échappent aux mécanismes normaux de régulation de leur différenciation et de leur multiplication (Mazevet, 2015 ; Onfroy, 2016). La découverte de nouveaux traitements anticancéreux plus efficaces et plus spécifiques est donc un enjeu primordial. Les principaux traitements proposés sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (Gascon, 2015). Toutefois la chimiothérapie représente une voie standard des traitements anti-tumoraux (Kara, 2017).

Le traitement privilégié lors d'un diagnostic de cancer est l'utilisation de la doxorubicine, l'un des agents chimio-thérapeutiques de la famille des anthracyclines le plus efficace utilisé dans le traitement d'une variété de tumeurs solides et hématologiques malignes (Gascon, 2015). Son efficacité antitumorale est dose-dépendante, mais son utilisation clinique est limitée par le développement de cardiomyopathies et d'insuffisances cardiaques congestives (Chahine, 2014 ; Bast *et al.*, 2006). Elle exerce ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes dont l'intercalation à l'ADN, l'inhibition de la topoisomérase II et la formation de radicaux libres. Ces mécanismes induisent différentes réponses cellulaires et moléculaires dans la mesure où la toxicité de la doxorubicine peut atteindre aussi bien les cellules tumorales que les cellules cardiaques (Mazevet, 2015 ; Chavalle, 2017).

Cependant, son utilisation est limitée par l'apparition d'effets secondaires, lesquels peuvent se manifester longtemps après l'arrêt des traitements. Ces effets comprennent la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et un développement d'une cardiotoxicité (Bast *et al.*, 2006 ; Kaiserová *et al.*, 2007).

Les scientifiques ne cessent de rechercher et penchent vers les plantes médicinales riches en multiples substances phytothérapeutiques tel que les flavonoïdes qui peuvent être l'arme permettant de faire face à la toxicité de la DOXO et au stress oxydant induit par ce médicaments au niveau du cœur (Kara, 2017).

Les flavonoïdes constituent un groupe de produits naturels appartenant à la famille des polyphénols largement représentés dans l'alimentation, qui présentent de nombreuses propriétés pharmacologiques bénéfiques pour la santé humaine (Razavi *et al.*, 2016). En ce qui concerne la cardiotoxicité de la doxorubicine, leurs activités antioxydant, leurs propriétés chélatrices du fer

et leurs effets inhibiteurs sur les carbonyl réductases sont intéressantes. Ils ont aussi un fort potentiel pour réduire les effets secondaires cardiaques induits par la doxorubicine (Bast *et al.*, 2006; Kaiserová *et al.*, 2007).

En outre les flavonoïdes possèdent potentiellement des activités biologiques, anti-inflammatoires, anti-cancérogènes, antimicrobiennes et anti-oxydantes (Bast *et al.*, 2006).

Notre travail de mémoire a donc consisté à étudier les mécanismes d'action de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines et plus particulièrement par la doxorubicine et l'effet protecteur des flavonoïdes contre cette toxicité. Pour cela notre mémoire est divisé en trois chapitres :

- Chapitre I : Le cœur : anatomie et physiologie
- Chapitre II : Doxorubicine et stress oxydatif
- Chapitre III : Les polyphénols

Chapitre I

1- Le cœur

Le cœur est un organe creux et musculaire de forme pyramidale triangulaire, situé dans le thorax en position médiane-gauche, délimité latéralement par les poumons, en bas par la coupole diaphragmatique, en avant par le sternum et le grill costal, en haut par la trachée et les gros vaisseaux et en arrière par le médiastin postérieur contenant l'œsophage (figure 1) (Aziouaz, 2013).

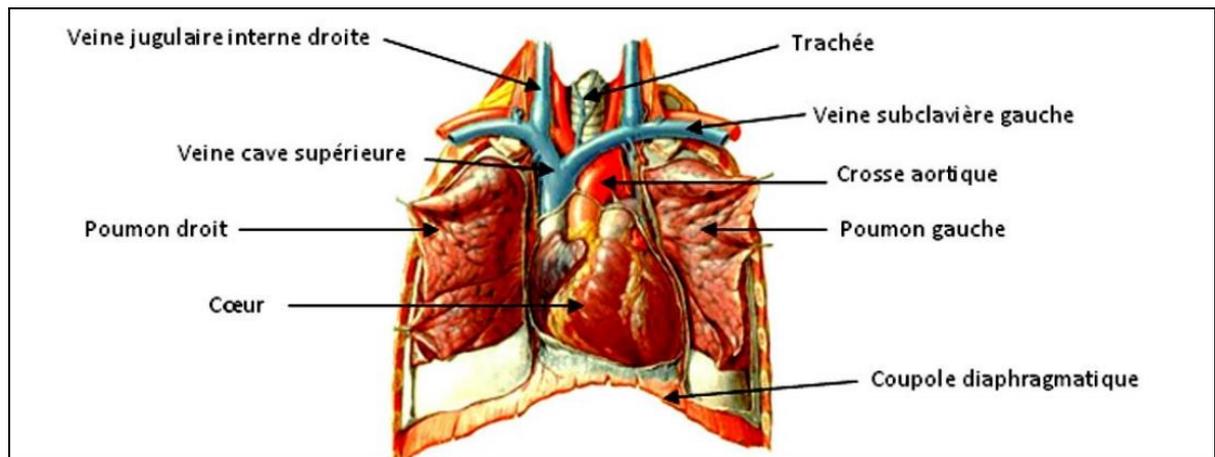


Figure 1 : Médiastin antérieur (Aziouaz, 2013)

2- Anatomie et structure

Le cœur est l'organe moteur du corps. Composé de fibres musculaires, il assure la circulation du sang en pompant celui-ci vers tous les autres organes du corps.

Il est divisé en 4 cavités: deux cavités supérieures, les oreillettes droites et gauches séparées par le septum inter auriculaire. Et deux cavités inférieures: les ventricules droit et gauche séparés par le septum interventriculaire. L'oreillette droite est reliée au ventricule droit par la valve tricuspide, composant ainsi ce qui est appelé le « cœur droit ». Cette valve est formée d'un anneau et de trois valvules, inférieure, antérieure et interne. L'oreillette gauche présente les orifices des quatre veines pulmonaires et est séparée du ventricule gauche par la valve atrio-ventriculaire gauche nommée valve mitrale, composant le « cœur gauche ». Cette valve est composée par l'anneau mitral et deux valvules mitrales, interne et externe (Mazevet, 2015 ; Waugh *et al.*, 2015; Mahadevan, 2018).

Entre les oreillettes et les ventricules se trouvent les valves auriculo-ventriculaires, dont le rôle est de permettre au sang de circuler à sens unique dans le cœur. Ces valves sont insérées sur

la paroi du ventricule correspondant par des cordages attachés à des protubérances musculaires appelées piliers ou muscles papillaires (figure 2) (Waugh *et al.*, 2015; Mahadevan, 2018).

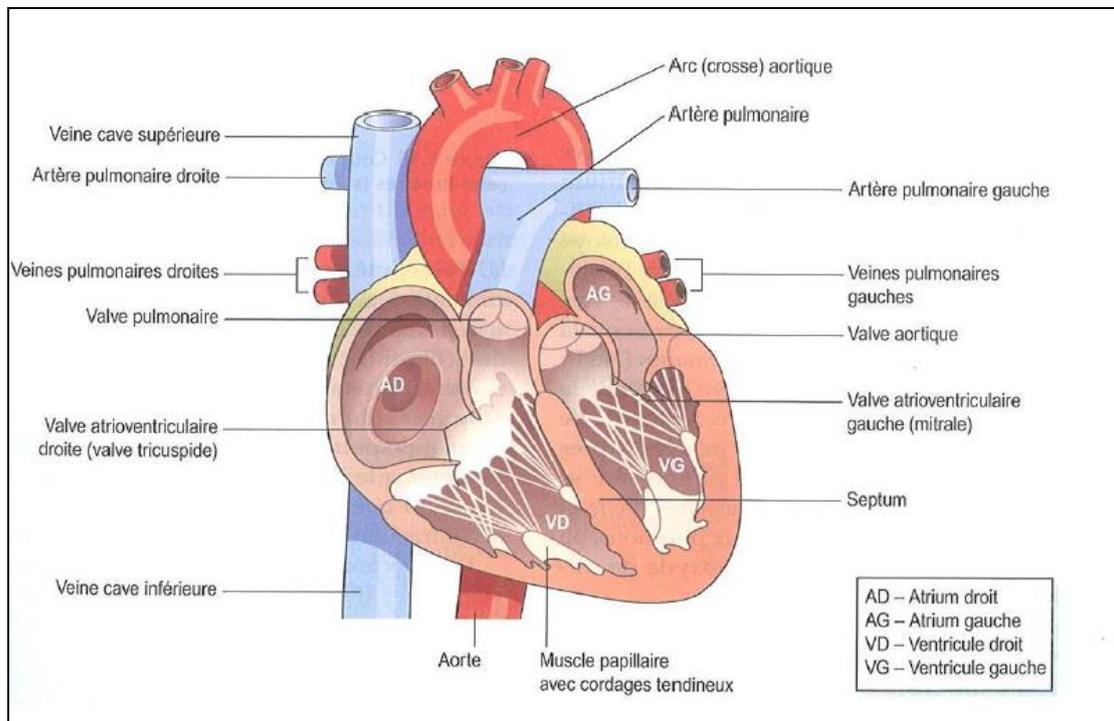


Figure 2 : Anatomie du cœur (Mazevet, 2015)

2-1-Les tuniques cardiaques

Le cœur est constitué d'une paroi comportant trois couches tissulaires avec de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde (figure 3).

2-1-1-L'endocarde

La couche la plus interne est l'endocarde, est une membrane fine et lisse qui recouvre la face interne du myocarde et des valves cardiaques permettant aux flux sanguin de s'écouler facilement à l'intérieur du cœur. Elle est constituée essentiellement de cellules endothéliales qui sont impliquées dans la régulation de la contraction cardiaque par une activation hormonale endocrine des cardiomyocytes (Mazevet, 2015; Waugh *et al.*, 2015).

2-1-2-Le myocarde

C'est un tissu musculaire strié et contractile qui constitue la majorité de la masse du cœur. Il a la capacité de se contracter de manière régulière et autonome, et est sensible à des

stimulations hormonales et neuronales. Il contient différents types cellulaires, dont 30 à 40% de cardiomyocytes qui représentent environ 75% du volume cardiaque (Katz, 2010; Mazevet, 2015 ; Waugh *et al.*, 2015).

2-1-3-Le péricarde

Le péricarde est la couche la plus extérieure. Il est un sac à double paroi qui enveloppe le cœur. Il est composé de plusieurs feuillets : le péricarde fibreux ou péricarde épais et le péricarde séreux lui-même composé de deux feuillets: le feuillet viscéral aussi appelé épicarde et le feuillet pariétal (Benamer, 2009; Katz, 2010).

Entre le myocarde et chacune des couches pariétales se trouve le tissu conjonctif qui permet la protection, le soutien, l'isolement et l'union des organes du corps.

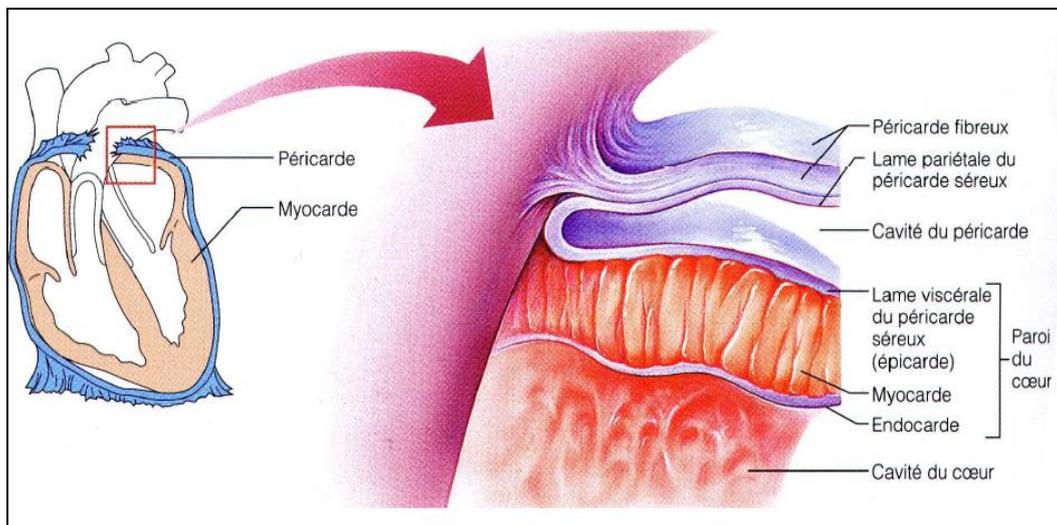


Figure 3 : Les tuniques de la paroi du cœur (Benamer, 2009)

2-2-Les différents types cellulaires présents dans le cœur

Le cœur est un organe complexe composé de divers types de cellules (les cardiomyocytes, cellules endothéliales, fibroblastes) et que chaque type de cellule contribue à la fonction cardiaque (Peter *et al.*, 2016 ; Talman and Kivelä , 2018).

2-2-1-Les cardiomyocytes

Les cardiomyocytes, à la base de l'activité contractile du cœur, occupent environ 75 % du volume myocardique, mais ils représentent en nombre seulement 20 % des cellules cardiaques. La majorité des autres cellules sont des cellules dites non-myocytaires. Il existe 3 types de

cardiomyocytes: les cardiomyocytes contractiles permettant la fonction de contraction, les cellules cardionectrices (cellules nodales et cellules de Purkinje) spécialisées dans l'initiation et la conduction de l'excitation, et les cellules myoendocrines qui assurent la fonction endocrine. Les cardiomyocytes adultes sont des cellules spécialisées, différenciées et qui ont perdu la capacité de se diviser. Et constitués d'un cytoplasme riche en protéines et ions, d'un réticulum sarcoplasmique compartiment intracellulaire spécialisé dans le stockage et la libération du calcium, et d'une grande quantité de mitochondries qui constituent la réserve énergétique indispensable au fonctionnement du cœur (Benamer, 2009 ; Mazevet, 2015 ; Peter *et al.*, 2016).

2-2-2-Les fibroblastes

Outre les cardiomyocytes, le cœur est également composé de fibroblastes qui sont des cellules du tissu conjonctif, ont été considérés comme la population cellulaire la plus abondante. Les fibroblastes représentent en nombre 70% des cellules cardiaques. Ils permettent la synthèse de la MEC assurant ainsi la cohésion du tissu musculaire et la transmission des forces exercées par les cardiomyocytes et jouent également un rôle clef dans la régulation du fonctionnement du cœur normal et au cours du remodelage cardiaque observé lors des pathologies du cœur (Baudino *et al.*, 2006; Mazevet, 2015 ; Talman and Kivelä, 2018).

2-2-3-Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales représentent la principale population non myocytaire, Parmi ceux environ 95% sont vasculaires sanguins et 5% lymphatiques. Les cellules endothéliales recouvrent l'intérieur des vaisseaux sanguins (intima) et des cavités cardiaques. Ce sont les principales cellules de l'endocarde qui forment un revêtement lisse pour les cavités du cœur et qui recouvrent les valves cardiaques. Elles jouent un rôle essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire et dans l'hémostase (Benamer, 2009 ; Mazevet, 2015 ; Talman and Kivelä, 2018).

3- Physiologie du cœur

3-1- Au cœur de la circulation sanguine

Les contractions du cœur permettent de pomper le sang à l'intérieur des cavités afin de le réoxygéner puis de le renvoyer vers tous les organes du corps (figure 4) (Balosetti, 2016). Le cœur droit permet la circulation pulmonaire ou « la petite circulation » et reçoit le sang veineux désaturé en oxygène en provenance de l'ensemble des tissus de l'organisme à l'exception des poumons (Mahadevan, 2017). Le sang pénètre dans l'oreillette droite par les veines caves supérieure et inférieure et l'orifice du sinus coronaire, et le transfert vers le ventricule droit par la

valve tricuspide, qui va éjecter le sang dans l'artère pulmonaire. Au niveau des capillaires pulmonaires, le sang s'enrichit en oxygène et se débarrasse du gaz carbonique récupéré auprès des tissus métaboliquement actifs grâce à des échanges de gaz avec l'air contenu dans les alvéoles pulmonaires (Benamer, 2009 ; Barrett *et al.*, 2012 ; Balosetti, 2016). La circulation systémique ou « la grande circulation » comprend l'arrivée du sang dans l'oreillette gauche, son passage au ventricule gauche par la valve mitrale pour l'acheminer vers tous les autres organes par l'intermédiaire de l'aorte, première artère à la sortie du ventricule gauche (Benamer, 2009 ; Pérez-Martin *et al.*, 2013) .

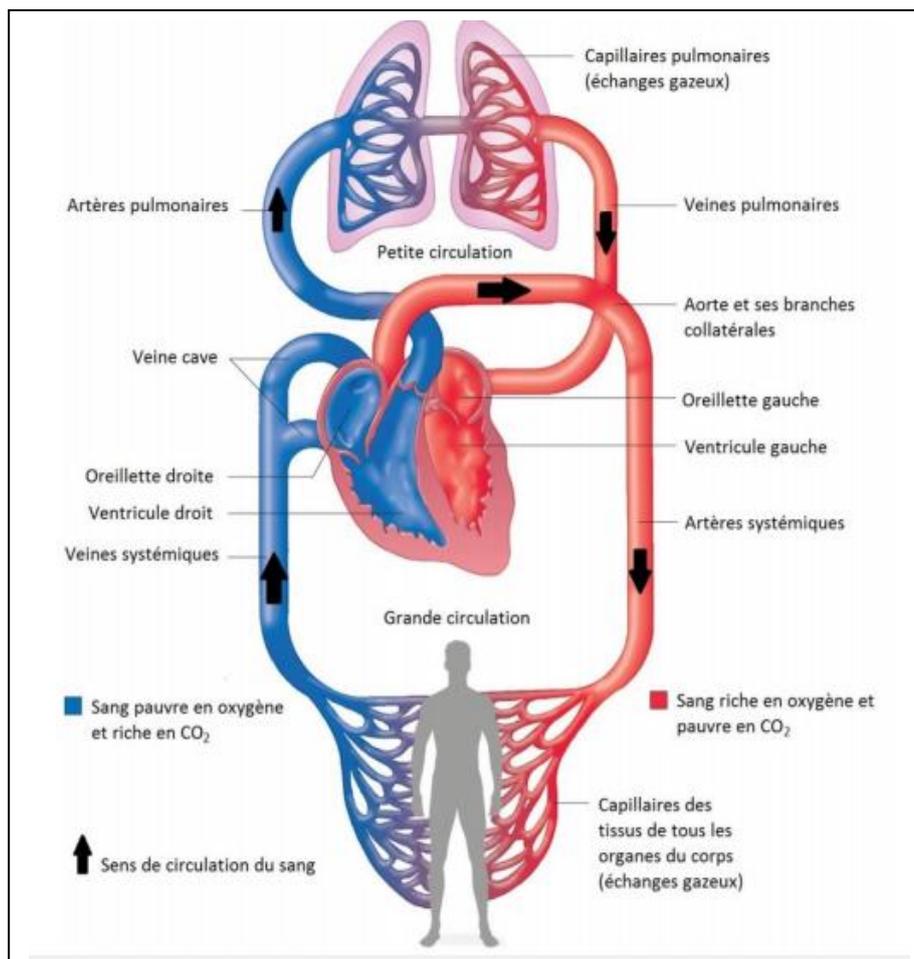


Figure 4 : Circulation sanguine (Balosetti, 2016)

La fonction cardiaque se fait grâce à une structure anatomique efficace où les cavités du cœur communiquent par des orifices comprenant les valves antireflux, un système d'excitation automatique et de mécanique contractile (Benamer, 2009). En effet, le fonctionnement cardiaque est cyclique et se divise en deux grandes phases : une période de contraction, appelée systole au cours de laquelle le cœur se contracte en commençant par les oreillettes qui envoient le sang vers les ventricules qui se contractent également quelques fractions de secondes après tandis que les valves mitrale et tricuspide se referment et une période de relaxation appelée diastole au cours de

laquelle le cœur se relâche, les valves aortique et pulmonaire se referment pour éviter le reflux du sang dans les ventricules tandis que le sang afflue dans les deux oreillettes (Mazevet, 2015 ; Balosetti, 2016 ; Mahadevan, 2017).

3-2- Mécanique du cœur

Le cœur possède la propriété d'autorhythmicité permettant la coordination entre la dépolarisation et la repolarisation des cardiomyocytes et donc le maintien du cycle cardiaque (Mazevet, 2015 ; Wilcken, 2018). Tous les cardiomyocytes sont excitables, c'est-à-dire capables de répondre à une dépolarisation transitoire de la membrane cellulaire appelée potentiel d'action (PA). En revanche, les cellules du nœud sinusal (ou cellule pacemaker) situées au niveau de l'OD ont la capacité de générer des PA de façon automatique. En effet, les cellules du nœud sinusal ont une fréquence de génération des PA plus élevée permettant ainsi d'imposer le rythme à l'ensemble du cœur (fonction pacemaker). Le nœud SA est donc le stimulateur cardiaque normal, sa vitesse de décharge déterminant la fréquence à laquelle le cœur bat. Les impulsions générées dans le nœud SA traversent les voies auriculaires vers le nœud AV, à travers ce nœud vers le faisceau de His, et à travers les branches du faisceau de His via le système Purkinje jusqu'au muscle ventriculaire (figure 5) (Barrett *et al.*, 2012 ; Mazevet, 2015). Le PA est ensuite converti en réponse mécanique permettant la contraction des cardiomyocytes ventriculaires via le couplage excitation-contraction.

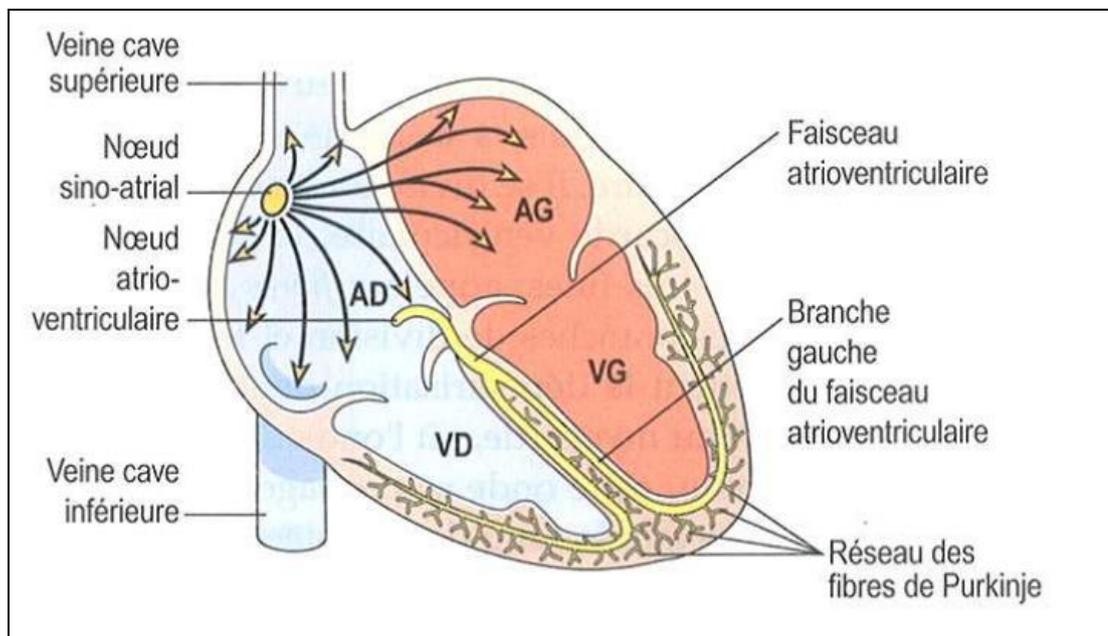


Figure 5 : Le système de conduction du cœur (Mazevet, 2015)

Le nœud sinusal génère chaque battement et le transmet sous forme d'une impulsion électrique au nœud auriculo-ventriculaire qui la relaie aux cardiomyocytes ventriculaires par le biais des faisceaux de His et de Purkinje permettant ainsi la contraction coordonnée des cellules cardiaques.

4-Pathologies cardiaques

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des anomalies structurelle ou fonctionnelle du cœur, représentent la première cause de mortalité dans le monde avec 17.3 millions de décès selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Townsend *et al.*, 2016).

Les maladies cardiovasculaires se décrivent par l'ensemble des dommages qui affecte le muscle cardiaque et les vaisseaux sanguins. Les maladies cardiaques représentent un sous-type des maladies cardiovasculaires où il est possible de retrouver principalement l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque (Go *et al.*, 2014).

La plus récente classification des cardiomyopathies les définit comme des maladies du myocarde associée à une dysfonction ventriculaire. Il existe différentes formes de cardiomyopathies comme la cardiopathie hypertrophique, la cardiomyopathie dilatée, la cardiomyopathie restrictive et la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (Mazevet, 2015; Kervadec, 2017).

Chapitre II

1-Le cancer

Le cancer est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez l'Homme, et forme donc un enjeu de santé publique fort dans le monde (Onfroy, 2016). Les cancers du poumon, de l'estomac, du foie, du côlon et du sein sont ceux qui entraînent le plus grand nombre de décès chaque année. D'après les projections, la mortalité due au cancer devrait augmenter de 50 % d'ici 2030 (OMS, 2013).

Le cancer peut se définir comme une maladie grave liée à la prolifération excessive et anarchique de certaines cellules deviennent immortelles et incontrôlables pouvant former une tumeur maligne et même se propager dans d'autres compartiments de l'organisme pour former des métastases (Genoux, 2006 ; Sudhakar, 2009).

La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires associées à la croissance tumorale a permis l'émergence de nombreuses stratégies thérapeutiques efficaces telles que la chirurgie, la radiothérapie, L'hormonothérapie et la chimiothérapie (Mazevet, 2015 ; Gascon, 2015 ; Wakharde *et al.*, 2018).

La chimiothérapie représente une voie standard des traitements antitumoraux, comprend l'utilisation d'agents chimiques pour arrêter la croissance et éliminer les cellules cancéreuses, Elle a été initialement utilisée dans les tumeurs solides métastatiques et dans les néoplasies hématologiques (leucémies et lymphomes) (Shivani *et al.*, 2014 ; Mazevet, 2015), leurs toxicité peut atteindre de nombreux organes vitaux dont le cœur, les poumons, le système nerveux central, le foie et les reins. Parmi ces toxicités, la toxicité cardiaque ou cardiotoxicité peut se traduire par divers dommages cardiovasculaires pouvant mener à une insuffisance cardiaque parfois mortelle (Albini *et al.*, 2010). Parmi les agents chimio-thérapeutiques en milieu clinique les anthracyclines sont les plus utilisés.

2-Les anthracyclines

Les anthracyclines forment une famille de médicaments anticancéreux isolés à partir de *Streptomyces peucetius* découvert en 1963 par Di Marco (Di Marco *et al.*, 1963 ; Zhou, 2002). La première molécule de cette famille, la daunorubicine, a été isolée en 1963. Son action antileucémique a rapidement été constatée. Deux ans après, l'adriamycine ou doxorubicine, a été caractérisée à partir de mutants de cette souche (Balosetti, 2016). Puis une deuxième génération (épirubicine et édarubicine), et une troisième (amrubicine) ont par la suite été développées. Ces molécules sont fluorescentes et de couleur rubis (suffixe -rubicine) (Donatiello *et al.*, 2002 ; Delemasure *et al.*, 2006).

Les anthracyclines sont des agents cytotoxiques possédant un large spectre d'activité, utilisées dans une grande variété de cancers, telles que les hémopathies (leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes, lymphomes) et les tumeurs solides (cancers du sein, de l'ovaire, gastriques, sarcomes). À ce jour, la doxorubicine (DOXO) est la molécule de référence la plus utilisée en chimiothérapie malgré sa cardiotoxicité élevée (Mizutani *et al.*, 2005; Tacar, 2013).

2-1-La doxorubicine

La DOXO est l'un des médicaments antinéoplasiques les plus puissants prescrits seuls ou en combinaison avec d'autres agents, c'est le composé qui a le plus large spectre d'activité de sa classe. En effet, elle est la molécule la plus utilisée en chimiothérapie pour de nombreux types de tumeurs hématologiques et solides (Carvalho *et al.*, 2009).

Malgré l'efficacité clinique de DOXO, son utilisation est limitée par des effets indésirables non ciblés, en particulier la cardiotoxicité liée à la dose et la toxicité rénale, hépatique..., qui impliquent la formation des radicaux libres et des lésions tissulaires (Alrushaid *et al.*, 2017).

2-1-1-Structure

La DOXO est un antibiotique composé d'un noyau tétracyclique chromophore, sa formule générale est (C₂₇H₂₉NO₁₁HCl⁻), le poids moléculaire est estimé à 580 Da. Elle possède une partie aglyconique composée de quatre anneaux avec de la quinone-hydroquinone adjacente (anneaux C et B). Et le sucre "la daunosamine", lié au cycle (A) par une liaison glycosidique. (figure6) Les agents cytotoxiques de cette classe ont tous une structure quinone et hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électron (Kalyanaraman, 2013; Chavalle, 2017; Varela-López *et al.*, 2019).

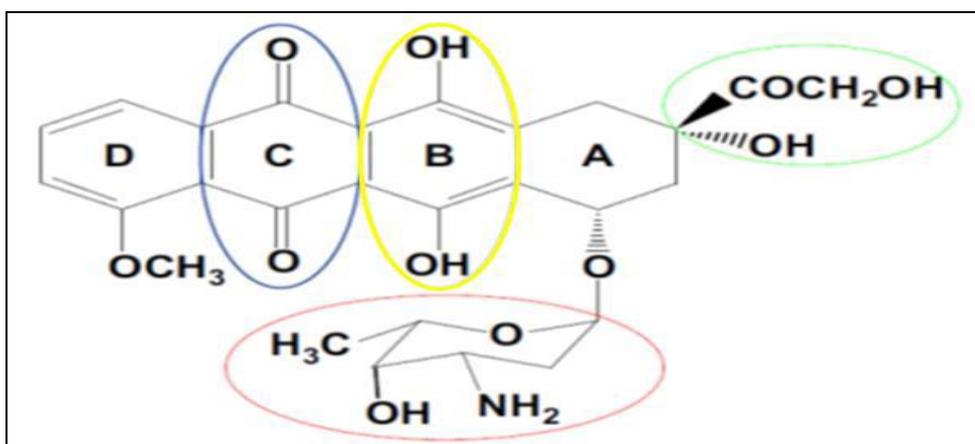


Figure 6 : Structure de doxorubicine (Kalyanaraman, 2013)

Le groupement tétracyclique de la doxorubicine est composé des quatre cycles A-D. Les principaux groupements fonctionnels qui y sont rattachés sont : la quinone sur le cycle C (bleu), l'hydroquinone sur le cycle B (jaune), la chaîne latérale acyclique (vert) et le sucre daunosamine (rouge) sur le cycle A

2-1-2-Pharmacocinétique de la doxorubicine

2-1-2-1-Voie d'administration

La DOXO est une base faible, instable dans le milieu acide ce qui l'empêche d'être administrer par voie orale, elle a aussi des propriétés caustiques interdisant son administration par voie intra musculaire et sous cutanée, aussi elle entraîne une nécrose tissulaire lors de son injection par voie peri veineuse, ce qui le rendre strictement utiliser seulement sous forme injectable par voie intraveineuse (Venable *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2012).

2-1-2-2-Absorption et distribution

Une fois la DOXO est dans le sang, 50 à 85% de ses substances se retrouvent liées à diverses protéines plasmatiques, particulièrement à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine. Ce médicament est rapidement distribué aux divers tissus du corps où il est concentré dans les noyaux des cellules, la concentration est élevée dans le foie et le cœur, les poumons, les reins, la rate et l'intestin grêle, contrairement aux autres organes la DOXO ne traverse pas la barrière hémato encéphalique (Lal *et al.*, 2010; Chavalle, 2017).

Plusieurs études ont montré que la doxorubicine pénètre dans les cellules par diffusion passive, le groupement sucre se charge positivement, ce qui permet de stabiliser la drogue intercalée via des liaisons électrostatiques. Le transport transmembranaire de la doxorubicine associe ainsi une diffusion passive et un efflux actif par la P-glycoprotéine (P-gP) dont le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. L'accumulation intracellulaire de la DOXO entraîne des concentrations 10 à 500 fois supérieures aux niveaux extracellulaires, tandis que les concentrations nucléaires sont 50 fois plus élevées que dans le cytoplasme (Lal *et al.*, 2010 ; Kim *et al.*, 2012).

Après administration intraveineuse de la dose habituelle de 60 à 75 mg / m², la demi-vie initiale de distribution est d'environ 5 minutes avec une demi-vie d'élimination terminale de 20 à 48 heures (Campos *et al.*, 2012).

2-1-2-3-Métabolisme

Elle est extensivement métabolisée, majoritairement au niveau hépatique, et constituée de différentes voies métaboliques, a l'origine de la production de divers métabolites : (Thorn *et al.*, 2011)

- La doxorubicine subit une réduction de la Fonction carbonyle (C = O) de l'atome numéro 13 de carbone de la chaîne latérale de la doxorubicine à un groupement

alcoolique (OH) et cela par stimulation de l'enzyme cytoplasmique (NADPH-dépendant Aldo-céto réductase) et formation du métabolite hydroxy doxorubicine, nommé doxorubicinol qui est le principal métabolite actif de ce médicament. Cette voie métabolique correspond à la voie principale de métabolisation de la doxorubicine (Heibein *et al.*, 2012 ; Zeng *et al.*, 2019).

- La DOXO peut être aussi métabolisée par CYP450 ou par des oxydoréductases mitochondriales en réduisant le groupement quinone en radical doxorubicine semi-quinone (Riddick *et al.*, 2005 ; Chavalle, 2017).
- Une dernière voie, minoritaire, qui représente 1 à 2% du métabolisme de la DOXO par son deglycosylation (la réduction de la liaison O-glycosidique et la perte de la daunosamine) par l'enzyme cytochrome P450 réductase NADPH dépendante et la formation de hydroxy aglycones ou déoxy aglycones (Riddick *et al.*, 2005 ; Mazevet, 2015).
- Les autres métabolites de la DOXO, pouvant être produites sous les réactions de conjugaisons par l'union de la DOXO ou de leur métabolite avec l'acide glucuronique ou le groupement sulfate (Zhou, 2002).

La réduction enzymatique et le clivage en sucre de daunosamine aglycone sont accompagnés par la formation des radicaux libres.

2-1-2-4-L'élimination

La DOXO et ses métabolites seraient rapidement éliminés du plasma et se lie fortement aux tissus, La courbe d'élimination est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. Environ 40-50% de la dose de DOXO administrée est éliminée par le foie dans la bile ou les selles en une semaine, dont la moitié sous forme intacte et le reste sous forme de différents métabolites (Donatiello, 2002 ; Chavalle, 2017), Alors que L'excrétion urinaire est minime (5–15% de la dose) et sous forme inchangée ce qui expliquerait la coloration rouge de l'urine quelques jours après le traitement (Mazevet, 2015 ; He *et al.*, 2018 ; Pfizer Canada SRI, 2019).

2-1-3-Mécanismes d'action de la doxorubicine

L'hydrophobicité de la doxorubicine associée à sa nature de base faible non chargée lui permet de diffuser passivement à travers la membrane plasmique par un mouvement de flip-flop du feuillet externe au feuillet interne (Kara, 2017).

Une fois la doxorubicine pénètre dans le cytoplasme, elle se lie à la sous-unité 20S du protéasome grâce à sa forte affinité, formant un complexe DOXO – protéasome (Minotti *et al.*,

2004 ; Carvalho *et al.*, 2009; Varela-López *et al.*, 2019). Tout d’abord, ce complexe permet une augmentation de l’accumulation de doxorubicine dans le noyau, à l’origine d’un de ses principaux modes d’action. De plus, cela permet l’accumulation de protéines non dégradées, à l’origine d’un signal de l’apoptose cellulaire (figure 7) (Minotti *et al.*, 2004).

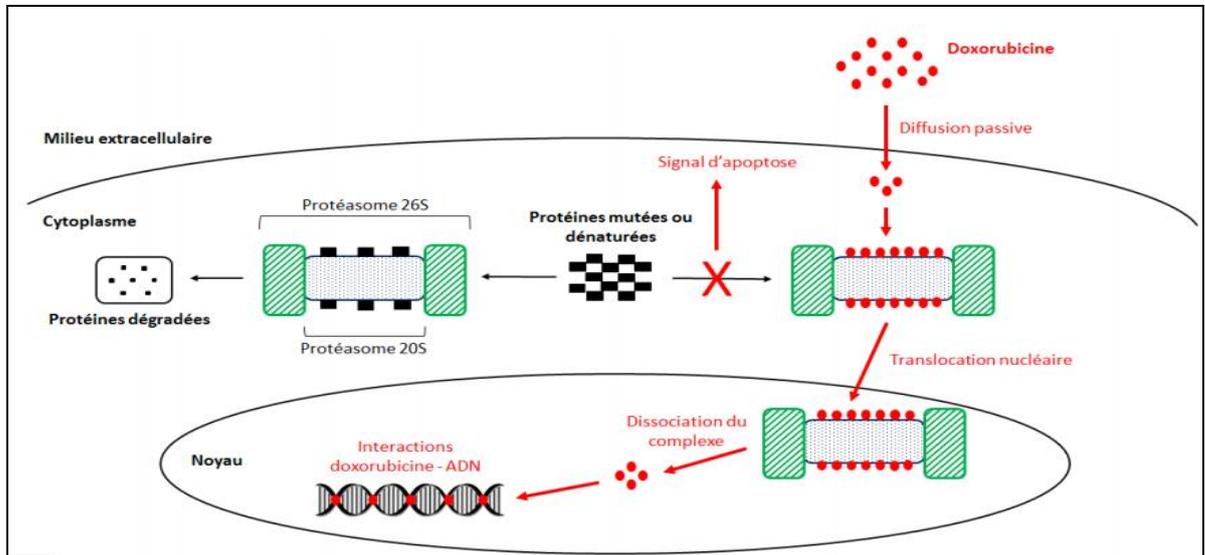


Figure 7 : Modalités d’action du complexe protéasome-doxorubicine (Chavalle, 2017)

La doxorubicine va pouvoir atteindre les différents sites potentiels de son action cytotoxique : le noyau, les mitochondries et les membranes cellulaires, selon plusieurs mécanismes dont l’intercalation à l’ADN, l’inhibition de la topoisomérase II et la formation de radicaux libres (Mazevet, 2015 ; Chavalle, 2017).

2-1-3-1-Intercalation dans la molécule d’ADN

La DOXO comme les autres anthracyclines s’intercale dans le petit sillon de la double hélice d’ADN pour former un complexe [ADN-anthracycline] (Donatiello, 2002 ; Jain *et al.*, 2005). La présence d’un anneau planaire dans leur structure multicyclique leur permet de former des ponts (crosslink) en s’interposant entre deux paires de bases adjacentes principalement sur les résidus guanine du côté 5' (5'-GCN) et d’y contracter des liaisons hydrophobes et électrostatiques (Szulawska and Czyz, 2006; Lauzon, 2008 ; Ghosh *et al.*, 2012; Pérez-Arnaiz *et al.*, 2014). Les liaisons hydrophobes impliquent la structure anthraquinone des anthracyclines, par l’intermédiaire des cycles aromatiques B, C et D, et les paires de bases de l’ADN (Agudelo *et al.*, 2014). Les interactions électrostatiques impliquent d’une part, le groupe amine chargé positivement en C 3’ de la daunosamine des anthracyclines, et d’autre part le groupe phosphate

chargé négativement de l'ADN (Yang *et al.*, 2014 ; Silva *et al.*, 2016). En s'intercalant dans l'ADN et modifiant ainsi leur structure, ce changement conduit à entraver la corrélation enzymatique, l'ADN et l'ARN polymérase et les enzymes de réparation de l'ADN (Outomuro *et al.*, 2007), ce qui inhibe la réplication, la transcription et donc la synthèse protéique nécessaires à la survie de la cellule (figure 8) (Pérez-Arnaiz *et al.*, 2014).

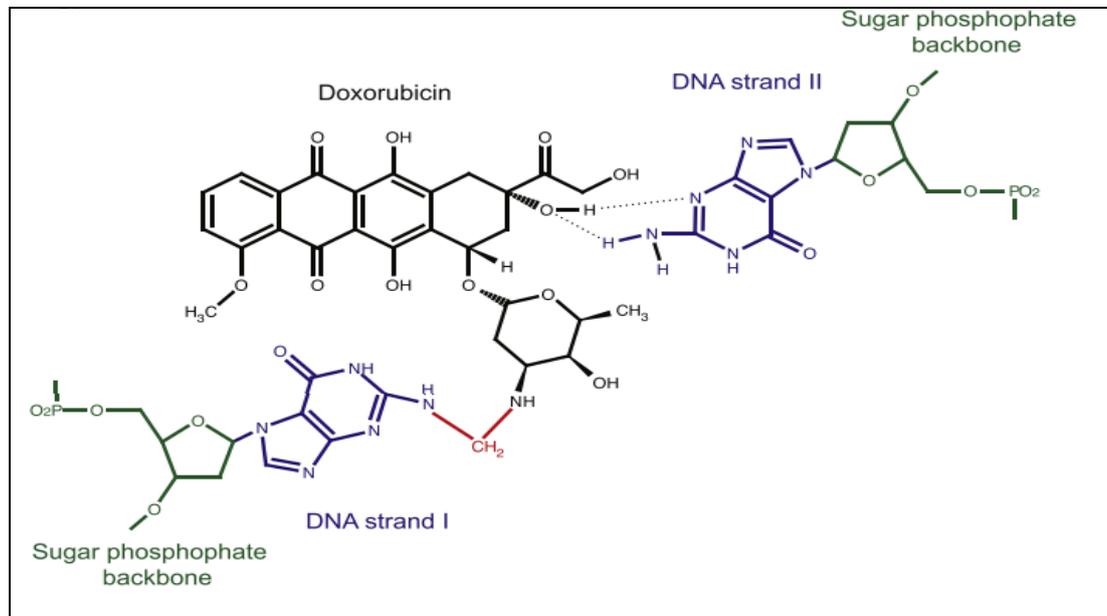


Figure 8 : Structure du complexe doxorubicine-ADN (Yang *et al.*, 2014).

La doxorubicine forme une liaison covalente (représentée en rouge) avec la guanine sur un brin d'ADN médiée par le formaldéhyde et l'hydrogène

2-1-3-2-Inhibition de l'enzyme topo-isomérase II

La topoisomérase II est une enzyme nucléaire chargée de réguler les conversions topologiques de l'ADN pour permettre le bon fonctionnement nucléaire lors de la réplication, la transcription, la suppression des recombinaisons, la ségrégation et la condensation des chromosomes pendant la mitose et probablement la méiose (Potter and Rabinovitch, 2005; Rao, 2013). La topoisomérase crée un complexe avec l'ADN « le complexe de clivage » et induit des cassures doubles brins transitoires de l'ADN afin de permettre à un segment de l'ADN de passer à travers un autre et ensuite relier les extrémités libres des brins coupés pour la restitution de la structure tridimensionnelle de l'ADN (Minotti *et al.*, 2004). L'intercalation de la DOXO à l'ADN stabilise le complexe de clivage lorsque les brins d'ADN sont coupés et liés de manière covalente aux résidus de tyrosine de la topoisomérase II, et empêche éventuellement la rescellement de l'ADN (Minotti *et al.*, 2004 ; Chavalle , 2017). Ce qui provoque l'arrêt du cycle

cellulaire par activation de « check points », responsables d'activer la réparation de l'ADN ou si les dommages sont trop importants, d'activer la mort de la cellule tumorale par apoptose (Koivusalo *et al.*, 2005; Potter and Rabinovitch, 2005 ; Lauzon, 2008).

2-1-3-3-Production des radicaux libres

En plus des actions de la DOXO au niveau de l'ADN, elle est aussi capable d'induire du stress oxydatif dans ses cellules cibles par différents mécanismes.

La réduction de la forme quinone de la DOXO, par le biais des oxydoréductases oxydoréductases NADPH- ou NADH-dépendantes comme le complexe I de la chaîne de transport des électrons ou le CYP450, représente la voie principale qui permet de construire la forme semi-quinone radicale (Minotti *et al.*, 2004 ; Zhu *et al.*, 2016).

Les radicales semi-quinones résultantes réagissent rapidement avec l'oxygène pour générer du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène causant des dommages à l'ADN, Ce processus s'appelle un cycle redox. De plus, la doxorubicine est un chélateur du fer et le complexe doxorubicine-fer catalyse la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux hydroxyles hautement réactifs (Kalyanaraman, 2013 ; Yang *et al.*, 2014 ; Zhu *et al.*, 2016).

Ces radicaux libres formés endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes de la cellule tumorale, qui inhibe sa réparation et la conduit vers l'apoptose (Yang *et al.*, 2014).

Donc l'action proapoptotique de DOXO est en partie initiée par les radicaux libres. Elle est basée sur l'activation de l'expression de la protéine p53 qui se fixe sur l'ADN, y active la transcription du gène Bax (médiateur proapoptotique), qui induit la libération du cytochrome c par ouverture des pores mitochondrial et inhibe celle du gène Bcl-xL (médiateur anti-apoptotique). Cette libération du cytochrome c entraîne la formation de l'apoptosome, complexe effecteur comprenant l'apoptosis activating factor-1 (Apaf-1), le cytochrome c et la pro-caspase-9. Aussi la p53 interagit avec la topoisomérase II, et donc inhibe la fonction ligase (Minotti *et al.*, 2004).

3-Le stress oxydant

Le terme de stress oxydant peut se définir par la rupture de l'homéostasie redox, résulte d'un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers. Ce déséquilibre provient, soit d'une production exagérée d'agents oxydants (radicaux libres et ROS), soit d'une altération des mécanismes de défense antioxydante (enzymatiques ou non) (figure 9) (Berger, 2006 ; Baraka-Vidot, 2014). L'excès de radicaux libres non neutralisés par les moyens de défense est très dommageable pour les macromolécules essentielles (acides nucléiques, lipides et protéines). Ces agressions biochimiques créent des lésions responsables de dysfonctionnement de la cellule variables selon la dose du stress : hyperprolifération, mort cellulaire par apoptose, dépôt de lipides, mutation..., qui conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels souvent irréversibles pour la cellule (Favier, 2003; Haleng *et al.*, 2007 ; Circu and Aw, 2010).

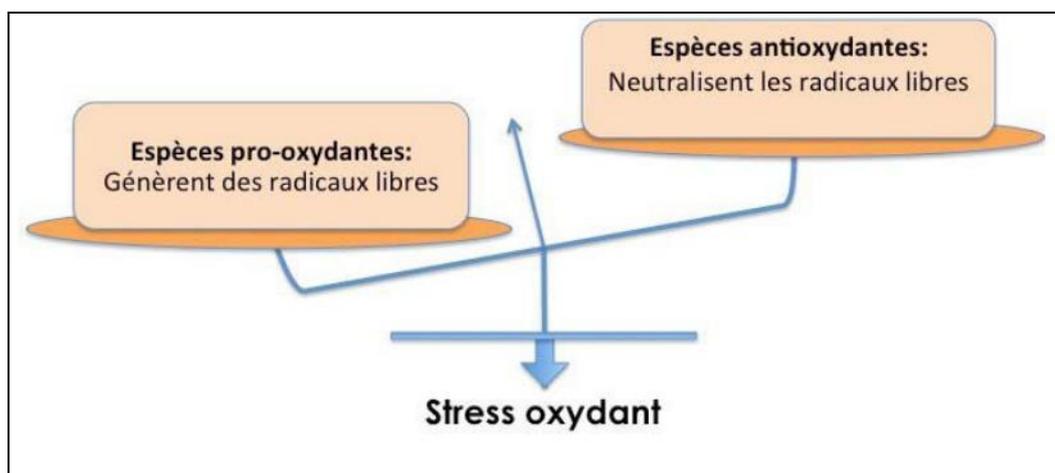


Figure 9 : Le stress oxydant (Baraka-Vidot, 2014).

3-1-Les espèces réactives de l'oxygène et les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atome ou molécule ou fragment de molécule) capables d'exister sous forme indépendante, possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur la couche orbitale la plus externe qui cherchent à se stabiliser (Poisson, 2013 ; Lushchak, 2014). Cet état leur confère une très grande réactivité afin de revenir à l'état stable soit par appariement avec des électrons arrachés sur d'autres molécules en causant leur oxydation soit par le transférer d'un électron en causant leur réduction, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre (Defraigne and Pincemail, 2008 ; Migdal and Serres, 2011),

les radicaux libres ont donc la propriété d'être extrêmement réactifs envers d'autres molécules et possédant une demi-vie très courte (quelques nano- à la milliseconde) (Garait, 2006 ; Poprac *et al.*, 2017).

Dans l'organisme, Les réactions d'oxydation sont des réactions habituelles et indispensables au sein de nos cellules. En effet, Le métabolisme cellulaire produit et utilise en permanence des espèces oxydantes, c'est le cas au cours de la respiration, où chaque cellule réduit notamment l'oxygène en eau (Baraka-Vidot, 2014; Phaniendra *et al.*, 2014), ce processus de réduction n'est cependant pas parfait car 2 à 3 % de l'oxygène sont transformés en espèces réactives de l'oxygène (ERO) particulièrement réactionnelles (Sharma *et al.*, 2018), ces ERO participent à de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme telles que la phagocytose, la transduction de signaux, la mort cellulaire et la régulation du cycle cellulaire (Chen *et al.*, 2012), Bien que physiologique, la production de radicaux libres peut être accidentelle et potentiellement délétère si elle est prolongée ou incontrôlée de nombreux systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) (Beaudeau *et al.*, 2006; Lawson *et al.*, 2017). L'appellation ERO inclut les radicaux libres de l'oxygènes : anion superoxyde : ($O_2^{\cdot-}$), radical hydroxyle : (OH^{\cdot}), mais aussi certains dérivé oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Selon les auteurs, ils incluent également le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}), l'anion peroxydrite ($ONOO^-$), également désignés espèces réactives de l'azote (ERN) (Defraigne and Pincemail, 2008 ; Bennamara, 2017). Les principales espèces réactives de l'oxygène générées dans les systèmes biologiques sont montrées dans le Tableau 1.

Tableau 01: Les principales espèces réactives de l'oxygène (Delattre, 2005)

| Radicaux libres (RL) | Espèces réactives non radicalaires |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) | Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) |
| Hydroxyle (OH^{\cdot}) | Oxygène singulet (1O_2) |
| Alcoxyle (RO^{\cdot}) | Hydroperoxyde (ROOH) |
| Peroxyle (RO_2^{\cdot}) | Acide hypochlorique (HOCl) |
| Hypochlorite ClO^{\cdot} | Ozone (O_3) |
| Radical oxyde nitrique NO^{\cdot} | Peroxydrite ($ONOO^-$) |

3-1-1-L'origine des radicaux libres

Les radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes.

3-1-1-1-Sources exogènes

Les radicaux libres exogènes proviennent d'un apport extérieur, c'est-à-dire lors d'une Exposition à un environnement toxique (pesticide) tels que l'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂), quelque médicaments comme les anticancéreux tels que les anthracyclines, Les xénobiotiques comme les pesticides, la fumée de cigarettes, l'ingestion d'alcool et la contamination par Les métaux toxiques (chrome, cuivre, vanadium...) (Favier, 2003 ; Sharma *et al.*, 2018). Les rayonnements sont également capables de générer des radicaux libres, soit en scindant la molécule d'eau lorsqu'il s'agit des rayons ionisants X ou γ , soit en activant des molécules photosensibilisantes lorsqu'il s'agit des rayons ultraviolets qui vont par ce mécanisme produire des anions superoxydes et de l'oxygène singulet (Favier, 2003 ; Chen *et al.*, 2012).

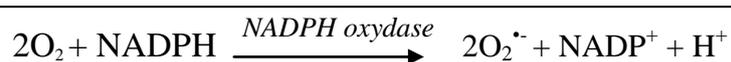
3-1-1-2-Sources endogènes

La production endogène des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources, de manière générale, toute réaction biochimique faisant intervenir la molécule d'oxygène est susceptible d'être à l'origine d'une production d'ERO (Lushchak, 2014).

Il s'agit principalement de la NADPH oxydase membranaire et du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, mais d'autres sources, cytosoliques ou présentes au sein de différents organites cellulaires peuvent également jouer un rôle dans la modulation de la signalisation intracellulaire: xanthine oxydase, enzymes de la voie de l'acide arachidonique (lipo-oxygénases, cyclo-oxygénases), enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P₄₅₀) et peroxyosomes (Pham-Huy *et al.*, 2008 ; Bennamara, 2017).

➤ NADPH oxydase

La NADPH oxydase joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes (Garait, 2006). En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, interagit avec le substrat intracellulaire (NADH⁺, ou NADPH⁺) et catalyse la formation d'O₂^{•-}. Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Belviranli and Gökbel, 2006).



➤ Chaîne respiratoire mitochondriale

L'oxygène consommé par la mitochondrie est réduit de façon tétravalente (addition de quatre électrons) en deux molécules d'eau, participe à la production d'énergie par l'intermédiaire d'une série de transporteurs d'électrons appelés communément la chaîne de transport d'électrons (Beaudeau *et al.*, 2006). La fuite des électrons dans cette chaîne de transport peut intervenir aux niveaux des complexes I et III, comme l'a montré la réduction de la production des ERO après inhibition par la roténone (complexe I) et l'antimycine A (complexe III). Cette fuite d'électrons est limitée, représentant 1 à 3% de la production électronique, ce qui est à l'origine de la formation de l'anion superoxyde (Beaudeau *et al.*, 2006 ; Bennamara, 2017 ; Tvrdá and Benko, 2020) (figure 10).

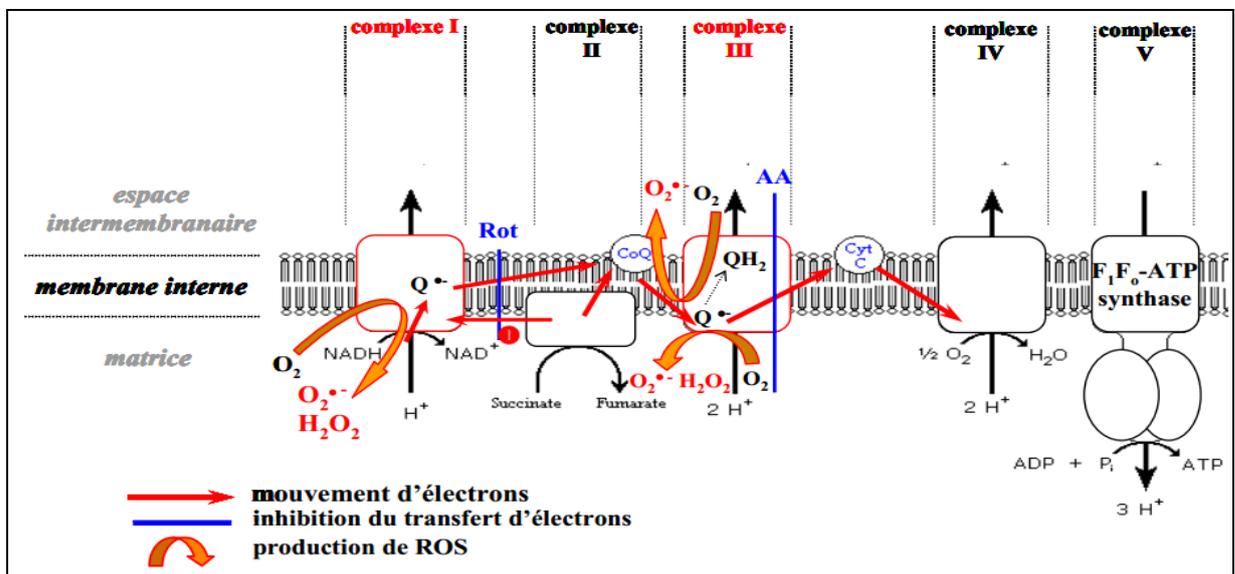
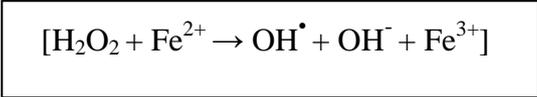


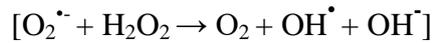
Figure 10 : Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire (Garait, 2006). Deux sites de production d'O₂^{•-} sont reconnus : le complexe I et le complexe III. L'utilisation de la roténone (Rot) et de l'antimycine A (AA) a permis de localiser la production de ROS au niveau de ces complexes et de mettre en évidence le flux inverse d'électrons remontant du complexe II au complexe I.

L'anion superoxyde va par ailleurs pouvoir être dismuté, réaction qui peut être catalysée par la superoxyde dismutase, ayant pour conséquence la génération de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier n'est pas un radical libre au sens propre mais il est extrêmement réactif et possède un fort pouvoir oxydant (Belviranli and Gökbel, 2006 ; Phaniendra *et al.*, 2014).

Le peroxyde d'hydrogène peut alors réagir avec des métaux de transition résultant en sa dissociation en radical hydroxyle OH• Selon la réaction de Fenton :



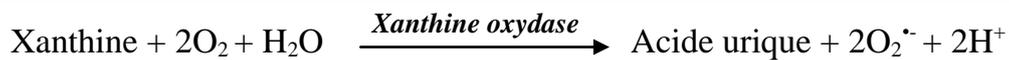
De plus, le peroxyde d'hydrogène peut, grâce à la réaction avec l'anion superoxyde, ditération de Haber-Weiss, générer une production de radical hydroxyle :



Ainsi, la fuite d'électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire d'ERO dans la cellule (Garait, 2006 ; Belviranli and Gökbel, 2006 ; Lawson *et al.*, 2017).

➤ **Xanthine oxydase**

Dans les conditions physiologiques, la xanthine oxydase (XO) catalyse l'hydroxylation oxydative de l'hypoxanthine en xanthine puis la xanthine en acide urique en produisant l'anion superoxyde (Belviranli and Gökbel, 2006), notamment lors d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie, L'O₂^{•-} produit est rapidement converti en ONOO⁻ par son interaction avec le NO (Phaniendra *et al.*, 2014).



➤ **Peroxisomes**

Les peroxysomes sont des organites cellulaires renferment de nombreuses enzymes générant le H₂O₂ principalement par la β-oxydation des acides gras, qui est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation importantes dans le processus de détoxification des xénobiotique (Belviranli and Gökbel, 2006). Seule une faible quantité d'H₂O₂ produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase (Garait, 2006 ; Tvrdá and Benko, 2020).

➤ **Réticulum endoplasmique lisse**

Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques (Delattre *et al.*, 2005). Les plus étudiées de ces enzymes appartiennent à la famille des cytochromes P₄₅₀, qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, et réduisent l'oxygène moléculaire pour former O₂^{•-} et/ou H₂O₂. Il semble que cette production intervenir dans la régulation redox de certaines fonctions essentielles du réticulum endoplasmique (Garait, 2006).

3-2-Les conséquences du stress oxydant

A concentration élevée les ERO peuvent engendrer des lésions importantes sur toutes les macromolécules contenues dans les cellules, particulièrement les lipides, les protéines, l'ADN et les glucides, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2003).

3-2-1-Les conséquences biochimiques

➤ *Modification de l'ADN*

L'ADN est une cible privilégiée pour les ERO, Cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^\bullet peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra caténaire, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (figure 12) (Favier, 2003).

Les dommages oxydatifs à l'ADN sont principalement induits par l'hydroxyle radical et le peroxy-nitrite. La base de l'ADN la plus ciblée est la guanine, car elle est la plus facilement oxydée, la guanine peut être oxydée par le radical hydroxyle en 8-hydroxy-Guanosine (8-OH-G) (figure 11) aboutissant à la formation de 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement et peut être mesuré comme marqueur de stress oxydant. D'autres bases d'ADN sont également oxydées de manière similaire par l'hydroxyl radical (Favier, 2003 ; Dizdaroglu and Jaruga, 2012 ; Kalyanaraman, 2013).

Ces radicaux peuvent aussi attaquer la fraction glucidique de l'ADN, l'oxydation du désoxyribose est moins probable que celle des bases, elle mène soit à une perte de base adjacente et donc à la formation des sites abasiques ou bien à une rupture de la liaison phosphodiester créant une coupure du simple brin d'ADN (Favier, 2003).

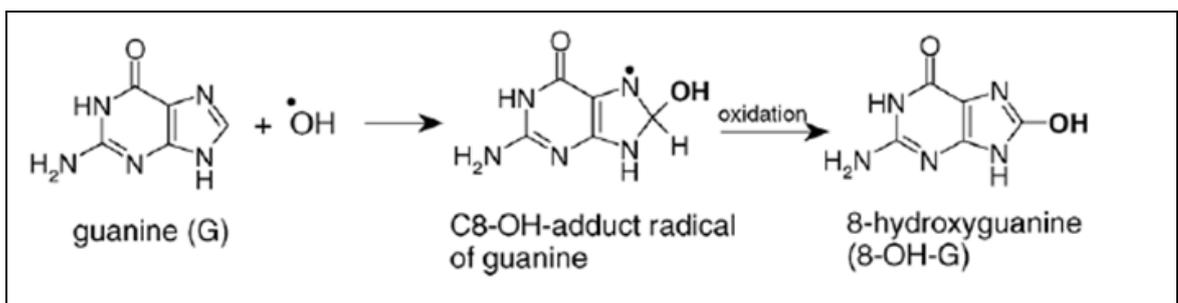


Figure 11 : Réaction de la guanine avec le radical hydroxyle (Valko et al., 2006)

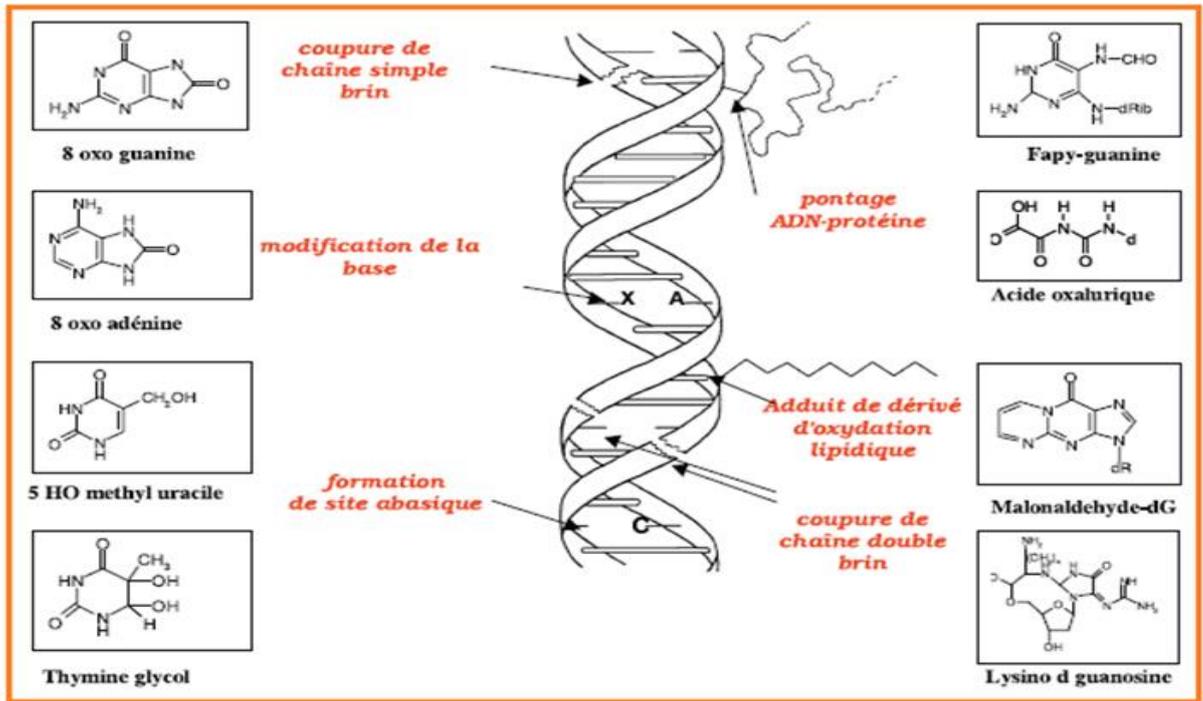
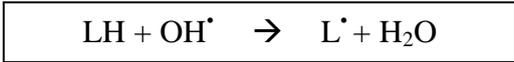


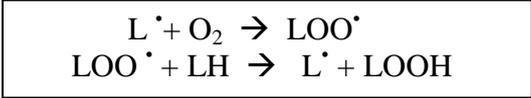
Figure 12: Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO (Favier, 2003)

➤ **Modification des lipides**

La peroxydation lipidique correspond à l'attaque des cibles lipidiques par les ERO. Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle qui est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation (Colas, 2011).

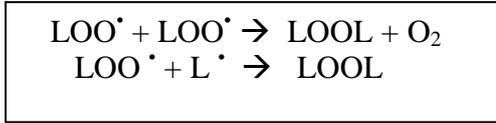


- Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (LOO^\bullet), suffisamment réactif pour arracher un H^+ à un AGPI voisin, qui conduit à la formation d'hydroperoxydes (LOOH^\bullet) : c'est la phase de propagation :



-La réaction se termine par la formation d'aldéhyde ou par la formation d'un composé cyclique qui vont altérer la membrane cellulaire pouvant entraîner une perte d'intégrité de la cellule et de ses organites (Valko *et al.*, 2006). Ou encore par la réunion de deux radicaux libres

qui se combinent pour former des composés non radicalaires : c'est la phase de terminaison (Hiltenbrand, 2016).



La peroxydation de lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes. Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), le acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE), sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique (figure 13) (Favier, 2003 ; Hiltenbrand, 2016).

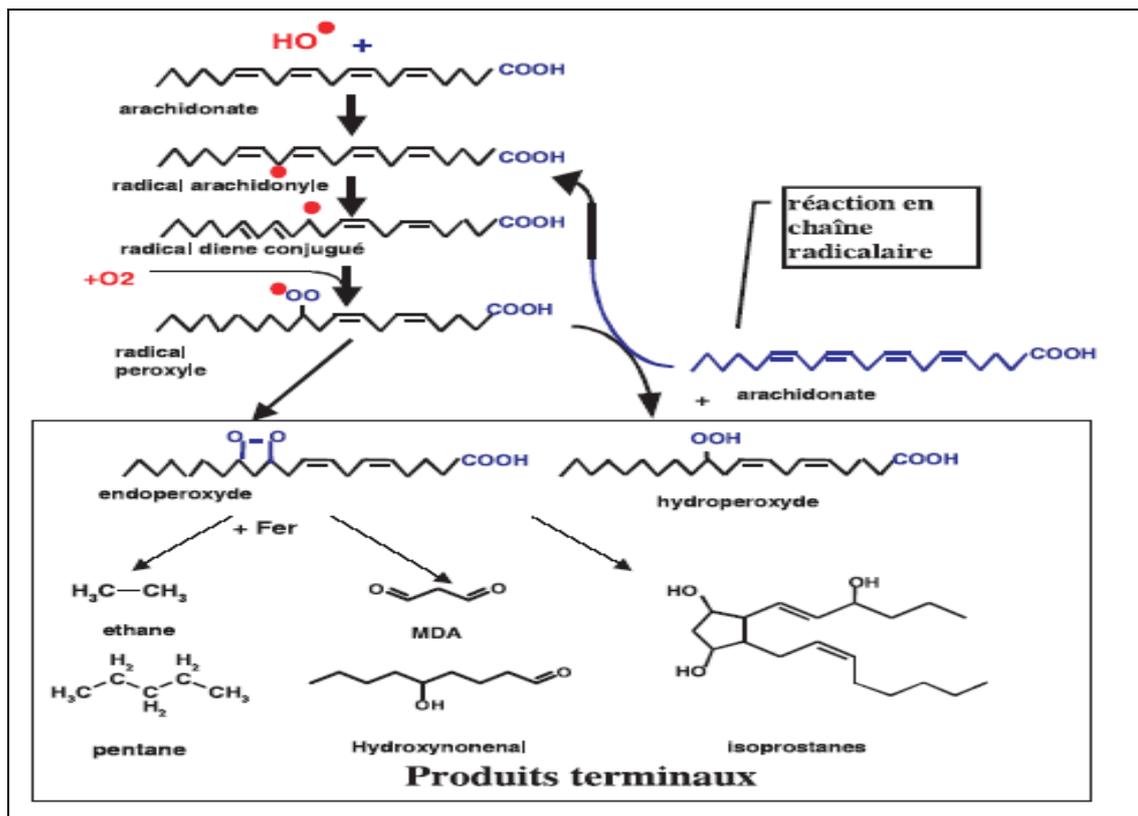


Figure 13: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

➤ *Modifications des protéines*

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines et les AA sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. Les AA les plus sensibles aux actions des ERO sont (Levine, 2002):

-Les acides aminés aromatiques sont plus particulièrement sensibles à ces phénomènes, comme : le tryptophane, la phénylalanine et la tyrosine sur lesquels le radical OH^\bullet s'additionne en modifiant la conformation de la protéine (Koechlin, 2006).

-Les acides aminés soufrés tels que la cystéine et la méthionine; leur oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc à l'agrégation de plusieurs molécules de protéines (Koechlin, 2006).

-Les acides aminés basiques : l'histidine, la lysine, leucine et l'arginine, sont également sensibles au radical hydroxyle et forment ainsi des dérivés carbonyles ou hydroxyles semi-aldéhydes (Poisson, 2013).

Les radicaux libres sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome. Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Favier, 2003 ; Koechlin, 2006).

3-2-2-Les conséquences biologique

La surproduction des espèces réactives de l'oxygénées sont impliqués dans l'étiologie de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à l'évolution de complications, la plupart des maladies apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres (Favier, 2003).

De nombreuses études indiquent que le stress oxydant est potentiellement impliqué dans le développement de plusieurs pathologies humaines comme l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, le diabète, la carcinogenèse, les maladies auto-immunes (sclérose en plaque), l'immunodépression (SIDA), les maladies du système nerveux et les maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson...), les problèmes de vision (cataracte), les troubles rénaux, les maladies respiratoires et les maladies inflammatoires (figure 14) (Favier, 2003 ; Sharma, 2014).

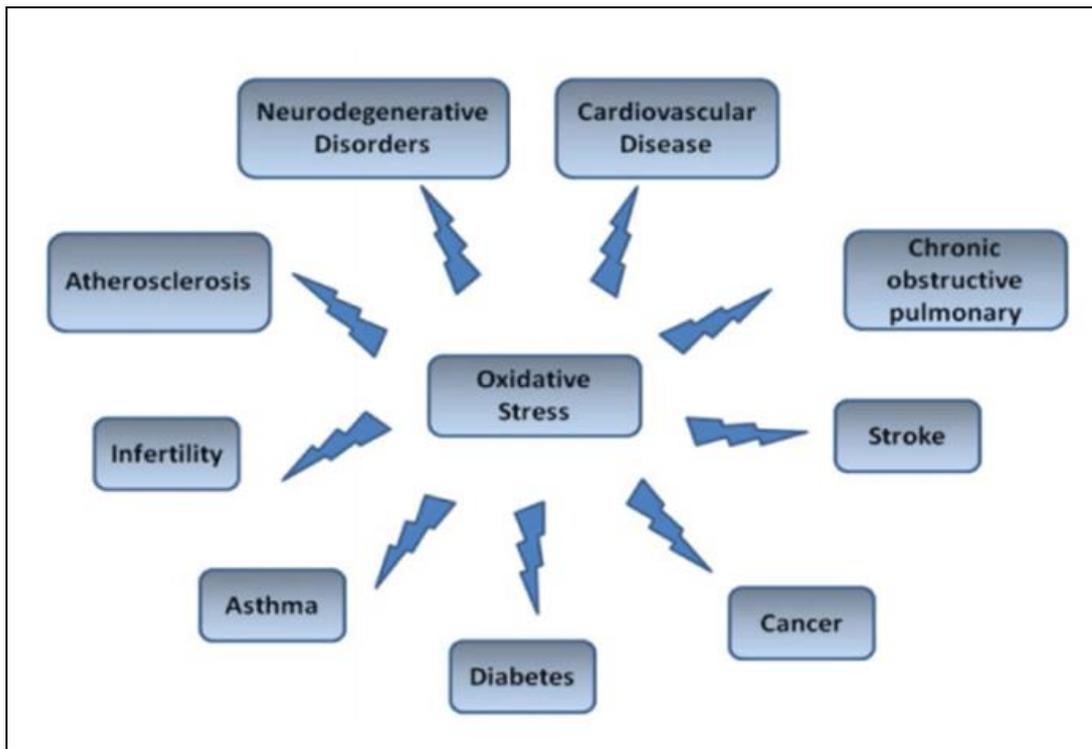


Figure 14 : Les maladies induites par le stress oxydatif chez l'homme (Sharma, 2014)

3-3-Les systèmes antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui à faible concentration, prévient ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat. Ils ont pour rôle d'empêcher la formation de radicaux libres, de permettre leur élimination ou bien de réparer les dégâts (Poisson, 2013 ; Adwas *et al.*, 2019).

Pour se protéger des effets délétères des ERO, l'organisme dispose deux systèmes de défenses antioxydantes : Le système endogène constitué d'enzymes ou d'agents réducteurs dont le rôle est de neutraliser les ERO par leur transformation en molécules stables et non réactives. La deuxième ligne de défense « les piègeurs de radicaux libres » qui sont des composés exogènes apportés par l'alimentation et dont le rôle essentiel est de neutraliser les effets toxiques des ERO, limitant ainsi toute atteinte de l'intégrité cellulaire (figure15) (Koechlin, 2006 ; Haleng *et al.*, 2007).

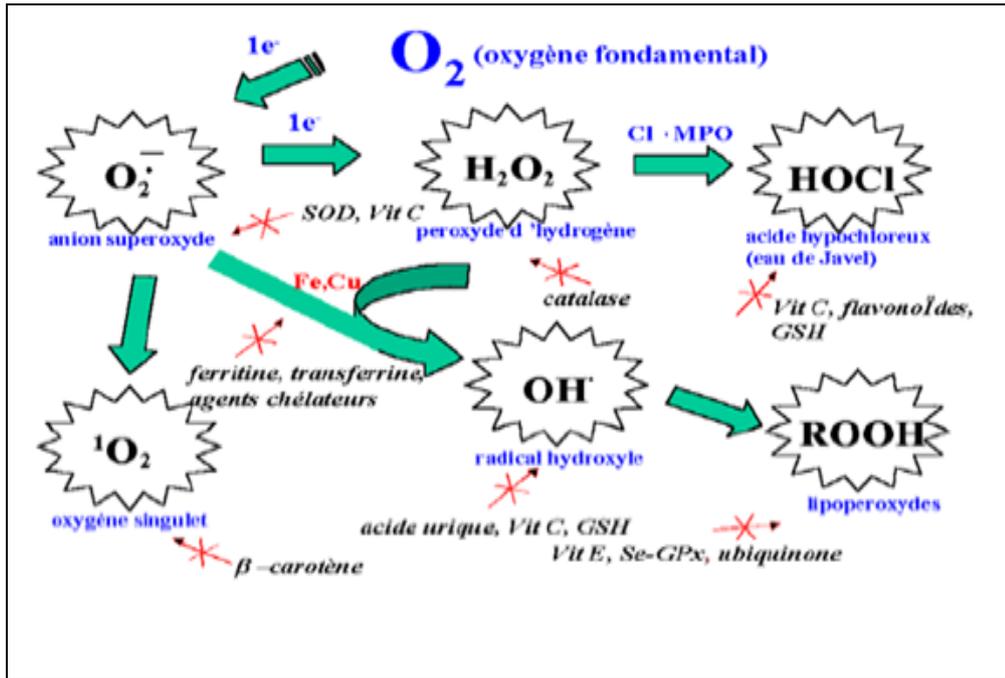


Figure 15 : Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants (Haleng et al., 2007)

3-3-1- les systèmes antioxydants enzymatiques

Les enzymes antioxydants dans toutes les cellules du corps se composent de trois grandes classes considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS. Qui sont les catalases, les superoxydes dismutases (SOD) et les glutathion peroxydases (GPX), qui jouent tous un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie dans les cellules (Haleng et al., 2007).

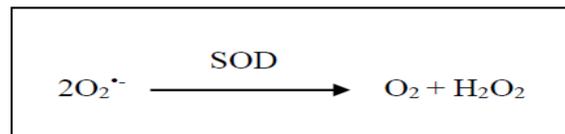
Ainsi que d'autres enzymes (l'hème oxygénase 1, les thioredoxines) ayant également des propriétés anti-oxydantes. Elles peuvent toutes transformer les espèces radicalaires en composé moins réactifs (Poisson, 2013).

➤ Les superoxydes dismutases (SOD)

La SOD est une métalloenzyme intracellulaire qui assure la première ligne de défense contre le stress oxydant. Chez l'homme, les plus hauts niveaux de SOD se trouvent dans le foie, la glande surrénale, les reins et la rate (Scheibmeir et al., 2005).

Elle est classée en trois isoenzymes selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire : La SOD1 cytosolique, et la SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre et le zinc comme cofacteurs nécessaires à l'activité enzymatique (Cu/Zn-SOD), alors que la SOD2 mitochondriale utilise le manganèse (Mn-SOD) (Baudin, 2006 ; Haleng *et al.*, 2007).

La SOD est une enzyme antioxydant primaire essentiel qui réagit en défense de l'organisme contre les produits toxiques. Qui catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en deux produits: l'oxygène moléculaire et le peroxyde d'hydrogène (Baudin, 2006 ; Poisson, 2013).



L'activité antioxydante des SOD est incomplète, car en éliminant l'anion superoxyde, elles produisent du peroxyde d'hydrogène. Les deux autres systèmes enzymatiques antioxydants à savoir les peroxydases (glutathion-peroxydase) et la catalase ont pour rôle d'éliminer le H₂O₂ y compris celui produit par les SOD (Baudin, 2006).

➤ **Les glutathion peroxydases (GPx)**

Un taux de 85% de l'activité peroxydasique est assuré par les peroxydases, et chez l'Homme tout particulièrement par les glutathion-peroxydases (GPX), qui sont des enzymes composées de quatre sous-unités, chacune contenant un atome de sélénium essentiel à l'activité enzymatique. Elles se trouvent dans le cytosol, la mitochondrie, le réticulum endoplasmique et le noyau (Rahman *et al.*, 2006 ; Baudin, 2006).

Le rôle de la (GPx) est de réduire d'une part le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en molécule d'eau (H₂O), et d'autre part les hydroperoxydes organiques (ROOH) toxiques formés par l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés, en alcools (ROH) (Rahman *et al.*, 2006 ; Baudin, 2006 ; Haleng *et al.*, 2007).

Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG). La régénération du GSH est catalysée par la glutathion réductase (GR) (figure 16), qui agit par oxydation du NADPH,H⁺ fourni par la voie des pentoses phosphates (Serdar *et al.*, 2006 ; Baudin, 2006 ; Rahman *et al.*, 2006).

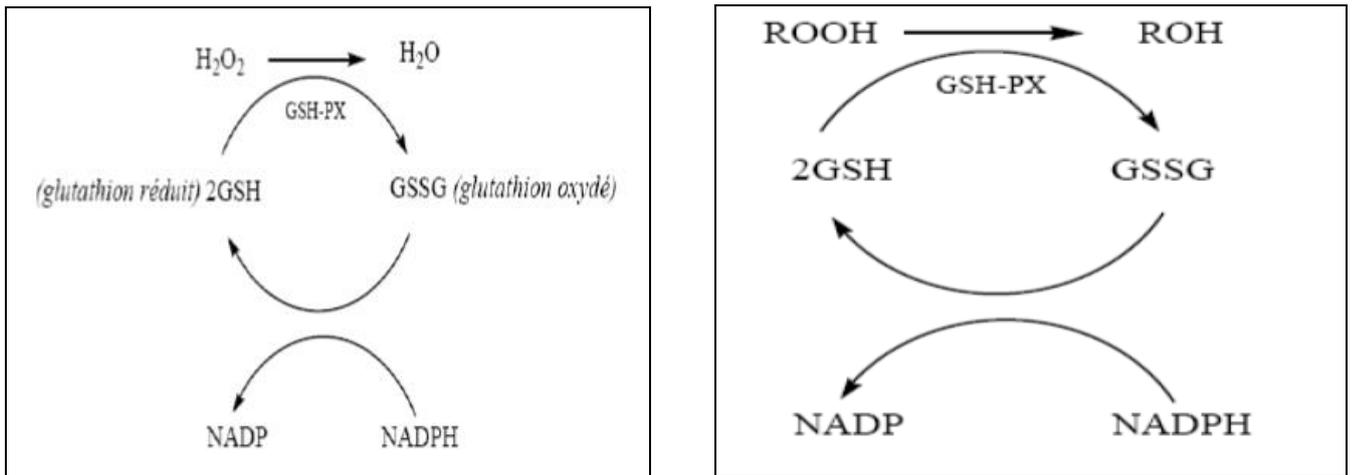


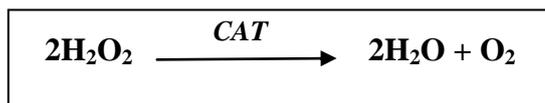
Figure 16 : Schéma de la réduction d'une d'hydroperoxydes inorganique (H_2O_2), ou organiques ($ROOH$) par le GPX (Kara, 2017)

➤ La catalase

La CAT est une enzyme héminique tétramérique de 240 kDa avec quatre sous unités similaire chaque sous unité comporte un groupement ferriprotoporphyrine dans son site actif avec un atome de fer a l'état Fe^{3+} (Ighodaro *et al.*, 2017).

La CAT est une enzyme antioxydante commune présente presque dans tous les tissus vivants qui utilisent de l'oxygène, essentiellement localisée dans les peroxysomes et dans les érythrocytes (Baudin, 2006 ; Ighodaro *et al.*, 2017).

L'enzyme utilise du fer ou du manganèse comme cofacteur et joue un rôle significatif dans le contrôle de la concentration de peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) afin d'éliminer leur excès par une réaction de dismutation en une molécule d'eau et d'oxygène moléculaire qui sont des composés stables selon la réaction suivante (Baudin, 2006 ; Valko *et al.*, 2006 ; Ighodaro *et al.*, 2017).



➤ **Le système thiorédoxine**

Les TPX sont des enzymes à activité antioxydant intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH). elle possède trois isoformes chez l'homme : Trx1, Trx2 et Trx3 qui sont respectivement localisées dans le cytosol, la mitochondrie et les spermatozoïdes (Mahmood *et al.*, 2013 ; Adeline, 2018).

Le système Trx possède un rôle important de défense vis à vis du stress oxydant protéger les protéines cytosoliques riches en ponts disulfures en les maintenant sous forme réduite grâce à son activité oxydo-reductase afin d'éviter la formation de liaisons disulfures au niveau intra- ou inter- moléculaire (Arner *et al.*, 2000 ; Adeline, 2018).

La TRX sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif (Haleng *et al.*, 2007).

➤ **L'Hème Oxygénase-1**

L'hème oxygénase est un membre de la famille des protéines de choc thermique qui jouent un rôle protecteur dans l'inflammation, il est considéré comme une enzyme cytoprotectrice en raison de sa capacité à réduire le stress oxydatif (figure 17) (Rahman *et al.*, 2006 ; Osman *et al.*, 2016).

Trois isoformes de HO (HO-1, HO-2 et HO-3) ont été caractérisées : HO-1 seul est inductible alors que HO-2 et HO-3 sont constitutifs. HO-1 est exprimé par les cellules épithéliales des voies respiratoires, les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales et inflammatoires bronchiques. HO-1 est majoritairement localisée dans les microsomes et a une masse de 32 000 Da (Rahman *et al.*, 2006 ; Grochot-Przeczek *et al.*, 2012).

Une fonction majeure de HO-1 est de métaboliser l'hème qui s'accumule dans les tissus à la suite du renouvellement des globules rouges. La dégradation de l'hème donne du fer, du monoxyde de carbone et de la biliverdine, qui est transformée en bilirubine sous l'effet catalytique de la biliverdine réductase. Le fer produit par l'activité de l' HO stimule la synthèse de la ferritine, qui est aussi impliquée également dans la réponse antioxydante (Ham *et al.*, 2012 ; Osman *et al.*, 2016).

De plus, il a été démontré que le monoxyde de carbone et les pigments biliaries générés par l'action de HO-1 sur l'hème possèdent des propriétés d'élimination des radicaux libres (Rahman *et al.*, 2006).

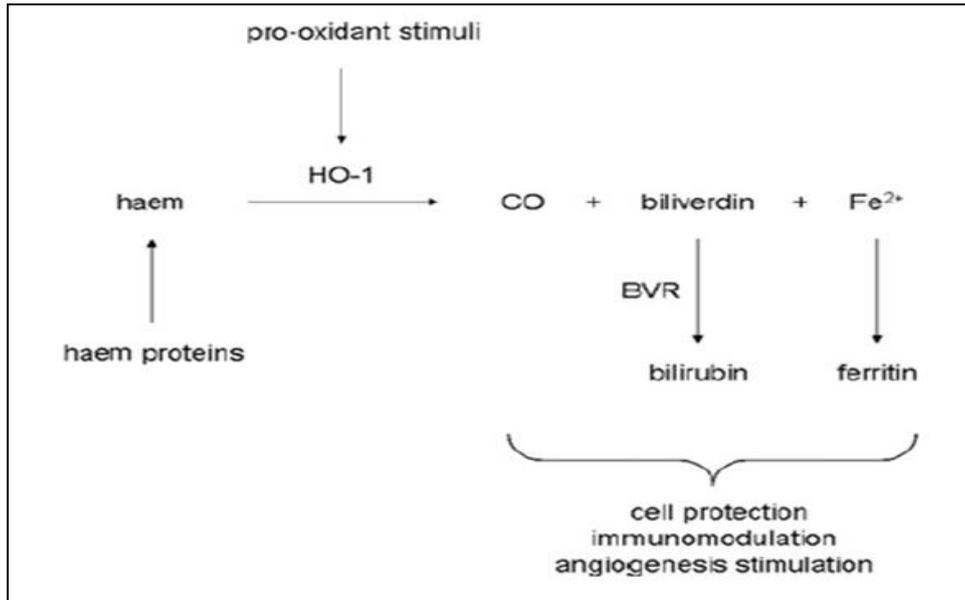


Figure 17 : L'activité de HO-1 (Grochot-Przeczek *et al.*, 2012)

3-3-2- Les antioxydants non enzymatiques

Les systèmes antioxydants endogènes non enzymatiques comprennent plusieurs substances protéiques et non protéiques capable de piéger et de détruire les ERO, parmi les quelles on peut citer: la transferrine, l'apotransferrine, la ceruloplasmine, l'albumine, le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, les hormones sexuelles femelles, la mélanine, la mélatonine et le coenzyme Q10 (Favier, 2003 ; He *et al.*, 2017). En raison de leur emplacement, ces protéines et substances de faible masse moléculaire fournissent des mécanismes efficaces de défense intracellulaire ou extracellulaire contre les ERO et ERN (Favier, 2003 ; Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

➤ Le Glutathion

Le glutathion (GSH) est le thiol majeur le plus abondamment, c'est un tripeptide (L γ -Glutamyl-LCystéinyglycine) présent à des concentrations millimolaires dans le milieu intracellulaire (0.5-10mM) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH) (Lu, 2013). Avec son groupement actif sulfhydrile (-SH) de la cystéine (Couto *et al.*, 2013), il joue son rôle d'antioxydant par deux mécanismes ; il peut directement piéger les radicaux libres en particulier le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle avec la formation d'une molécule de glutathion dissulfure oxydée (GSSG), et leur régénération se fait à l'aide de glutathion réductase en présence de NADPH (Baudin, 2006). Il participe également comme co-substrat aux réactions

qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la GPx, de la GST et de la GR (figure 18) (Lawson *et al.*, 2017 ; Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

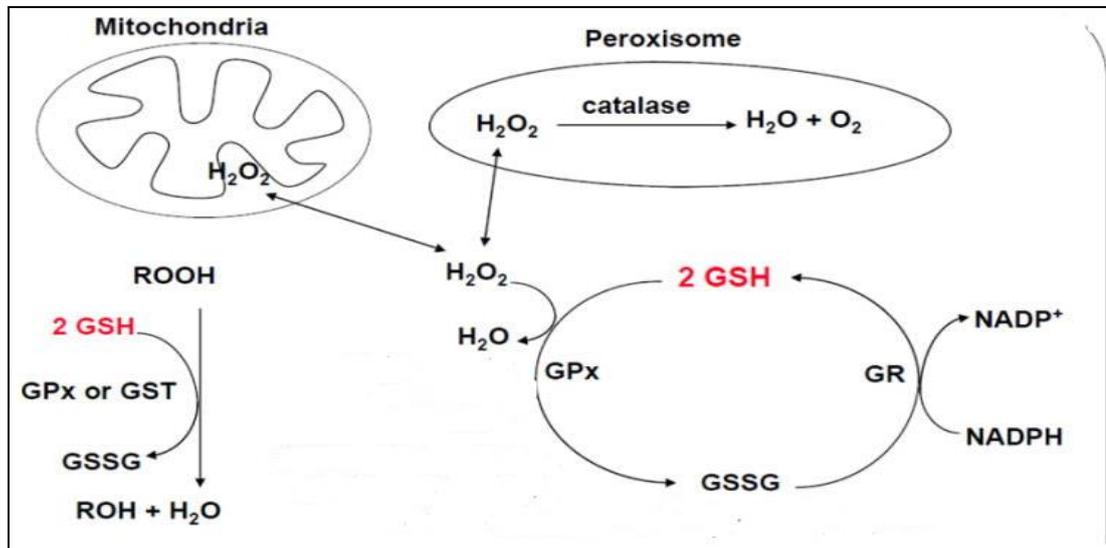
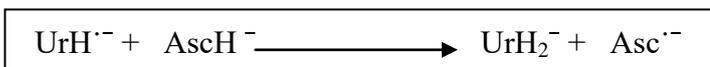


Figure 18 : Le système d'antioxydant du glutathion (Lu, 2013)

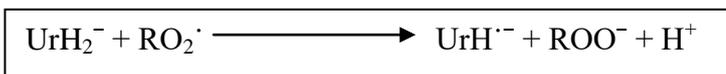
Outre les rôles principaux de protection contre le stress oxydant, le GSH permet la régénération de différents anti-oxydants dont les vitamines C et E, la détoxification des xénobiotiques et / ou de leurs métabolites par une réaction de conjugaison, et intervient aussi dans le transport de certains acides aminés dont la cystéine (Lu, 2013 ; Poisson, 2013). Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress (Valko *et al.*, 2006).

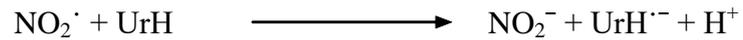
➤ L'acide urique

L'acide urique (UA) est l'un des composés organiques de faible poids moléculaire, qui est généré pendant le métabolisme des purines, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate (UrH₂⁻), qui est capable de réagir avec les radicaux OH[•]. Cette réaction conduit à la formation d'une espèce radicalaire UrH^{•-} qui est relativement stable (Sautin *et al.*, 2008). Ce radical peut être à son tour réduit par l'ascorbate (AscH⁻) (figure), régénérant ainsi l'UrH₂⁻ et limitant l'action du radical urate avec d'autres cibles :



L'urate est également capable de réagir avec les radicaux RO₂[•], NO₂[•] selon les réactions :





Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par l'ascorbate) (Haleng *et al.*, 2007 ; Mirończuk-Chodakowska *et al.*, 2018). L'acide urique représente 60 % de la capacité anti-oxydant plasmatique (Poisson, 2013).

➤ *Le coenzyme Q10*

Le coQ10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, Il appartient à la chaîne de respiration mitochondriale et permet le transport d'électrons des complexes I et II vers le complexe III (Mirończuk-Chodakowska *et al.*, 2018). Il est également présent dans les lipoprotéines où il a un effet anti-oxydant : il inhibe la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux peroxydes, en synergie avec la vitamine E, étant donné que le coenzyme Q est le seul anti-oxydant liposoluble endogène (Haleng *et al.*, 2007 ; Bentinger *et al.*, 2010).

3-3-3-*Les systèmes antioxydants exogènes*

Plusieurs substances exogènes ont la propriété de piéger et de détruire les ERO. Les plus importants sont des molécules d'origine alimentaire, comme la vitamine E et la vitamine C, et des composés naturels tels que les caroténoïdes (Guerra-Araiza *et al.*, 2013), les flavonoïdes et les oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs de certain nombre d'enzymes antioxydants (Mirończuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

➤ *La vitamine E*

Ce terme désigne un ensemble d'isomères constituée les tocophérols et les tocotriénols, qui ont les formes α , β , γ et δ , nommées sur la base du nombre et la position des groupements méthyles dans le cycle chromanol, la forme la plus active étant l' α -tocophérol (α -TOH) (Traber and Atkinson, 2007). Son caractère liposoluble lui confère une possibilité de s'insérer entre les lipoprotéines circulantes et au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où il joue un rôle protecteur en réagit avec les radicaux peroxydes (ROO^\cdot) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (Seppanen *et al.*, 2010 ; Wu *et al.*, 2017). De plus, l' α - tocophérol est capable de capter les radicaux superoxydes, hydroxydes ainsi que l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) (Jiang, 2014). La régénération de l' α -tocophérol se fait selon 2 voies : soit *via* la vitamine C, soit en mettant en jeu la tocophéryle réductase qui en présence de GSH redonne de l' α -tocophérol, prêts à stopper une nouvelle attaque radicalaire (figure 19) (Li and Pratt, 2015).

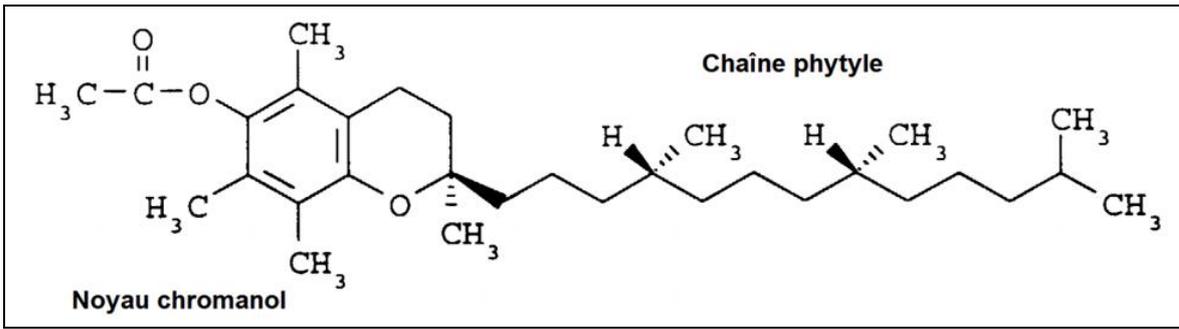


Figure 19: Structure de la vitamine E (Bennamara, 2017)

➤ La Vitamine C

La vitamine C ou l'ascorbate est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présents dans les fluides intra et extracellulaires puisqu'il agit principalement en piégeant directement les ERO non seulement avec les radicaux hydroxyles (OH) mais aussi avec l'anion superoxyde O_2^- et les radicaux peroxydes RO_2 (Valko *et al.*, 2007 ; Landete, 2013). Il est aussi capable de recycler l' α -tocophérol de façon à agir en synergie avec ce dernier dans la prévention de la peroxydation lipidique (figure 20) (Yavari *et al.*, 2015). La vitamine C peut avoir un effet pro-oxydant et ainsi se lier avec des ions métalliques dont Fe^{3+} pour le réduire en Fe^{2+} qui pourra ensuite catalyser différentes réactions dont celle de Fenton, générant ainsi de nouvelles EROs (Gulcin 2012).

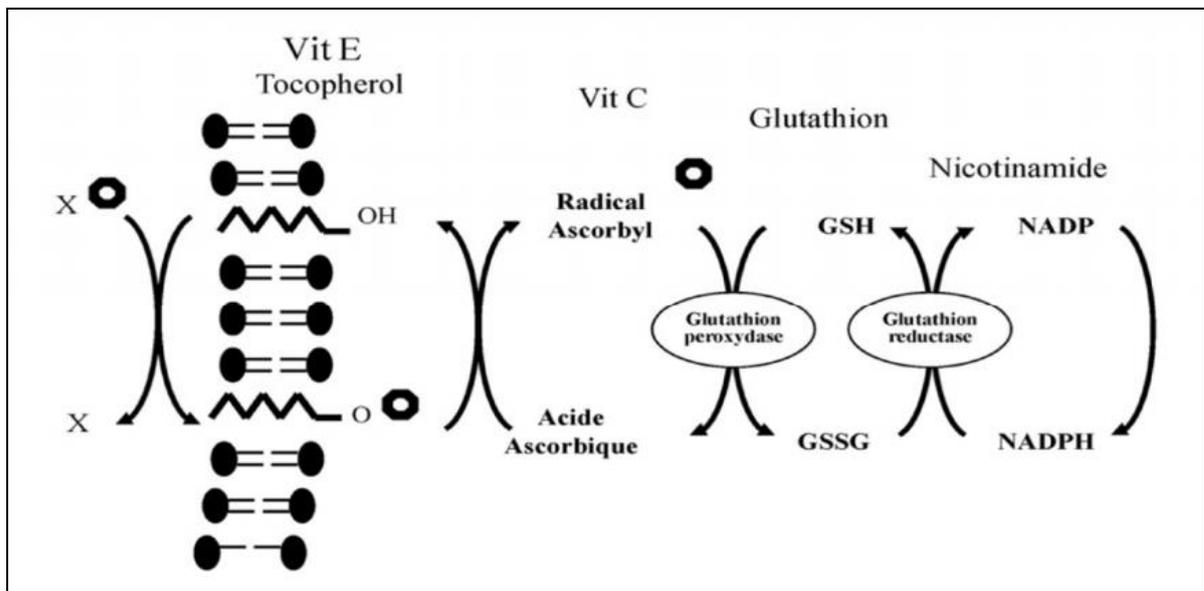


Figure 20: Complémentarité entre systèmes de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques (cas de la séquence vitamine E-vitamine C-glutathion) (Bennamara, 2017)

➤ **Les caroténoïdes**

Les caroténoïdes sont des pigments naturels que l'on trouve en abondance dans les plantes et notamment les fruits et les légumes (Yavari *et al.*, 2015), et sont majoritairement connus comme étant des précurseurs de la vitamine A tels que le β -carotène. Les caroténoïdes sont des antioxydants liposolubles situés principalement dans les membranes biologiques, pourraient réduire la peroxydation lipidique, piéger les radicaux libres et éteindre l'oxygène singulet (Skibsted, 2012 ; Fiedor and Burda, 2014). Leur efficacité dans le piégeage des ERO est liée au nombre de double liaisons conjuguées présent dans la molécule (Jomova and Valko, 2013). Ils ont également un rôle de protection vis-à-vis des réactions de photosensibilisation. Les caroténoïdes présentent un comportement antioxydant à de faibles pressions partielles d'oxygène et à faibles concentration de caroténoïdes, mais ils peuvent perdre leurs propriétés, voire devenir pro-oxydants, à haute pressions d'oxygène et à des concentrations élevées de caroténoïdes (Valko *et al.*, 2006 ; Jomova and Valko, 2013 ; Sharma *et al.*, 2018).

➤ **Les oligoéléments**

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. En effet, ces éléments sont des cofacteurs de nombreuses enzymes impliquées dans la détoxification des ERO (Koekkoek and Zanten, 2016). Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent basculer vers une action de type pro-oxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss) (Garait, 2006 ; Rahman, 2007 ; Bocca *et al.*, 2017).

➤ **Les polyphénols**

Les polyphénols ont une activité antioxydante importante, plus élevée par exemple que celle de la vitamine E. Effectivement, il a été démontré qu'ils inhiberaient ou préviendraient la peroxydation lipidique et notamment la formation des LDL (Low Density Lipoprotein) oxydés (Wu *et al.*, 2009 ; Vinson, 2019). Les polyphénols présentent également un effet protecteur vis-à-vis de certaines pathologies cardiovasculaires ou de cancers (Valko *et al.*, 2006 ; Ding *et al.*, 2013).

4- La toxicité de la Doxorubicine

La doxorubicine (DOXO) est un antibiotique anthracycline utilisée pour le traitement du cancer depuis 1969. Malgré son efficacité antitumorale élevée, l'utilisation de DOXO en chimiothérapie a été largement limitée en raison de ses toxicités à plusieurs organes du corps. En effet, les lésions des tissus non ciblés compliquent souvent le traitement du cancer en limitant les doses thérapeutiques de DOXO et en diminuant la qualité de vie des patients pendant et après le traitement par DOXO (Carvalho *et al.*, 2009; Ayla *et al.*, 2011).

Le cœur est une cible préférentielle de la toxicité DOXO. Cependant, ce médicament anticancéreux affecte également d'autres organes comme le cerveau, les testicules, les reins et le foie (Carvalho *et al.*, 2009 ; Mohajeri *et al.*, 2018).

4-1- L'hépatotoxicité induite par la DOXO

L'Hépatotoxicité est l'ensemble des atteintes toxiques figurées au niveau du foie. Ces atteintes dépendent fréquemment de la nature du toxique, la sévérité de l'intoxication, et ainsi du type d'exposition (aiguë ou chronique) (Kalender *et al.*, 2005 ; Wallace and Meyer, 2010).

Pendant la DOXO thérapie, le foie reçoit, accumule et métabolise des concentrations élevées de DOXO. Sa structure chimique de base quinone, son métabolisme hépatique, ainsi son mécanisme d'action induisent la formation des radicaux libres qui sont à l'origine de l'hépatotoxicité induite par ce médicament (Carvalho *et al.*, 2009). La production de ces radicaux libres entraîne un déséquilibre aux niveaux des enzymes antioxydantes endogènes : Il a été mentionné que La doxorubicine cause une augmentation des niveaux du superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et le glutathion peroxydase (GPx) de cobayes (Pugazhendhi *et al.*, 2018), et pourrait également conduire à une diminution des niveaux réduits de glutathion (GSH) et de vitamine E contribuant à un déséquilibre oxydatif , une production de peroxydation lipidique et des dommages à l'ADN (Kalender *et al.*, 2005). La surproduction des ERO peut provoquer l'activation de I kB kinase (I kK) qui phosphoryle les inhibiteurs de I kK pour activer le facteur nucléaire kappaB (NF kB). NFkB active ensuite les cytokines pro-inflammatoires pour provoquer l'apoptose, aboutissant finalement a diminue l'adénosine triphosphate (ATP) et augmente l'adénosine diphosphate (ADP), adénosine monophosphate (AMP) et phosphate inorganique (Pi) dans les cellules et provoque des changements pathologiques dans les hépatocytes, comme une augmentation de la vacuolisation mitochondriale (Minotti *et al.*, 2004 ; Tacar *et al.*, 2012).

4-2-La néphrotoxicité induite par la DOXO

Le rein est l'un des principaux dispositifs homéostatiques du corps. Il est un cible d'élection pour la toxicité médicamenteuse. En cas de toxicité rénale, la doxorubicine est connue pour provoquer une néphropathie et une protéinurie en endommageant les podocytes glomérulaires (Carvalho *et al.*, 2009 ; Tacar *et al.*, 2012).

La néphropathie induite par la doxorubicine provient principalement du DOXO sous la forme de semi-quinone DOXO, qui entre en série de réactions avec l'oxygène moléculaire pour former les ROS. De plus elle interfère avec le fonctionnement normal des mitochondries, réduisant l'activité des complexes I et IV , cela conduit à des niveaux élevés de radicaux libres, à savoir le superoxyde, les radicaux hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène, tandis que les niveaux de vitamine E et de composés antioxydants sont réduits avec un potentiel significatif pour initier la peroxydation lipidique (Tacar *et al.*, 2012; Mohajeri *et al.*, 2018 ; Zohreh *et al.*, 2018). Donc la production de ROS et le dysfonctionnement mitochondrial induit par DOX sont les principales causes de dommages aux néphrons (Carvalho *et al.*, 2009).

4-3- Toxicité dans le cerveau

Il est noté que la toxicité cérébrale médiée par la doxorubicine est indirecte car la doxorubicine est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Tacar *et al.*, 2012 ; Mohajeri *et al.*, 2018).

En effet, la DOXO induit la production systémique du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), qui à son tour stimule la production de cytokines inflammatoires par les cellules microgliales du cerveau. Lorsque le TNF- α est produit en excès, il active l'expression de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) provoquant une augmentation des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). À mesure que les niveaux de RNS augmentent continuellement, les protéines subissent une nitration, telles que la superoxyde dismutase de manganèse (MnSOD). Une fois que la MnSOD a subi une nitration elle stimule la génération de ROS, qui peuvent potentialiser l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP), déclenchant l'apoptose par la libération de cytochrome c par les mitochondries conduisant ainsi à une cellule apoptotique morte (figure 21) (Carvalho *et al.*, 2009 ; Tacar *et al.*, 2012).

En fin de compte, ces actions sont responsables des différents domaines du cerveau qui subissent des troubles cognitifs (Tacar *et al.*, 2012).

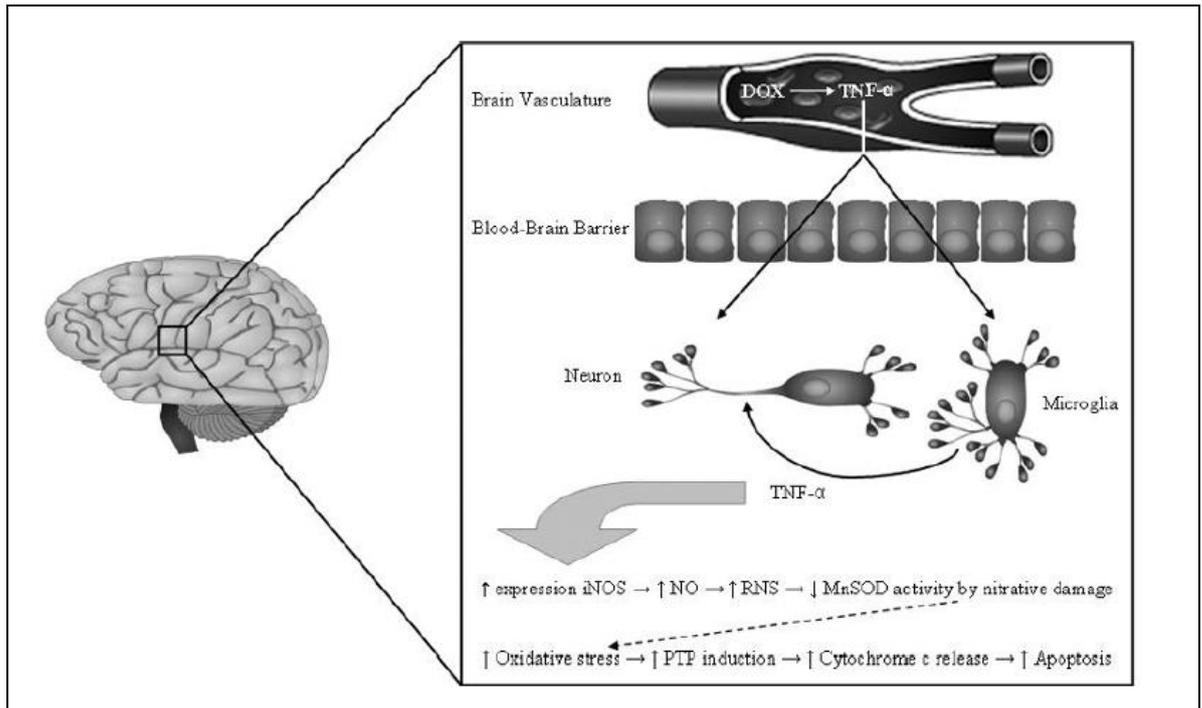


Figure 21 : Mécanisme des lésions cérébrales induites par la doxorubicine (DOXO)
(Carvalho *et al.*, 2009)

4-4- Mécanisme de cardiotoxicité de la doxorubicine

La DOXO, comme toute autre anthracycline, représente un pilier de la chimiothérapie; mais, présente aussi la cause d'effets secondaires importants, qui se traduisent principalement par le développement d'une toxicité cardiaque (Gascon, 2015). En effet, le développement des problèmes cardiaques de la DOXO peut apparaître sous deux formes cliniques bien différentes dans leurs manifestations et leurs conséquences; soit une cardiotoxicité aiguë ou chronique (Octavia *et al.*, 2012).

- La cardiotoxicité aiguë et subaiguë : Elle survient immédiatement ou dans les heures et jours après l'injection, principalement représentée par des troubles du rythme cardiaque (Carvalho *et al.*, 2013 ; Colombo *et al.*, 2013) aussi bien supra-ventriculaires que ventriculaires, une insuffisance cardiaque, une myo-péricardite ou bien encore des anomalies électrocardiographiques (Guenancia, 2015).

- La cardiotoxicité chronique se développe tardivement le plus souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après l'arrêt des traitements de chimiothérapie et même après plusieurs années, suite à la première exposition (Mitry and Edwards, 2016). Les manifestations

cliniques se traduisent principalement par un dysfonctionnement du ventricule gauche, causant une incapacité de fournir suffisamment de sang à l'ensemble du corps, et finalement par l'induction d'une insuffisance cardiaque sévère et irréversible (Colombo *et al.*, 2013). Cette cardiotoxicité est dose-dépendante mais il semble aussi exister une susceptibilité individuelle (Zhang *et al.*, 2009).

Malgré l'utilisation de la doxorubicine, comme référence dans le traitement de plusieurs types de cancer, il est important de comprendre les mécanismes qui induisent le développement d'effets cardiotoxiques. Elles ne sont pas complètement élucidés, mais plusieurs hypothèses ont été énoncées : le stress oxydatif, la dérégulation de l'homéostasie calcique, l'inhibition de la cardiolipine et perturbation de l'homeostasie ferrique et la suppression de l'expression de certains gènes (figure 22) (Gascon, 2015 ; Moudgil and Yeh, 2016).

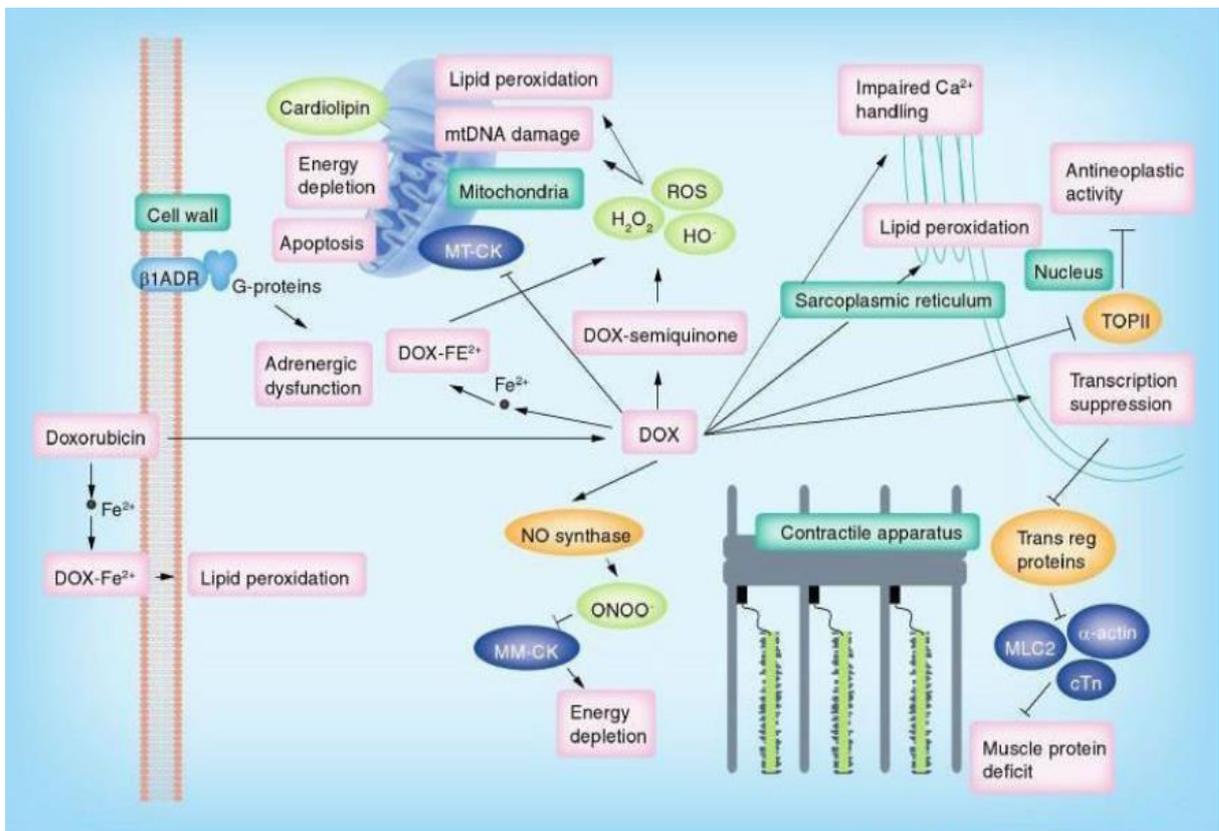


Figure 22 : Mécanisme de toxicité cardiaque de la doxorubicine dans les cardiomyocytes (Chahine, 2014).

4-4- 1-Production de radicaux libres

La première hypothèse, qui est le plus largement étudié, est la génération d'un stress oxydant. Ce mécanisme d'action est aussi présent dans les cellules tumorales, mais semble jouer un rôle plus important dans l'induction de la cardiotoxicité (Angsutararux *et al.*, 2015 ; Santos *et al.*, 2018). En effet, la doxorubicine produit des radicaux libres et plus particulièrement des espèces réactives de l'oxygène (ROS) via différents mécanismes et par voies enzymatiques ou non enzymatique dépendante des ions ferriques.

4-4- 1-1- La voie enzymatique

La DOXO est capable d'induire une production accrue de radicaux libres oxygénés principalement au niveau de la membrane interne de la mitochondrie (Tacar *et al.*, 2013). La structure quinone de la doxorubicine favorise sa réduction par les flavoprotéines (telles que la NADH déshydrogénase ou la NADPH réductase mitochondriale) en une semi-quinone radicalaire. Ce dérivé peut alors subir une deuxième réduction pour former une hydroquinone ou bien pour revenir à sa forme quinone grâce à une réaction d'oxydation catalysée par une NADPH oxydase (Carvalho *et al.*, 2013 ; Guenancia, 2015). Cette réaction réduit la molécule d'oxygène et forme des radicaux superoxydes (Delemasure *et al.*, 2006). La dismutation du $O_2^{\cdot-}$ conduit à la formation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). A ce stade, le H_2O_2 peut entraîner la formation de radicaux hydroxyls un des radicaux libres les plus réactifs et destructifs, mais peut aussi être éliminé par la catalase et la glutathion peroxydase (Sishi, 2012). On note que la réduction de la doxorubicine s'effectue principalement au niveau de la mitochondrie, puisque l'enzyme impliquée dans le processus se retrouve dans la membrane interne de la mitochondrie (Octavia *et al.*, 2012).

De plus, sous l'effet de stimuli inflammatoires induit par la DOXO, on assiste à une augmentation de l'expression de la NO synthase inductible (iNOS) ainsi que de son ARN messager au niveau du muscle cardiaque, ce qui conduit à la formation de monoxyde d'azote (NO) à partir de la L arginine (Varela-López *et al.*, 2019). L' $O_2^{\cdot-}$ et le NO^{\cdot} sont modérément toxiques individuellement, mais lorsqu'ils sont produits de façon concomitante et en grandes quantités, ils se combinent immédiatement pour former un oxydant puissant, le peroxyde d'azote ($ONOO^{\cdot}$) (Richard, 2011). La production de radicaux libres par la doxorubicine, au sein des cellules myocardiques, endommageraient l'ADN, les constituants des membranes cellulaires et l'inactivation d'enzymes et de certaines protéines intervenant dans la contractilité cardiaque ou dans la chaîne respiratoire mitochondriale (Wenningmann *et al.*, 2019).

4-4- 1-2- La voie non enzymatique

Une deuxième voie de génération de radicaux libres par la DOXO fait intervenir la formation d'un complexe organométallique entre la DOXO et le fer (Delemasure *et al.*, 2006). La DOXO attaque les protéines responsables de l'entreposage et de la relâche des ions ferriques (Fe^{3+}), transferrine et ferritine provoquant ainsi la libération de ces ions de ses sites de stockage (Šimůnek *et al.*, 2009). Le Fe^{3+} se lie alors à trois molécules de la doxorubicine pour former un complexe très stable: $\text{Fe}^{3+}-(\text{DOXO})_3$. Ce complexe subit un cycle interne d'oxydoréduction, donnant naissance à un complexe $\text{Fe}^{2+}-(\text{DOXO})_3$ qui peut réagir avec l'oxygène et former du $\text{O}_2^{\cdot-}$. Sa dismutation entraîne la production d' H_2O_2 qui formera des radicaux hydroxyles par la réaction d'Haber-Weiss (figure 23) (Mazevet, 2015 ; Mitry and Edwards, 2016). Toutefois, le cœur est un des organes qui en est le moins pourvu de catalases (Richard, 2011). En outre, certains travaux ont montré que la doxorubicine diminue l'expression des gènes qui produisent les enzymes antioxydantes notamment en SOD et en GPx (Hassan *et al.*, 2014). Il en résulte une accumulation de radicaux libres. Cela explique que le tissu cardiaque, dont les défenses antioxydantes sont amoindries par la présence de la doxorubicine, soit particulièrement sensible au stress oxydatif engendré par cette dernière (Guenancia, 2015 ; Santos *et al.*, 2018).

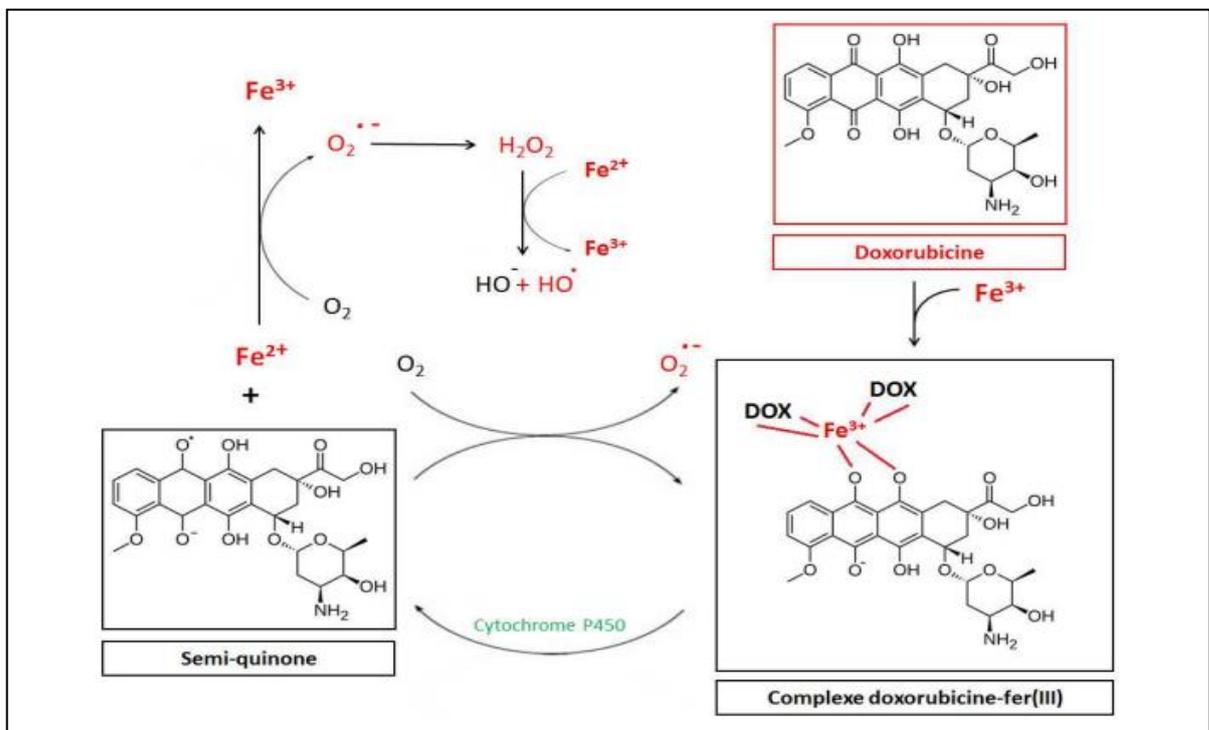


Figure 23 : Production de ROS par formation du complexe doxorubicine-fer(III) (Chavalle, 2017).

4-4- 2-Perturbation de l'homéostasie calcique

La DOXO peut induire une altération de l'homéostasie calcique conduisant à une dysfonction diastolique et systolique. En effet, la doxorubicine induit une modification des concentrations en calcium intracellulaire par l'activation puis l'ouverture des canaux calciques et la libération de calcium du réticulum endoplasmique dans le cytoplasme (Octavia *et al.*, 2012), compris la modulation du sarco / réticulum endoplasmique Ca²⁺ ATPase (SERCA), et aussi l'inhibition des canaux sodium-calcium dans la membrane plasmique ainsi qu'une augmentation de l'activation des canaux calciques de type L (Mitry and Edwards, 2016). L'ouverture des canaux résulte en une perturbation du flux calcique qui conduit à une augmentation des taux de calcium cytosolique permet l'activation d'enzymes lytiques protéases et lipases calcium dépendantes (Santos *et al.*, 2018), ainsi que le changement de potentiel de la membrane de la mitochondrie, ce qui permet de relâcher le cytochrome C, qui une fois présent dans le cytosol, devient un des nombreux facteurs important pour induire une voie de signalisation conduisant à l'apoptose des cellules (Gascon, 2015 ; Wenningmann *et al.*, 2019).

4-4- 3-Liaison avec les phospholipides

Un autre facteur contribuant à l'accumulation de DOXO dans la membrane mitochondriale interne est sa liaison par affinité élevée à la cardiolipine, un phospholipide crucial qui représente 18 % de la constitution de la membrane interne de la mitochondrie des cardiomyocytes est essentielle pour le bon fonctionnement de cette organite (Tacar *et al.*, 2013; Varela-López *et al.*, 2019), car elle interagit avec plusieurs protéines pour une activité optimale, principalement au niveau de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative (Carvalho *et al.*, 2013; Wenningmann *et al.*, 2019). En se complexant avec la cardiolipine, la doxorubicine interfère avec l'activité d'un certain nombre de protéines dépendant de la cardiolipine et modifie ainsi le fonctionnement de la mitochondrie des cardiomyocytes à produire l'énergie (Tokarska-Schlattner *et al.*, 2006 ; Mazevet, 2015).

4-4- 4-Le rôle du métabolite doxorubicinol dans la cardiotoxicité

La doxorubicine est principalement métabolisée dans le cytosol des cardiomyocytes par une enzyme NADPH-dépendantes "la carbonyle réductase", aboutit à la formation de l'alcool secondaire DOXOL qui est moins actif sur le plan tumoral mais plus toxique que la molécule parentale, de plus il à un rôle prépondérant dans la cardiotoxicité de la doxorubicine (Chavalle, 2017; Kara, 2017).

Le DOXOL s'accumulait plus facilement dans les tissus cardiaques que le DOXO et lorsque cela se produisait, il y avait une augmentation générale du développement de complications cardiaques graves telles que la cardiomyopathie. L'activité de DOXOL en tant que cardiotoxine a été attribuée à deux principaux mécanismes d'action (Minotti *et al.*, 2004 ; Chenard, 2015) :

- Premièrement, des études ont révélé que le DOXOL est un puissant inhibiteur des pompes d'ATPase du réticulum sarcoplasmique, qui régule le flux de calcium et de magnésium. En outre, il inhibe la pompe à protons f₀-f₁ des mitochondries et l'ATPase sodium-potassium et échangeur sodium-calcium du sarcolemme. Cela entraîne une perturbation du métabolisme énergétique, des gradients de concentration ionique et de la concentration en calcium qui se traduit par une altération grave de la fonction cardiaque et une cardiotoxicité (Minotti *et al.*, 2004 ; Chenard, 2015).

- Deuxièmement, il a été démontré que la doxorubicinole formée jouer un rôle plus important que la DOXO dans l'homéostasie des ions fer, en dérégulant la disponibilité des ions ferriques et en produisant ainsi un stress oxydatif est donc facilité la cardiotoxicité (Kara, 2017). L'accumulation de DOXOL convertit l'aconitase / IRP-1 (une protéine essentielle à l'homéostasie du fer), en une protéine nulle, essentiellement une protéine non active (figure 24). En conséquence, la réduction de l'IRP-1 provoque une augmentation du fer libre, ce qui peut conduire à la production de radicaux libres (Octavia *et al.*, 2012 ; Santos *et al.*, 2018). En outre l'influence de l'IRP-1 sur les voies de régulation et métaboliques cellulaires est importante et son inactivité entraîne une perturbation métabolique, une perte de l'homéostasie du fer et une altération du cycle de contraction-relaxation du cœur par un mauvais placement des ions de fer (Minotti *et al.*, 2004 ; Chenard, 2015).

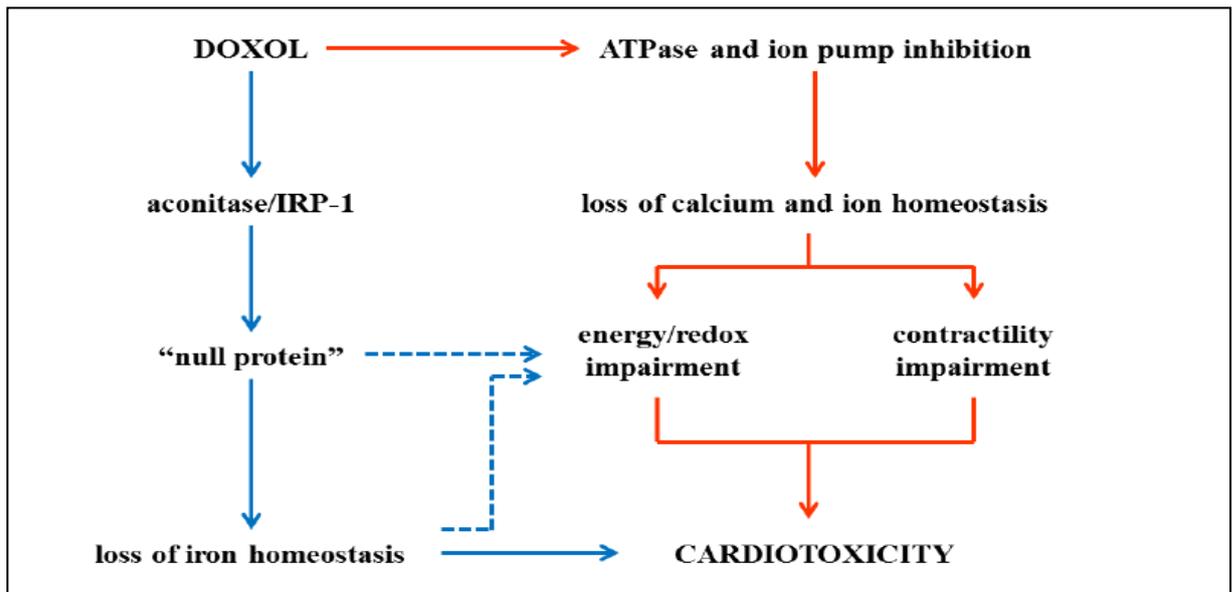


Figure 24 : Mécanismes de cardiotoxicité du doxorubicinol (Chenard, 2015).

4-4-5- Modification de l'expression de certains gènes dans les cardiomyocytes

Certaines études suggèrent que la DOXO réduit la régulation de l'expression d'une variété des gènes codant des protéines du muscle cardiaque qui participent à la contraction du myocarde, telles que les protéines contractiles (l'actine, troponine I, protéine de la chaîne légère de la myosine et la desmine), les protéines mitochondriales (protéines de fer et de soufre, ATP-ADP translocase, La phosphofruktokinase), les protéines du réticulum sarcoplasmique (Ca^{2+} -ATPase, récepteur de la ryanodine 2) et autres (La créatine kinase, Le phospholamban, La calséquestrine). La suppression de l'expression des protéines contractiles est associée à une perte myofibrillaire et à une fonction contractile myocardique réduite (Takemura *et al.*, 2007 ; Chatterjee *et al.*, 2010 ; Kara, 2017).

Des études récentes ont également montré que la thérapie DOXO épuise le GATA-4, qui est un régulateur majeur du développement cardiaque connu pour réguler l'expression myocardique des protéines du sarcome telles que la chaîne lourde de la myosine et la troponine I. De plus, la suppression de GATA-4 induite par DOXO est également liée à l'induction de l'apoptose, suggérant le rôle essentiel de GATA-4 dans la survie cellulaire (Takemura *et al.*, 2007 ; Santos *et al.*, 2018).

Concernant les protéines mitochondriales, il est prouvé que la suppression de ces protéines après un traitement DOXO entraîne une perturbation de la production d'énergie myocardique, provoquant ainsi un dysfonctionnement cardiaque (Santos *et al.*, 2018).

4-4-6-Induction de la mort cellulaire programmée

Il a été suggéré que plusieurs médicaments anticancéreux, tels que la doxorubicine pouvait conduire à une perte de cellules cardiaques par apoptose et provoque le développement de l'insuffisance cardiaque (Collins *et al.*, 2006; Kara, 2017).

Les espèces réactives de l'oxygène produites par le métabolisme de la doxorubicine tel que la formation de peroxyde d'hydrogène et de superoxyde a été impliquée dans la toxicité des cardiomyocytes. Ces oxydants favorise l'apoptose de ces derniers (Chatterjee *et al.*, 2010).

Plus précisément, le traitement des cardiomyocytes par la doxorubicine provoque l'activation de la caspase 9 et de la caspase 3, l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale et la libération subséquente du cytochrome C dans le cytosol. De plus, la doxorubicine se lie directement au phospholipide mitochondrial, la cardiolipine, perturbant l'association des protéines de la membrane mitochondriale interne avec la cardiolipine, ce qui pourrait améliorer la libération du cytochrome C en réponse au stress oxydant (Volkova *et al.*, 2012). Après la libération mitochondriale, le cytochrome c forme un complexe avec la protéine adaptatrice Apaf-1, d'ATP et caspase 9, entraînant la formation de l'apoptosome. La formation d'apoptosome conduit au clivage protéolytique et à l'activation concomitante de la caspase 9. La caspase 9 active clive et active directement la caspase 3 (Shi *et al.*, 2011).

En plus des dommages mitochondriaux, de nombreuses voies de signalisation sont activées par les ROS ou par les anthracyclines conduisant à l'activation de la voie apoptotique intrinsèque (Shi *et al.*, 2011).

Chapitre III

1-Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules synthétisées par les végétaux, ils appartiennent à des métabolites secondaires dont la fonction physiologique indirectement essentielle à la vie des plantes, mais ils interviennent dans les interactions de la plante avec son environnement (Manach *et al.*, 2004).

Ce sont des phyto-micronutriments et généralement des pigments responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruits (jaune, orange, rouge), et sont trouvés dans la majorité des herbes, des légumes et des thés (Tanwar and Modgil, 2012). C'est une classe constituée d'environ 8 000 composés, divisés en plusieurs catégories (Wollgast and Anklam, 2000). Chez les végétaux, ces composés fournissent des fonctions essentielles dans la reproduction et la croissance, ils sont impliqués dans les mécanismes de défense contre les pathogènes, les parasites et les prédateurs, et sont impliqués dans la protection contre les rayons ultraviolets (Liu, 2007).

Les composés phénoliques ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzénique portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles libre ou engagé dans autre fonction (éther, ester, hétéroside) (Brunton, 2009), peuvent être classés en différents groupes en fonction du nombre d'anneaux phénol qu'ils contiennent et d'éléments structurels qui lient ces anneaux les uns aux autres, parmi ces groupes ils ya les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés dont les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine (Krief, 2003; Manach *et al.*, 2004).

Les plantes ont toujours été utilisées à des fins médicinales et sont la principale source de composés phytochimiques présents dans les médicaments. Chez l'homme, ces molécules traces jouent un rôle important en agissant directement sur la qualité nutritionnelle des fruits et légumes et leur impact sur la santé des consommateurs (effet antioxydant, effet protecteur contre l'apparition de certains cancers...) (Macheix *et al.*, 2005).

1-1-Biosynthèse des composés phénoliques

Les phénols des plantes sont synthétisés à partir de deux voies principales :

1-1-1-Voie du shikimate

Cette voie permet la transformation des monosaccharides, issus du métabolisme primaire, en acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine), et la désamination de ces acides aminés conduit aux acides hydroxycinnamiques dont les esters CoA sont à leur tour à l'origine de la plupart des classes de composés phénoliques (Karak, 2019).

1-1-2-Voie acétate-malonate

Une seconde voie de biosynthèse, consiste à réaliser un ensemble de noyaux aromatiques par cyclisation de chaînes polycétoniques, Ces dernières proviennent de la condensation de groupements acétates (Ghedira, 2005). La voie de l'acétate-malonate intervient pour réaliser un second noyau benzénique chez les végétaux supérieurs pour de nombreux composés possédant déjà un noyau aromatique obtenu par la voie du shikimate : ce sont les composés mixtes dont les représentants les plus importants sont les flavonoïdes (Tripoli *et al.*, 2007).

1-2-Principales classes des composés phénoliques

Les polyphénols peuvent se regrouper en deux grands groupes (figure 25) :

- **Les non flavonoïdes** : dont les principaux composés sont: les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les coumarines et les xanthones.
- **Les flavonoïdes** : dont on caractérise principalement: les flavones, flavanones, flavonols, isoflavonones, anthocyanines, proanthocyanidines et flavanols.

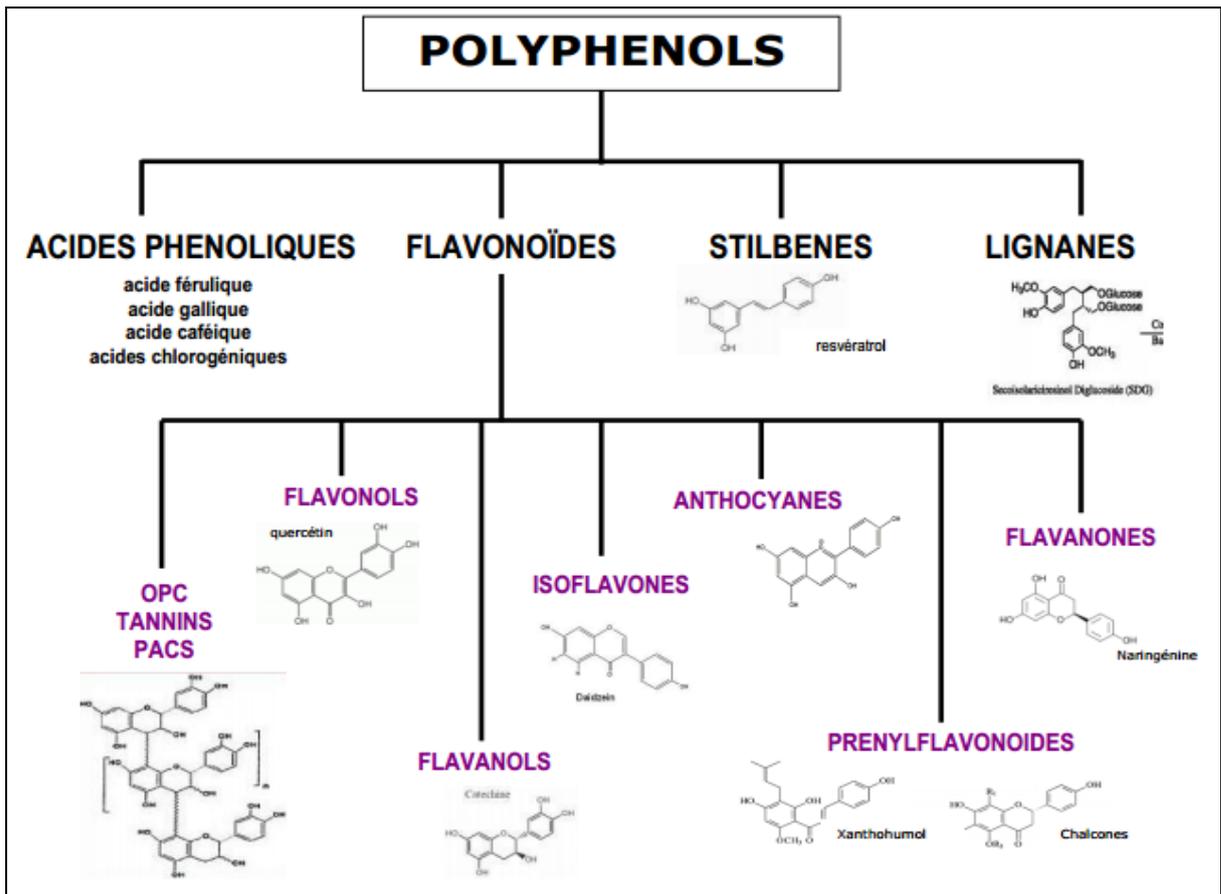


Figure 25 : Principales classes des composés phénoliques (Muanda, 2010)

2-Les flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été isolés par le scientifique E. Chervreul en 1814, mais ont été réellement découverts qu'en 1930 par Albert Szent-Györgyui, désignés sous le nom de vitamine P (pour Perméabilité), en raison de leur efficacité à réduire la perméabilité vasculaire afin de guérir les symptômes hémorragiques du scorbut liés à la fragilité des vaisseaux sanguins, il devient clair que ces substances appartiennent aux flavonoïdes (Nijveldt *et al.*, 2001 ; Banjarnahor and Artanti, 2015).

Le nom flavonoïde proviendrait du terme flavedo, désignant la couche externe des écorces d'orange (Piquemal, 2008), c'est une grande famille de plus de 5000 composés polyphénoliques. Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires, Ils appartiennent à une classe de composés phénoliques de faible poids moléculaire (Panche *et al.*, 2016), représentent l'un des plus classes répandues de composés dans les légumes, les noix, les fruits et des boissons telles que le café, le thé et le vin rouge (Moon *et al.*, 2006), ainsi que des herbes médicinales. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux responsables de la couleur, ils sont impliqués dans les processus de défense contre les ultraviolets, la stimulation des nodules de

fixation de l'azote, la résistance aux maladies (Marais *et al.*, 2006 ; Chira *et al.*, 2008) et la prévention de l'oxydation des graisses (figure 26) (Yao *et al.*, 2004).

Les flavonoïdes sont désormais considérés comme un composant indispensable dans une variété d'applications nutraceutiques, pharmaceutiques, médicinales et cosmétiques. Cela est attribué à leurs propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-mutagènes et anti-cancérogènes (Panche *et al.*, 2016).

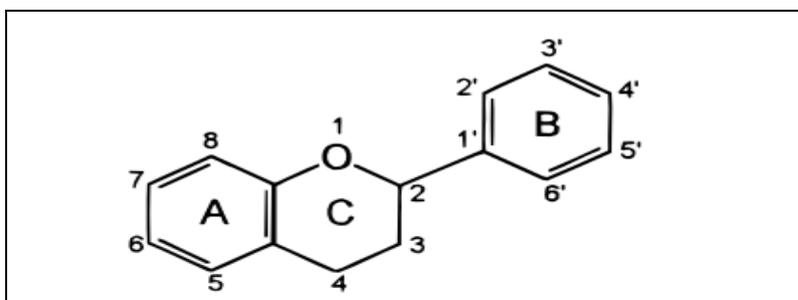


Figure 26: Structure de base des flavonoïdes (Pietta, 2000)

2-1-Biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont tous la même structure chimique de base ,ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones (C6-C3-C6) correspondant à la structure du diphenylpropane (Collin and Crouzet, 2011) constitué de deux cycles aromatiques (A) et (B) qui sont reliés entre eux par une chaîne aliphatique de trois carbones en formant ainsi l'hétérocycle (C) (W- Erdman *et al.*, 2007).

Le noyau (A) dérivé de la voie acétate –malonate, alors que le noyau (B) et le pont à 3 carbones sont issue de la voie de l'acide shikimique (Chira *et al.*, 2008). Si un ou plusieurs groupes de sucre se lient à la structure flavonoïde, ils sont appelé "glycosides flavonoïdes", tandis que les flavonoïdes sans sucre sont décrits comme des "aglycones"(Dayem *et al.*, 2016). Leur biosynthèse se fait à partir d'un précurseur commun la 4, 2',4', 6'-tétrahydroxychalcone. Cette chalcone est ensuite métabolisée en différentes classes de flavonoïdes par l'action successive d'enzymes (figure 27).

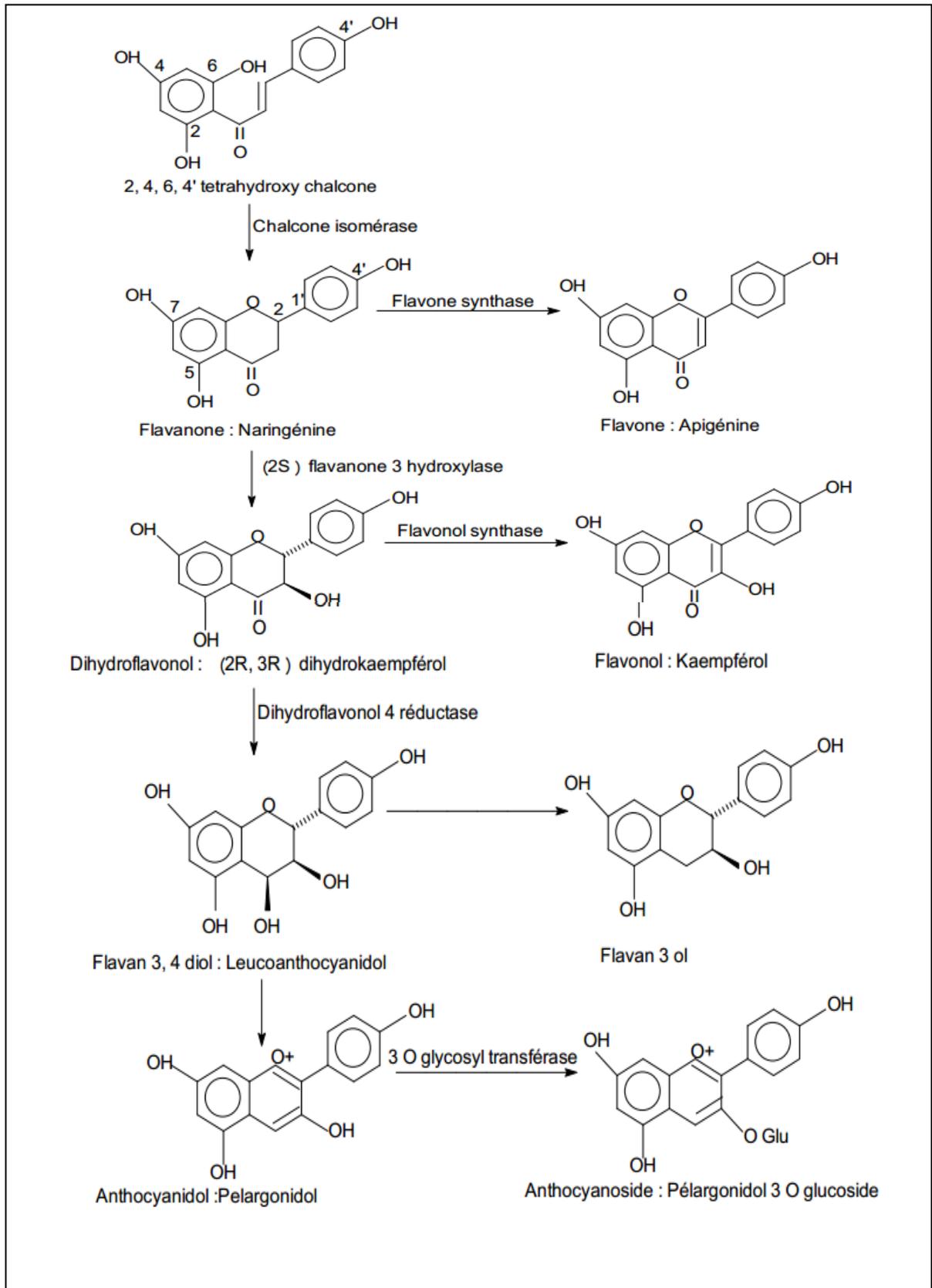


Figure 27: La voie de biosynthèse des flavonoïdes (Subsamanian et al., 2007)

2-2-Structures et classification

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en différents sous-groupes en fonction de leur degré d'hydroxylation, de méthylation, et de glycosylation (Tabart, 2011), et que selon la position de la connexion entre le cycle B et C (Pietta, 2000 ; Valérie, 2008).

Les principaux groupes de flavonoïdes peuvent être définis et différenciés comme suit :

2-2-1-Les flavonols

Les flavonols sont des composés flavonoïdes largement répandus, dans lesquels le cycle c'est un hétérocycle saturé avec un groupe hydroxyle en position 4. Ils sont caractérisés par la présence d'une double liaison entre C2 et C3, et peuvent avoir un groupe OH ou OCH₃ en haut à trois positions dans le noyau B (Fraga and Oteiza, 2011).

Les aglycones de flavonol les plus courantes, la quercétine, la myricétine et le kaempféro. Ils interfèrent avec un grand nombre de voies de signalisation biochimique et, par conséquent, des processus physiologiques et pathologique (Perez-Vizcaino and Duarte, 2010). Les flavonols se distinguent des flavones par un OH en C3 (figure 28) (Marais *et al.*, 2006).

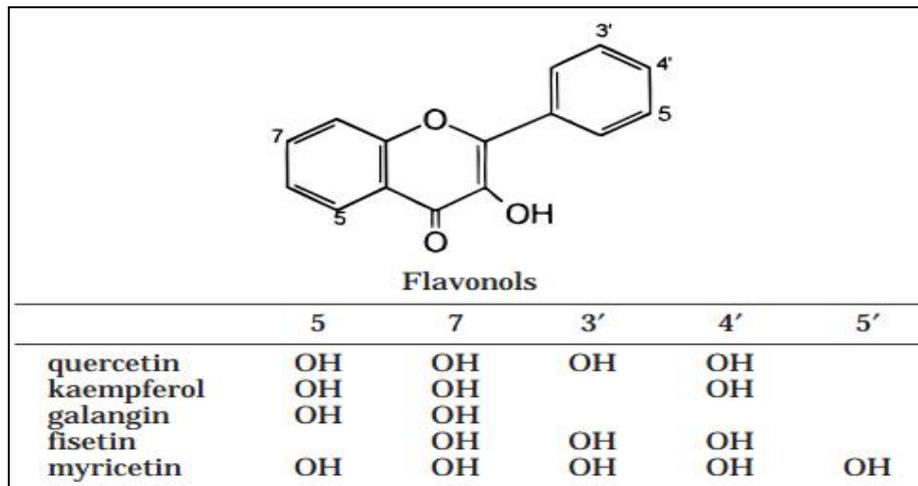


Figure 28: Structure des flavonols (Petit, 2007)

2-2-2-Les flavones

Les flavones sont structurellement très proches des flavonols. Les principales flavones sont l'apigénine et la lutéoline, et étant principalement trouvés sous forme de glucosides. Ils sont présents principalement dans les céréales et certains légumes. Ils ont des activités physiologiques remarquables, notamment des propriétés antimicrobiennes et antivirales (figure 29) (Chebil, 2006 ; Chira *et al.*, 2008).

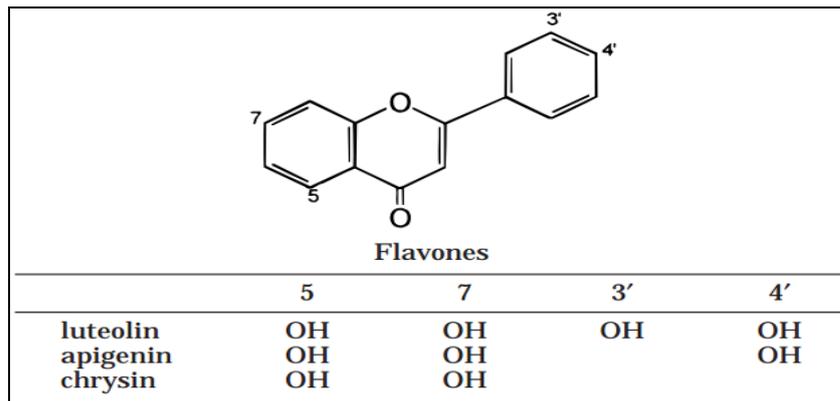


Figure 29: Structure des flavones (Pietta, 2000)

2-2-3-Les flavanones

Les flavanones sont les premiers produits de la voie de synthèse des flavonoïdes. Elles sont caractérisées par l'absence de la double liaison entre C2 et C3 et par la présence d'un hétérocycle saturé à trois carbones en chaîne et un atome d'oxygène dans la C4. Ils sont généralement glycosylé par un disaccharide en C7. Les principales flavanones sont hespéretine, naringinine, butine (Marfak, 2003). Les flavanones sont présents en haute dans les agrumes, mais ils sont également trouvé dans les tomates, thé noir, oignon, pomme, olive, brocolis et certaines plantes aromatiques tels que la menthe (figure 30) (Tapas *et al.*, 2008).

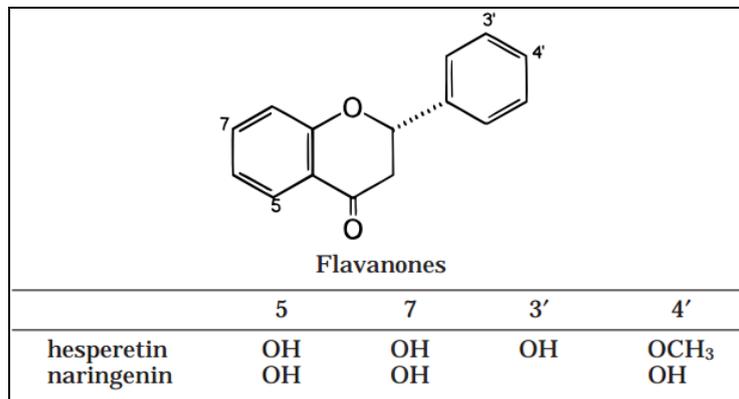


Figure 30: Structure des flavanones (Pietta, 2000)

2-2-4-Les isoflavones

Les isoflavones ont leur anneau B attachées à la position C3 de l'anneau C. Elles sont la plupart du temps trouvées dans la famille légumineuse des plantes ils ont un grand impact sur la santé humaine (Marfak, 2003). Toutes les aglycones d'isoflavone sont la plupart du temps trouvées en tant que 7-O - des glucosides et 6- O - malonyl-7- O - des glucosides. Les isoflavones les plus répandues sont la génistéine, la daidzéine et la glycitéine. Les isoflavones ont des similitudes structurales avec les oestrogènes, à savoir des groupes hydroxyles dans les positions C7 et C4, comme molécule d'oestradiol. Ils peuvent se lier à l'oestrogène récepteur et sont classés ainsi que les phytoestrogènes (figure 31) (D'Archivio *et al.*, 2007; Tapas *et al.*, 2008).

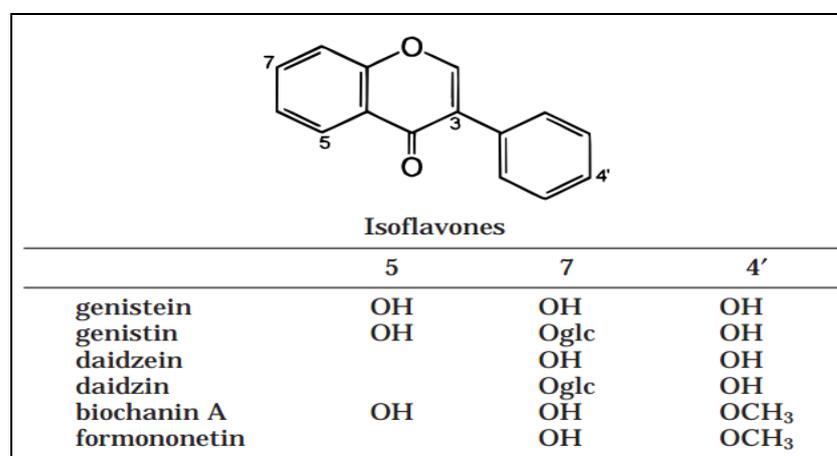


Figure 31: Structure des isoflavones (Pietta, 2000)

2-2-5-Les anthocyanes

Les anthocyanes (en grec anthos fleur et cyan bleu) (Marfak, 2003), ou anthocyanines sont des pigments colorés responsables de la pigmentation des fleurs, des fruits et des grains (Belkheiri, 2010), possèdent une structure de base, le 2-phényl-1benzopyrilium (cation flavylum) constituée de trois cycles aromatiques, responsable du pouvoir absorbant (chromophore). Cette structure porte plusieurs fonctions hydroxyles dont l'une est glycosylée par des différents oses (glucose, galactose, rhamnose, arabinose), omigosides ou hétérosides (Samouelian *et al.*, 2009). Tandis que, Les formes non glycosylées se nomment « anthocyanidines » et il existe 6 formes non glycosylées abondamment retrouvées dans le règne végétal : pélargonidine, cyanidine, péonidine, delphinidine, pétunidine et malvidine (figure 32) (Tabart, 2011).

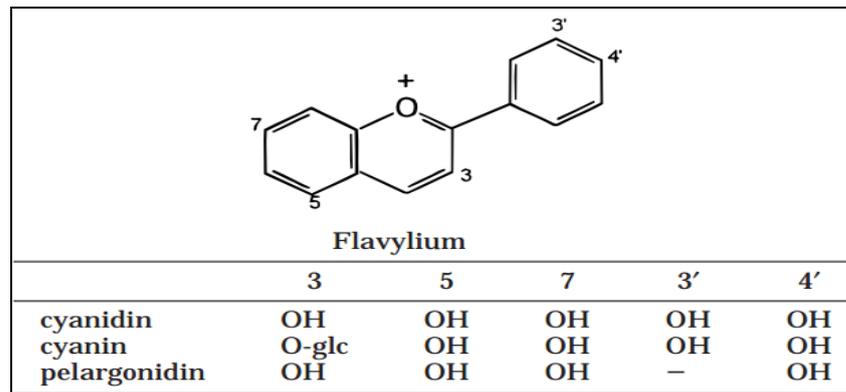


Figure 32: Structure des anthocyanes (Petit, 2007)

2-2-6-Les tanins

Le terme tanin provient d'une pratique ancienne qui utilisait des extraits de plantes pour «tanner» les peaux d'animaux, autrement dit pour transformer une peau en cuir. Les tanins sont des composés polyphénoliques, hydrosolubles, à haut poids moléculaire entre 500 et 3000 Dalton (Muanda, 2010). Ils peuvent former des complexes insolubles lorsqu'ils sont associés aux glucides, aux protéines et aux enzymes digestives, réduisant ainsi la digestibilité des aliments, et peuvent être liés à la cellulose et aux nombreux éléments minéraux (Crespy, 2002 ; Belkheiri, 2010). Les tannins sont classés en deux groupes différents selon leur réactivité chimique et leur composition:

- Les tanins hydrolysables : gallotanins et ellagitanins, sont composés d'un cœur polyol, souvent le glucose, où les fonctions hydroxyles sont estérifiées par l'acide gallique ou un de ses dérivés proches (frutos *et al.*, 2004).
- Les tannins condensés : proanthocyanidines : ce sont des composés phénoliques hétérogènes. Ils se trouvent sous forme d'oligomères ou polymères de flavanes, flavan-3-ols, 5 desoxy-3-flavonols et flavan-3,4-diols (figure 33). Contrairement aux tannins hydrolysables, les tannins condensés sont résistants à l'hydrolyse et seules les attaques chimiques fortes permettent de les dégrader (Petit, 2007 ; Bouzid, 2015).

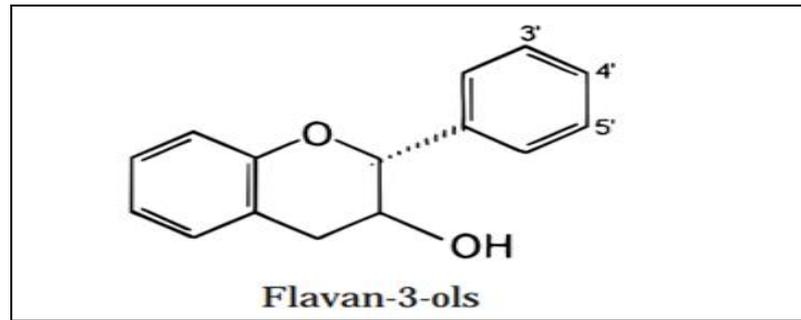


Figure 33: Structure des flavan-3-ols (Petit, 2007)

2-3-Localisation et distribution

Les flavonoïdes sont des substances naturelles issues des plantes, présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles, fruits, graines, bois, pollens (Verhoeyen *et al.*, 2002), Ce sont des pigments généralement responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruit (jaune, orange, rouge) (Edeas, 2007). Au niveau cellulaire, les flavonoïdes sont synthétisés dans les chloroplastes puis migrent et se dissolvent dans les vacuoles et les membranes des végétaux (Piquemal, 2008 ; Seghiri, 2008). Ainsi, que ces composés s'accumulent dans les tissus épidermiques des organes végétaux où l'exposition aux rayons UV-B est la plus élevée ont un rôle d'écran vis-à-vis des rayonnements solaires, tandis que ceux qui sont impliqués dans les mécanismes de défense ont plutôt une localisation sous épidermique (Boudet, 2000 ; Brown *et al.*, 2000 ; Murphy *et al.*, 2001).

2-4-Pharmacocinétique des flavonoïdes

2-4-1-Absorption

Les flavonoïdes sont généralement présentés sous forme de glycosides conjugués à des sucres, mais peuvent également exister sous des formes aglycones (Hollman and Katan, 1998 ; Ross and Kasum, 2002).

Après l'administration orale les aglycones sont absorbées directement au niveau des entérocytes sous forme de transport passif et se retrouver dans le flux sanguin (Wang *et al.*, 2018). Par contre les formes glycosylées doivent être convertis sous forme d'aglycone et hydrolysés soit par la lactase phloridzine hydrolase (LPH), ou par des micro-organismes coliques (Depeint *et al.*, 2002 ; Kroon *et al.*, 2004), ils peuvent également être transporté via un glucose dépendant du sodium transporteur (SGLT1) dans les entérocytes où les fragments de sucre sont éliminés par les β -glucosidases (Akhlaghi and Foshati, 2017).

La biodisponibilité des flavonoïdes varie largement d'un composé à l'autre, les aglycones sont considérés avec une plus grande biodisponibilité et une absorption plus rapide que les glycosides grâce à de meilleures interactions membranaires. Cela dépend de leur structure chimique qui détermine le taux d'absorption au travers du tractus intestinal, leur métabolisation et donc leurs activités biologiques (Tabart, 2011).

2-4-2-Métabolisme distribution et élimination

Le terme métabolisme est utilisé pour décrire les modifications typiques qui se produisent pendant ou après l'absorption. Les principaux organes de métabolisme des flavonoïdes sont l'intestin par la flore microbienne et le foie.

Les formes aglycones, une fois absorbées sont rapidement transformées en glucuronides et en sulfates dans le foie (Tabart, 2011). En raison de ces réactions de conjugaison aucune aglycone flavonoïde libre ne peut être trouvée dans le plasma ou l'urine, à l'exception des catéchines (Kumar and Pandey, 2013).

Après l'hydrolyse des glycosides, les aglycones libérées sont absorbées par les entérocytes intestinaux où ils seront glucuronidés par l'UDP-GT5 (UDP-glucuronyl transférase) qui catalyse le transfert d'un acide glucuronique de l'acide UDP-glucuronique aux flavonoïdes. Cette glucuronidation a lieu généralement en position C'3, durant leur transfert de l'intestin vers la veine porte hépatique. Les flavonoïdes contenant un noyau catéchol (catéchines et quercétine) peuvent être méthylés par la COMT6 (catéchol-O-méthyltransférase) qui catalyse le transfert d'un groupe méthyl de la S- adénosyl-L-méthionine aux flavonoïdes. La méthylation a lieu généralement en position C'3 mais aussi en C'4. Il existe aussi d'autres voies de métabolisation comme la sulfatation par les sulfotransférases 7 qui est un enzyme catalyse le transfert d'un groupement sulfate de la 3'- phosphoadénosine 5'- phosphosulfate à un groupe hydroxyle (Tabart, 2011). Une partie de ces nouveaux métabolite sont ensuite transportés dans le sang par l'albumine vers le foie où ils seront encore métabolisés (Nijveldt *et al.*, 2001).

La portion de flavonoïdes qui n'est pas absorbée par l'intestin grêle, ainsi que les métabolites conjugués qui sont excrétés dans la bile, seront exposés à la microflore du gros intestin (Manach and Donovan, 2004), libérant ainsi de nouveaux les aglycones en constituant probablement un recyclage entérohépatique des flavonoïdes qui permet le maintien d'une concentration non négligeable dans le sang (Rechner *et al.*, 2000).

Finalement les flavonoïdes et leurs dérivés métabolisés destinées vers les tissus pourrait avoir un effet biologique potentiel ou serait éliminée de la circulation sanguine, où les métabolites hautement conjugués sont préférentiellement éliminés via la bile tandis que les

moins conjugués comme les monosulfatés sont préférentiellement excrétés via l'urine (figure 34) (Haslam, 1998 ; Tabart, 2011).

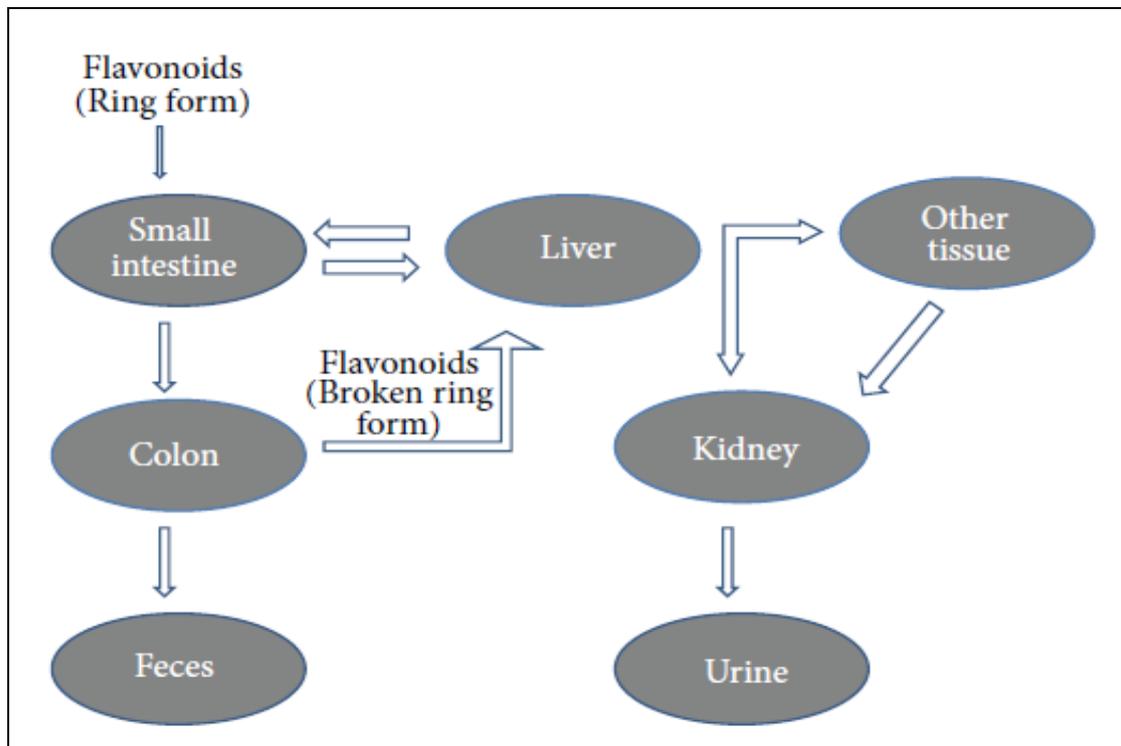


Figure 34: Compartiments impliqués dans le métabolisme des flavonoïdes (Kumar et al., 2013).

2-5-Effets biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules de défense contre les organismes pathogènes, leurs propriétés ont été exploitées pour leurs effets thérapeutiques contre les microorganismes. Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités: antioxydants, anti-inflammatoire, antiallergique, antimicrobien, antihelminthique, hépatoprotecteur, antihormonal, anti-thrombotique, antiviral, et activités antinéoplasiques (Saffidine, 2015).

Certains ont des activités : inhibitrices d'enzymes, diurétiques, vasodilatatrices, chimoprotectrices, antidiabétiques et prévention des maladies cardiovasculaires. La majorité des activités biologiques des flavonoïdes est due à leur pouvoir antioxydant et chélateur. Plusieurs études ont montré qu'un régime alimentaire riche en flavonoïdes peut avoir des effets bénéfiques sur la santé (Sharma et al., 2008).

2-5-1-Activité antioxydant des flavonoïdes

Presque tous les groupes de flavonoïdes ont la capacité d'agir comme antioxydants. Les flavones et les catéchines semblent être les flavonoïdes les plus puissants pour protéger l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène. Les flavonoïdes peuvent interférer avec ≥ 3 systèmes différents produisant des radicaux libres, mais ils peuvent également augmenter la fonction des antioxydants endogènes (Nijveldt *et al.*, 2001).

Le mode d'action complet des flavonoïdes comprennent : piéger les espèces réactives, chélater le métal, supprimer les enzymes associées à la génération de radicaux libres, et stimuler le système enzymatique antioxydant (Banjarnahor and Artanti, 2015). Notons que sous certaines conditions, les flavonoïdes sont cependant susceptibles de se comporter comme des agents pro-oxydants et d'engendrer une altération des protéines, de l'ADN ou encore des lipides membranaires et des glucides (Galati *et al.*, 2001).

2-5-1-1-Les flavonoïdes - piègeurs des radicaux libres

Les flavonoïdes peuvent empêcher les radicaux libres (radicaux hydroxyles (OH^\bullet), anions superoxydes ($\text{O}_2^{\bullet-}$), radicaux peroxy lipidiques, peroxydes (ROO^\bullet), alkoxydes (RO^\bullet) de diverses manières ; Une façon consiste à éliminer directement les radicaux libres. En raison de la réactivité élevée du groupe hydroxyle des flavonoïdes, ces derniers sont oxydés par les radicaux, ce qui donne un radical plus stable et moins réactif, selon la réaction suivante (Ghedira, 2005 ; Nkhili- Ez, 2009).



Le radical aryloxyde (Fl-O^\bullet) peut réagir avec un autre radical pour former une structure quinone stable (figure 35) (Nkhili- Ez, 2009).

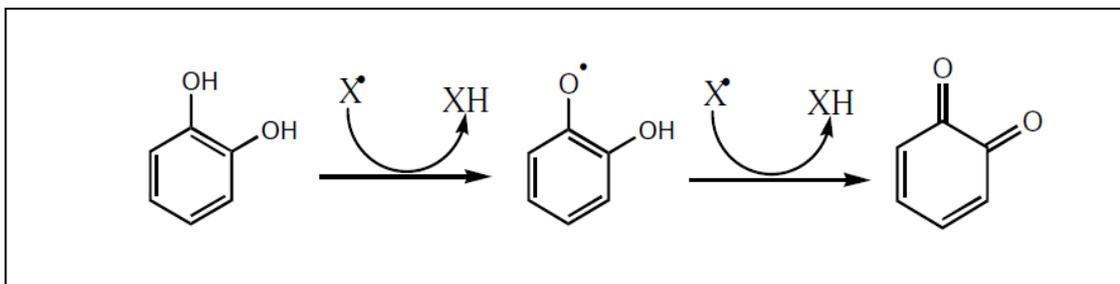


Figure 35: Piégeage des EOR par les flavonoïdes (Nkhili- Ez, 2009).

En d'autres termes, les flavonoïdes stabilisent les espèces réactives de l'oxygène en réagissant avec le composé réactif du radical. Quelques flavonoïdes peuvent directement piéger les superoxydes, tandis que d'autres peuvent réagir avec le radical dérivé de l'oxygène hautement réactif appelé peroxy-nitrite (Ghedira, 2005 ; Nkhili- Ez, 2009).

2-5-1-2-Les flavonoïdes- agents chélateurs des ions métalliques

Les ions métalliques présents dans l'organisme, comme le fer ou le cuivre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux hydroxyles très réactifs à partir de l'espèce moins réactive H₂O₂, via la réaction de Fenton (Hadj Salem, 2009).



La chélation c'est la formation d'un complexe d'ions métalliques dans lequel l'ion métallique est associé à un électron donneur chargé ou non chargé appelé ligand. Un chélateur idéal devrait avoir une solubilité dans l'eau, résistance à la biotransformation, capacité à atteindre le site de stockage des métaux, capacité à conserver l'aptitude de chélation au pH du fluide corporel et la propriété de former des complexes métalliques qui sont moins toxiques que l'ion métallique libre (Flora, 2009). En plus de l'élimination directe des radicaux libres, les flavonoïdes exercent un effet antioxydant par des interactions avec la forme réduite des métaux de transition ; principalement Fe (II), Fe (III) et Cu (I), qui participent aux réactions générant des radicaux libres. Ces interactions jouent un rôle majeur dans le comportement biologique et applications médicinales des flavonoïdes (Malesev and Kuntic, 2007).

Dans chaque molécule de flavonoïde, il existe trois domaines susceptibles d'interagir avec des ions métalliques, (i) les groupes 3'-hydroxy et 4'-hydroxy du cycle B, (ii) les groupes 3-hydroxy et 4-oxo du cycle C, (iii) les groupes 4-oxo et 5-hydroxy (figure 36). Par conséquent, la liaison de ces ions dans des complexes chélates stables diminue leur rôle dans l'initiation des processus de formation des radicaux libres (Pietta, 2000 ; Nkhili- Ez, 2009).

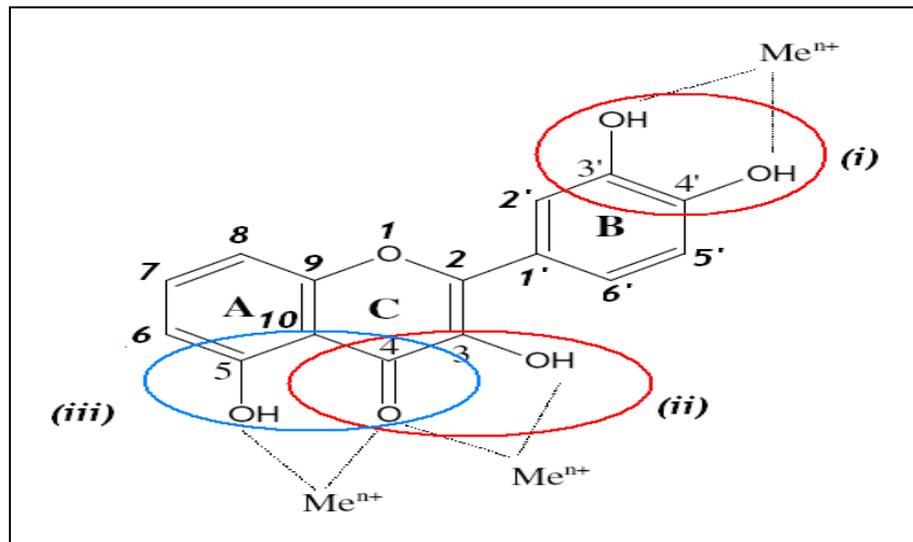


Figure 36: Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Mn^{n+}) (Nkhili- Ez, 2009).

2-5-1-3-Propriétés inhibitrices d'enzymes

L'inhibition des enzymes génératrices des radicaux libres dans les systèmes biologiques est un mécanisme important d'effet antioxydant pour les flavonoïdes, ils sont capables d'inhiber ces enzymes par formation de complexe inhibiteur-enzyme, comme la xanthine oxydase, la cyclooxygénase, lipo-oxygénase, monooxygénase microsomal, et la glutathion S-Transférase (Tanwar and Modgil, 2012). Les flavonoïdes ayant une moitié catéchol sur le cycle B inhibent la succin-oxydase mitochondriale et la NADH oxydase (Ghedira, 2005 ; Achat, 2014).

2-5-1-3-1-Inhibition de la xanthine oxydase

Chez l'homme, la xanthine oxydase joue un rôle physiologique clé dans le métabolisme des purines en catalysant l'hydroxylation oxydative de l'hypoxanthine et de la xanthine pour produire de l'acide urique. Cette réaction s'accompagne de la génération des ERO, O_2^- et H_2O_2 à partir du dioxygène (Hadj Salem, 2009 ; Lin *et al.*, 2015). Une étude sur la maladie de la goutte a montré que les flavonoïdes peuvent agir sur l'activité de la xanthine oxydase et par conséquent, peuvent prévenir cette maladie en réduisant à la fois les concentrations de l'acide urique et celles du radical superoxyde dans les tissus humains (Hansaki *et al.*, 1994 ; Marfak, 2003). Cos *et al.* (1998) ont ainsi étudié les relations entre la structure des flavonoïdes et leur activité inhibitrice de la xanthine oxydase. Ils ont montré que seuls les flavonols et les flavones ont la capacité à inactiver l'enzyme. Ceci montre l'importance de la double liaison C2-C3 dans l'inhibition de la

xanthine oxydase, Cette double liaison et la conjugaison qu'elle induit, entraîne la coplanarité du cycle B avec les cycles A et C (Achat, 2014 ; Karak, 2019). Il est donc possible qu'une structure plane soit importante pour l'inhibition de la xanthine oxydase. Ils ont montré aussi que la lutéoline est le plus puissant inhibiteur de la XO, à savoir la présence de groupement OH en position C5 et C7, la présence d'une double liaison au niveau C2-C3 ainsi que l'absence du groupement OH au niveau C3 (Figure 37) (Marfak, 2003).

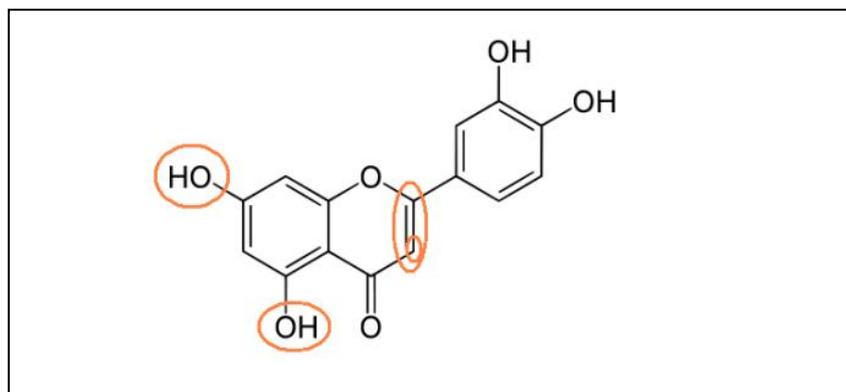


Figure 37: Les fonctions dans la structure de la lutéoline lui attribuant une forte activité inhibitrice de la xanthine oxydase (Hadj Salem, 2009).

Les flavonoïdes présentant ces différents critères constituent des inhibiteurs potentiels, pourraient couvrir directement le site actif ou peuvent simplement se lier aux environs et entraver l'entrée de la xanthine (Tanwar and Modgil, 2012). Une étude expérimentale *in vitro* a indiqué que les flavonoïdes occupent les sites actifs de liaison au substrat dans la poche enzymatique donc se lient à la XO en compétition avec le substrat xanthine, ce qui inhibe l'activité catalytique d'enzyme (Achat, 2014 ; Lin *et al.*, 2015).

2-5-2-Effets des flavonoïdes dans le processus de peroxydation lipidique

Les deux modes d'action des flavonoïdes vis-à-vis des phénomènes oxydatifs évoqués précédemment pourraient expliquer l'effet de ces composés dans le processus d'oxydation lipidique. Les flavonoïdes sont capables d'inhiber la peroxydation lipidique causée par les ERO dans la bicouche phospholipidique. Du fait de leur caractère hydrophile, les flavonoïdes peuvent intervenir à différents niveaux de ce processus (Hadj Salem, 2009 ; Saffidine, 2015). Ils sont capables de capturer directement les espèces radicalaires et ainsi d'interrompre l'étape de propagation radicalaire. Par ailleurs, étant de bons chélateurs, ils sont capables de chélater le fer libre (Moridani *et al.*, 2003).

Enfin, les flavonoïdes présents à la surface des membranes sont capables de régénérer la vitamine E, l'un des antioxydants essentiels dans la protection des membranes cellulaires (Hadj Salem, 2009).

2-5-3-Les flavonoïdes et la prévention du cancer

Des preuves expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que les flavonoïdes interfèrent avec les processus cancéreux tels que la prolifération, l'inflammation, l'angiogenèse, l'invasion et les métastases (Romagnolo and Selmin, 2012).

Il a été déclaré que les flavonoïdes en tant qu'antioxydants peuvent inhiber la carcinogenèse. Les mécanismes moléculaires par lesquels les flavonoïdes produisent leurs effets anticancéreux et préventifs comprennent : l'induction de l'apoptose, l'induction d'arrêt du cycle cellulaire, l'inhibition des enzymes métabolisantes notamment les cytochromes P450 (CYPs) qui inhibe l'activation de nombreux composés cancérigènes, inhibition de la formation d'espèces réactives de l'oxygène, l'inhibition de la prolifération cellulaire par certains flavonoïdes, tels que la fisétine, l'apigénine et la lutéoline. En outre, il a été émis l'hypothèse que les flavonoïdes peuvent inhiber l'angiogenèse. Parmi les inhibiteurs connus de l'angiogenèse, les flavonoïdes semblent jouer un rôle important. Cependant, le mécanisme derrière l'effet antiangiogénétique des flavonoïdes n'est pas clair. Un mécanisme possible pourrait être l'inhibition des protéines kinases. Ces enzymes sont impliquées pour jouer un rôle important dans la transduction du signal et sont connues pour leurs effets sur l'angiogenèse (Nijveldt *et al.*, 2001 ; Amawi *et al.*, 2017 ; Wang *et al.*, 2018).

De plus, il a été démontré que certains flavonoïdes inhibent de manière significative la résistance multi-drogue, qui est responsable de la rechute du cancer et de l'échec de la chimiothérapie (Amawi *et al.*, 2017).

2-5-4-Effets anti-inflammatoires des flavonoïdes

De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire. Les flavonoïdes ont un impact profond sur plusieurs cellules immunitaires y compris les cellules T, les cellules B, les cellules NK et sur les mécanismes immunitaires qui sont importants dans les processus inflammatoires (González-Gallego *et al.*, 2007 ; Cazarolli *et al.*, 2008). Il existe également des rapports concernant les actions des flavonoïdes sur une gamme de types

cellulaires tels que les plaquettes, les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes, les basophiles, les macrophages et les monocytes (Cazarolli *et al.*, 2008)

De plus, l'une des actions directes des flavonoïdes est la modulation de l'activité des enzymes métabolisant l'acide arachidonique (AA). Cette caractéristique confère aux flavonoïdes des propriétés anti-inflammatoires et anti-thrombogènes. La libération d'acide arachidonique est un point de départ pour une réponse inflammatoire générale et les neutrophiles contenant de la lipoxigénase créent des composés chimiotactiques à partir de l'acide arachidonique (Cazarolli *et al.*, 2008 ; Panche *et al.*, 2016).

2-5-5-Autres activités des flavonoïdes

De nos jours, les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités anti-virales, antibactériennes, antidiabétiques, anti-allergiques et anti-ulcérogène (Achat, 2014).

✓ **Propriétés antidiabétiques :**

Les flavonoïdes jouent un rôle positif dans le maintien de la glycémie, et agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal en inhibant l'enzyme aldose réductase, ou encore son assimilation dans les tissus périphériques par inhibition de la gluconéogenèse, stimulation de la libération de l'insuline par les cellules β du pancréas (Scalbert *et al.*, 2005 ; Karak, 2019) et peuvent réduire l'apoptose des cellules β et favoriser sa la prolifération (Ghedira, 2005 ; Hajiaghaalipour *et al.*, 2015).

✓ **Propriétés anti-allergiques :** Les flavonoïdes sont également connus pour leurs effets antiallergiques. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca^{++} ATPase (Marfak, 2003 ; Karak, 2019).

✓ **Propriétés anti-ulcérogène :** les flavonoïdes sont également utilisés pour inhiber la sécrétion d'acide gastrique ou pour stimuler les mécanismes de défense des muqueuses qui se sont révélés produire des résultats prometteurs pour le traitement des ulcères gastriques (De Lira Mota *et al.*, 2009 ; Kumar and Pandey, 2013).

- ✓ **Des propriétés antibactériennes et antivirales :** des flavonoïdes ont également été mises en évidence (Ghedira, 2005). Récemment des chercheurs ont montré que les flavonoïdes pouvaient avoir une action plus sélective en interagissant avec une glycoprotéine de surface du virus HIV, empêchant ainsi la liaison du virus à la cellule hôte (Friedman, 2014) et affectent la réplication intracellulaire d'autres virus tels que le virus respiratoire syncytial (VRS), l'herpès simplex virus (HSV) et les adénovirus (Özçelik *et al.*, 2011 ; Achat, 2014).
- ✓ Certains flavonoïdes peuvent entraver l'athérosclérose et par conséquent réduisent le risque des maladies cardiovasculaires (Marfak, 2003).

3-L'effet des flavonoïdes vis-à-vis la cardiotoxicité induite par la DOXO

La doxorubicine est un agent chimiothérapeutique hautement efficace utilisé pour traiter plusieurs types de cancer, mais leur utilisation est limitée en raison de son effet secondaire cardiotoxique. La cardiotoxicité induite par la DOXO peut être aiguë ou chronique, et les deux peuvent entraîner une cardiomyopathie et une insuffisance cardiaque sévère (Xiao *et al.*, 2012 ; Shabalala *et al.*, 2017).

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer la cardiotoxicité de la doxorubicine, mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes par la production des radicaux libres. Le fragment quinone de la doxorubicine est converti en une forme semiquinone par l'acquisition d'un électron. Cette conversion peut se produire de manière enzymatique ou non enzymatique, qui produit au final un taux élevé de radicaux libres (Bast *et al.*, 2006 ; Kaiserová *et al.*, 2007).

La production excessive des radicaux libres provoque divers dommages oxydatifs sur les composants cellulaires et les membranes attaquées en induisant la peroxydation lipidique à la perte irréversible de myofibrilles, à la dilatation du réticulum sarcoplasmique, à la vacuolisation cytoplasmique et au gonflement des mitochondries (Takemura and Fujiwara, 2007). D'un autre côté la DOXO peut également causer une diminution des niveaux des antioxydants tels que la CAT, SOD, GSH et une augmentation de la MDA (marqueur de la peroxydation des lipides dans le tissu cardiaque) (Xiao *et al.*, 2012 ; Pradeepkumar *et al.*, 2018).

En fait, plusieurs études ont été menées afin de trouver des agents protecteurs contre cette cardiotoxicité; combinant à la fois un pouvoir anti-radicalaire et chélateur d'ion métalliques.

Actuellement, le dexrazoxane est le seul médicament cardioprotecteur approuvé par la FDA disponible pour la gestion de la cardiotoxicité de la doxorubicine (Hasinoff and Herman, 2007 ; Vachhani *et al.*, 2017). Cependant, des études ont démontré que l'utilisation du dexrazoxane lors de chimiothérapie, chez les jeunes enfants, augmente le risque de développer des cancers secondaires et des infections graves. En conséquence, l'utilisation clinique de ce médicament comme cardioprotecteur est substantiellement limitée en raison de ses effets secondaires (Carresi *et al.*, 2015; Wenningmann *et al.*, 2019). De ce fait, il devenait important de trouver de nouvelles substances qui auraient un meilleur potentiel cardioprotecteur, et ce, sans diminuer l'activité anti-tumorale de la DOXO sur les cellules cancéreuses.

Plusieurs études suggèrent que la supplémentation alimentaire en polyphénols semblent exercer les plus grandes activités cardioprotectrices contre la cardiotoxicité induite par DOXO grâce à ses effets antioxydants directs (Carresi *et al.*, 2015). En particulier les flavonoïdes, sont des micronutriments abondants dans notre alimentation, qui présentent de nombreuses propriétés pharmacologiques bénéfiques pour la santé humaine. En ce qui concerne la cardiotoxicité de la doxorubicine, leur activité antioxydante, leurs propriétés chélatantes du fer et leurs effets inhibiteurs sur les carbonyl réductases sont intéressants (Kaiserová *et al.*, 2007 ; Abd El-Aziz *et al.*, 2012). C'est dans ce contexte que plusieurs études ont impliqué les flavonoïdes naturels avec un potentiel antioxydant, anti-inflammatoire et anti-apoptotique pour améliorer la cardiotoxicité induite par la DOXO (Kaiserová *et al.*, 2007 ; Xiao *et al.*, 2012 ; Pradeepkumar *et al.*, 2018).

Par conséquent, Ma et ces collègues ont montré le potentiel cardioprotecteur de la fietine (3,3', 4', 7-tétrahydroxyflavone) dans la cardiotoxicité induite par la DOXO chez les animaux de laboratoire en évaluant divers paramètres comportementaux, biochimiques et moléculaires (Ma *et al.*, 2018). la fietine exerce son potentiel cardioprotecteur contre la toxicité induite par la DOXO via l'inhibition de multiples voies dont le stress oxydatif (SOD, GSH, MDA et NO), l'inflammation (COX-II, TNF- α et IL-1 β) et l'apoptose (Caspase-3) (figure 38). De plus, Les altérations de la fonction électrocardiographique, hémodynamique et ventriculaire gauche induites par la DOXO ont été inhibées par le traitement à la fietine (Ma *et al.*, 2018).

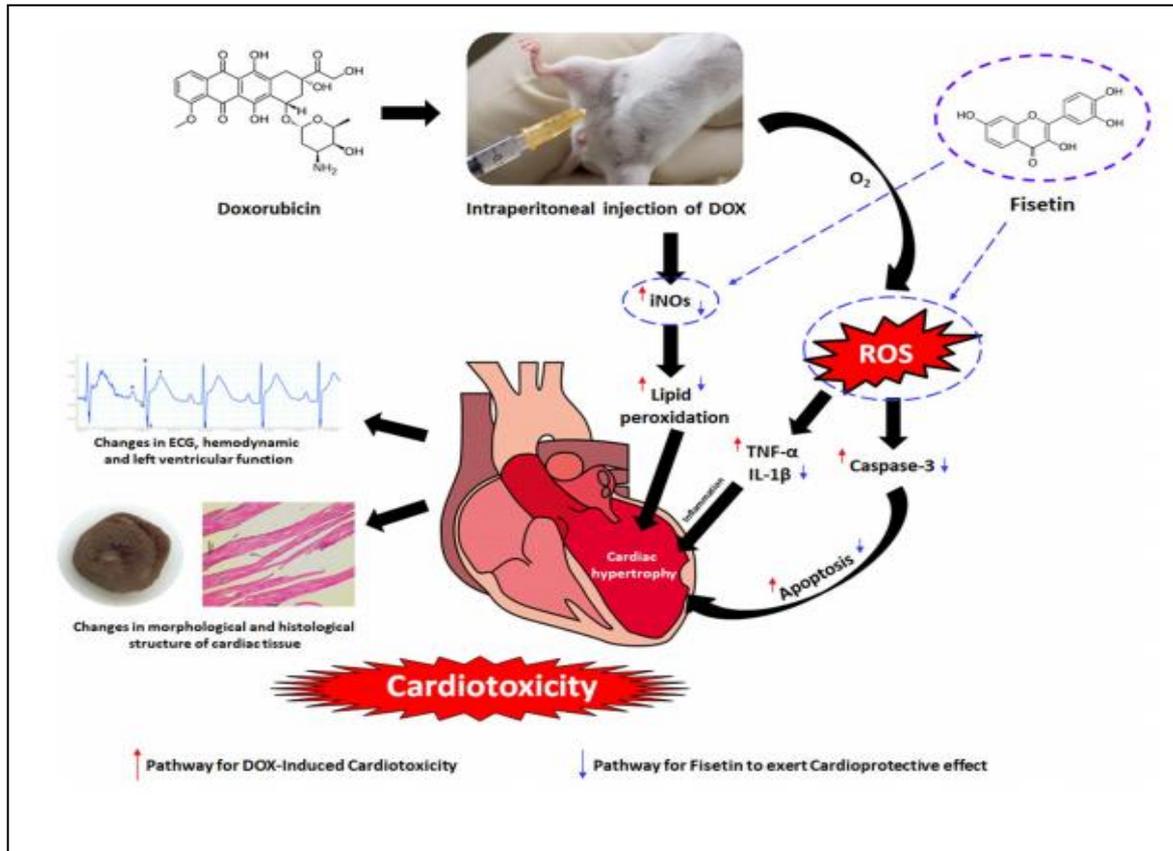


Figure 38 : l'amélioration de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine chez le rat expérimental par une plante flavonoïdes : La fisétine (Ma *et al.*, 2018).

Plusieurs études telles que les recherches de Sahu *et al.*, 2016 ; Pradeepkumar *et al.*, 2018 et Ma *et al.*, 2018 ont suggéré que l'administration préventive des flavonoïdes ont pu réduire l'activité enzymatique de l'ALAT, l'ASAT, la LDH et la CKMB par la réduction de la peroxydation lipidique, qui ont pu provoquer une augmentation de la capacité de détoxication par l'amélioration de la capture des radicaux libres ce qui empêche le nécrose des cellules cardiaque et par conséquent évité la libération de ces enzymes dans la circulation sanguine. Un autre étude, Alyane et ces collaborateurs (Alyane *et al.*, 2008) ont constaté une nette diminution du taux cardiaque en MDA après un traitement par l'extrait de propolis, donc les flavonoïdes ont pu protéger le tissu cardiaque contre le stress oxydant et l'action cytotoxique induite par la DOXO et maintient l'équilibre du système redox intra-cardiotcytaire par inhibition de la peroxydation lipidique.

On outre, des études ont suggérant un pouvoir chémoprotecteur des flavonoïdes contre la chute du GSH cardiaque induite par la DOXO. Cet effet protecteur peut être dû soit à l'augmentation de sa biosynthèse, la stimulation de sa régénération à partir de GSSG oxydé soit par la réduction de l'utilisation de sa forme réduite suite à la neutralisation des radicaux libres et

les métabolites réactifs issus du métabolisme de la DOXO par les flavonoïdes. Et aussi en régulant l'activité des enzymes antioxydantes (CAT et GST) dans le tissu cardiaque (Kaiserová *et al.*, 2007 ; Tungmunnithum *et al.*, 2018).

L'étude faite par Sahu et ces collaborateurs a révélée que La baicaleine (*Scutellaria baicalensis Georgi*) riche en flavonoïdes est bénéfique dans la restauration des dommages tissulaires induit par l'administration de la DOXO dans le cœur des rats (Sahu *et al.*, 2016). D'une autre part d'autres études expérimentales démontrent l'effet protecteur des flavonoïdes contre les lésions induites par la DOXO dans le tissu cardiaque (Xiao *et al.*, 2012 ; Carresi *et al.*, 2015 ; Chen *et al.*, 2015 ; Pradeepkumar *et al.*, 2018).

Conclusion

Conclusion

La doxorubicine est un puissant agent chimio-thérapeutique permet de traiter plusieurs types de cancer, mais leur utilisation est limitée en raison de son effet secondaire cardiotoxique.

La prévention de cette cardiotoxicité repose actuellement sur l'efficacité de nombreuses plantes médicinales, qui sont la source de la majorité des antioxydants naturels et elles restent encore sous exploitées dans le domaine médical. La majorité des médicaments actuels sont des copies concentrées de remèdes végétaux, notamment les polyphénols qu'ils sont les composés les plus intéressants et les plus étudiés de nos jours grâce à leurs propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment antioxydants.

La prévention ou le contrôle du stress oxydant par un traitement antioxydant fait partie de la stratégie thérapeutique actuelle. Donc pour éviter la toxicité de DOXO il faut administrer quelques agents supplémentaires comme les antioxydants en particulier les flavonoïdes, qui inhibent directement la formation de radicaux libres, de la propagation ou de détruire les espèces actives de l'oxygène. Ils peuvent agir en réduisant ces espèces, en les piégeant pour former un composé stable, en séquestrant le fer libre ou en générant du glutathion.

Références bibliographiques

Références

- Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Pasha HF, Abdel-Aziz HR. (2012).** Catechin protects against oxidative stress and inflammatory-mediated cardiotoxicity in adriamycin-treated rats. *Clin Exp Med* 12:233–240.
- Achat S. (2014).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse du doctorat. Université d'Avignon, 2013. Français.21-30.
- Adeline Beillerot. (2018) .** Implication du système thiorédoxine dans la régulation de sphosphatases CDC25 dans des cellules de cancer du sein en condition de stress oxydant. Médecine humaine et pathologie. Université PaulVerlaine-Metz, 2011. Français.
- Adwas A Almokhtar , Ata Sedik Ibrahim Elsayed, Azab Elsayed Azab, Fawzia Amhimmid Quwaydir. (2019).** Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2019;6(1):43–47.
- Agudelo, D., Bourassa, P., Bérubé, G., & Tajmir-Riahi, H.-A. (2014).** Intercalation of antitumor drug doxorubicin and its analogue by DNA duplex: Structural features and biological implications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 66, 144–150.
- Akhlaghi M, Foshati S. (2017).** Bioavailability and Metabolism of Flavonoids: A Review. *Int J Nutr Sci* ;2(4):180-184.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. (2010).** Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*; 102(1):14–25.
- Alrushaid, S., Sayre, C., Yáñez, J., Forrest, M., Senadheera, S., Burczynski, F., ... Davies, N. (2017).** Pharmacokinetic and Toxicodynamic Characterization of a Novel Doxorubicin Derivative. *Pharmaceutics*, 9(4), 35.
- Alyane M, L Benguedouar W Keba, Hn Boussenane, H Rouibah And M Lahouel. (2008).** Cardioprotective effects and mechanism of action of polyphenols extracted from propolis against doxorubicin toxicity. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.21, No.3, pp.201-209.
- Amawi, H., Ashby, C. R., Tiwari, A. K. (2017).** Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: what's limiting? *Chinese Journal of Cancer*, 36(1), 50.

- Angsutararux, P., Luanpitpong, S., & Issaragrisil, S. (2015).** Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–13.
- Arner, E. S. and Holmgren, A. (2000).** "Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase." *Eur J Biochem* 267(20): 6102-6109.
- Ayla, S., Seckin, I., Tanriverdi, G., Cengiz, M., Eser, M., Soner, B. C., & Oktem, G. (2011).** Doxorubicin Induced Nephrotoxicity: Protective Effect of Nicotinamide. *International Journal of Cell Biology*, 2011, 1–9.
- Aziouaz F. (2013).** Anatomie Du Cœur :Topographie Et Dissection. Thèse du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Maroc. 39-13.
- Balozetti C. (2016).** Détection précoce de la cardiotoxicité due à la doxorubicine chez le miniporc par imagerie par résonance magnétique. Mémoire de maîtrise ès sciences appliquées. Université De Montréal. 3-5.
- Banjarnahor, S. D. S., Artanti, N. (2015).** Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia*, 23(4), 239.
- Baraka-Vidot J. (2014).** Stress oxydant et pathologie diabétique à l'île de La Réunion Identification et caractérisation des propriétés structurales et fonctionnelles de l'albumine glyquée. Thèse de doctorat université de la Réunion. 35
- Barrett KE, Boitanos S, Barman SM, Brooks HL. (2012).** eds. Ganong's Review of medical physiology. 24th edn. *New York: McGraw Hill, 2012 (A clear, up-to-date account of cardiovascular physiology.)*, 489-501.
- Bast, A., Kaiserová, H., Hartog, G. J. M., Haenen, G. R. M. M., & Vijgh1, W. J. F. (2006).** Protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity: Flavonoids. *Cell Biology and Toxicology*, 23(1), 39–47.
- Baudin B. (2006).** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio*, 2, pp : 43-52.
- Baudino, T. A., Carver, W., Giles, W., & Borg, T. K. (2006).** Cardiac fibroblasts: friend or foe? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(3), H1015–H1026.

- Beaudeau J.-L.; Delattre J.; Therond P.; Bonnefont-Rousselot D.; Legrand A. et Peynet J. (2006).** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immunoanalyse & Biologie spécialisée*, 21, pp : 144-150.
- Belkheiri N. (2010).** Derives Phenoliques A Activites Antiatherogenes. Thèse de doctorat L'université De Toulouse.50-63.
- Belviranli M, Gökbel H. (2006).** Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur. J. Gen. Med*, 3: 126-131
- Benamer N. (2009).** Etude des propriétés et de l'impact fonctionnel de canaux potassiques dans les fibroblastes cardiaques. Thèse de doctorat. Ecole Doctorale : Bio-Santé. 40-60.
- Bennamara F. (2017).** Stress oxydant Et pathologies humaines. Thèse De Doctorat en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat. 5-8
- Bentinger, M., Tekle, M. and Dallner, G. (2010).** "Coenzyme Q--biosynthesis and functions." *Biochem Biophys Res Commun*. 396(1): 74-79.
- Berger M. (2006).** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20 (2006) 48–53
- Bocca, B., Ciccarelli, S., Agostino, R., & Alimonti, A. (2017).** Trace elements, oxidative status and antioxidant capacity as biomarkers in very low birth weight infants. *Environmental Research*, 156, 705–713.
- Boudet A. M. (2000).** L'usine chimique. 9^{ème} conférence de l'université de tous les savoirs. France. p1-16
- Bouid K. (2015).** Contribution à l'étude des options de valorisation de l'espèce *Arbutus unedo* L. dans l'Ouest Algérien. Thèse de doctorat. Université Djillali Liabés de Sidi Bel-Abbés.
- Brown, DE, Rashotte, AM, Murphy, AS, Tague, BW, Peer, WA, Taiz, L., Muday, GK. (2001).** Les flavonoïdes agissent comme des régulateurs négatifs du transport de l'auxine in vivo chez *Arabidopsis thaliana*. *Physiol végétal*. 126, 524 - 535
- Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales. 4e Ed. *Éditions médicales internationales (Tec & Doc), Paris*.1288.

- Campos FC, Panis C, de Rossi T, Victorino VJ, Cecchini A and Cecchini R. (2012).** Aspects related to oxidative stress-mediated toxicity of doxorubicin during chemotherapy treatment. *Applied Cancer Research*. 32(1).
- Carresi, C., Gliozzi, M., Giacotta, C., Scarcella, A., Scarano, F., Bosco, F., ... Musolino, V. (2015).** Studies on the protective role of Bergamot polyphenols in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *PharmaNutrition*, 4, S19–S26.
- Carvalho, C., Santos, R., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P., Santos, M., & Moreira, P. (2009).** Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. *Current Medicinal Chemistry*, 16(25).
- Carvalho, F. S., Burgeiro, A., Garcia, R., Moreno, A. J., Carvalho, R. A., & Oliveira, P. J. (2013).** Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy. *Medicinal Research Reviews*, 34(1), 106–135.
- Cazarolli, L. H., Zanatta, L., Alberton, E. H., Bonorino Figueiredo, M. S. R., Folador, P., Damazio, R. G., ... & Barreto Silva, F. R. M. (2008).** Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(13), 1429-1440.
- Chahine N. (2014).** Effet protecteur du safran contre la cardiotoxicité de la doxorubicine en condition ischémique. Université de Reims Champagne Ardenne. Ecole Doctorale Sciences Technologie Santé. 12-30.
- Chatterjee, K., Zhang, J., Honbo, N., & Karliner, J. S. (2010).** Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology*, 115(2), 155–162.
- Chavalle T. (2017).** Contribution à l'étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la doxorubicine chez le chien. Thèse de doctorat de vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I :42-64
- Chebil L. (2006).** Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et *Pseudomonas cepacia* : études cinétique, structurale et conformationnelle. Thèse de doctorat. Alimentation et Nutrition. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2006. Français.
- Chen L, HU JY, Wang SQ. (2012).** The rôle of antioxdants in photoprotection : a critical review. *Journal of American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013-1024.
- Chen, R. C., Xu, X. D., Zhi Liu, X., Sun, G. B., Zhu, Y. D., Dong, X., ... Sun, X. B. (2015).** Total Flavonoids from *Clinopodium chinense*(Benth.) O. Ktze Protect against Doxorubicin-Induced

Cardiotoxicity In Vitro and In Vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–17.

Chenard, P. (2015). A comparison of doxorubicin and doxorubicinol in rat heart and liver tissue following anthracycline administration.

Chira, K., j.-h. suh, c. saucier, p.-l. (2008). teissèdre (les polyphénols du raisin), .université victor-segalen, bordeaux-ii, faculté d'oenologie – umr 1219 – isvv, laboratoire de chimie appliquée, 351, cours de la libération, f-33405 talence cedex.

Circu, M. L., & Aw, T. Y. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(6), 749–762.

Colas R. (2011). Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. *Biomolécules*. INSA de Lyon, France : 42-43.

Collin, S., and Crouzet, J. (2011). Polyphénols et procédés. *Edition Lavoisier TEC & DOC*, p 5 , 13 , 16 , 235

Collins L, Zhu T, Guo j, Xiao ZJ and Chen CY. (2006). Phellinus linteus sensitizes apoptosis induced by doxorubicin in prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 95 : 282-288.

Colombo A, Cipolla C, Beggiato M, Cardinale D. (2013). Cardiac toxicity of anticancer agents. *Current Cardiology Reports*, 15 (5): 362

Couto N, Malys N, Gaskell S, Barber J. (2013). Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach. *Journal of Proteome Research*, 12 (6): 2885–94.

Crespy A. (2002). les tanins œnologiques origines, propriétés le cas des tanins de raisin. *Revue des œnologues*, 104.

D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super Sanità*, 43 (4), 348–361.

Dayem Ahmed Abdal, Hye Yeon Choi, Gwang-Mo Yang, Kyeongseok Kim, Subbroto Kumar Saha and Ssang-Goo Cho. (2016). The Anti-Cancer Effect of Polyphenols against Breast Cancer and Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms. Department of Stem Cell & Regenerative Biotechnology, Incurable Disease Animal Model and Stem Cell Institute (IDASI), Konkuk University, Gwangjin-gu, Seoul 05029, Korea.

- De Lira Mota, K. S., Dias, G. E. N., Pinto, M. E. F., Luiz-Ferreira, Â., Monteiro Souza-Brito, A. R., Hiruma-Lima, C. A., Filho, J.M.B., Batista, L. M. (2009).** Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, 14(3), 979–1012.
- Defraigne J.O, Pincemail J. (2008).** Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités, *Rev Med Liège*; 63 : 10-19.
- Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris*, 1 - 405.
- Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. (2006).** [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. *From basic concepts to clinical data*]. *Ann Cardiol Angéiologie*. Apr;55(2):104–12.
- Depeint F, Gee JM, Williamson G, Johnson IT. (2002).** Evidence for consistent patterns between flavonoid structures and cellular activities. *Proc Nutr Soc.*;61:97-103.
- Di Marco A, Bertazzoli C. (1963).** [Pharmacology of new basic oligosaccharide antibiotics]. *Antibiot Chemother Fortschritte Adv Prog.*;11:2–20.
- Ding, Y., Yao, H., Yao, Y., Fai, L. Y. and Zhang, Z. (2013).** "Protection of dietary polyphenols against oral cancer." *Nutrients* 5(6): 2173-2191.
- Dizdaroglu M. and Jaruga P. (2012).** Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res* 46(4):382-419.
- Donatiello C. (2002).** La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2002, no. Méd. 10264
- Edeas, M. (2007).** Les polyphenols et les polyphenols de thé. *Phytothérapie*, 5, 264 – 270.
- Favier A. (2003).** Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, pp:108-115.
- Fiedor, J. and Burda, K. (2014).** Rôle potentiel des caroténoïdes comme antioxydants dans la santé et les maladies humaines. *Nutriments*, 6 (2), 466–488.
- Flora, S. J. S. (2009).** Structural, Chemical and Biological Aspects of Antioxidants for Strategies against Metal and Metalloid Exposure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(4), 191–206.

- Fraga, C. J., and Oteiza, P. I. (2011).** Dietary flavonoides : Role of (-) – epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology & Medicine*, 51, 813 – 823.
- Friedman, M. (2014).** Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Properties of Wines and Winery Byproducts in Relation to Their Flavonoid Content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(26), 6025–6042.
- Frutos P, G. Hervás, F. J. Giráldez, A. R. Mantecón. (2004)** . Review. Tannins and ruminant nutrition . *Spanish Journal of Agricultural Research*. 2 (2), 191-202
- Galati, G., Moridani, M. Y., Chan, T. S., & O'Brien, P. J. (2001).** Peroxidative metabolism of apigenin and naringenin versus luteolin and quercetin: glutathione oxidation and conjugation. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(4), 370–382.
- Garait B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®. Thèse De Doctorat Université Joseph Fourier - Grenoble 1. 8-9 thèse blandine 2006
- Gascon S. (2015).** Développement d'un modèle de suivi en imagerie TEP de la cardiotoxicité induite par chimiothérapie chez la souris. Mémoire du grade de maître en sciences des Radiations et imagerie biomédicale. Université de Sherbrooke: 1-15.
- Genoux E. (2006).** Dérivés de flavonoïdes et de vérapamil comme ligands des transporteurs mrp1 et abcg2 : de la conception à l'activité anticancéreuse. Thèse de doctorat. Université de grenoble : 7-29.
- Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie*, 3(4), 162–169.
- Ghosh, D., Hossain, M., Saha, C., Dey, S. K., & Kumar, G. S. (2012).** Intercalation and Induction of Strand Breaks by Adriamycin and Daunomycin: A Study with Human Genomic DNA. *DNA and Cell Biology*, 31(3), 378–387.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., ... Blaha, M. J. (2014).** Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), 399–410.
- González-Gallego, J., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J. (2007).** Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *NutrHosp*, 22(3), 287-293.

- Grochot-Przeczek, A., Dulak, J. and Jozkowicz, A. (2012).** "Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology." *Clin Sci (Lond)* 122(3): 93-103.
- Guenancia C. (2015).** Implications du stress oxydant et du fer dans la cardiotoxicité des anthracyclines et du trastuzumab. Thèse du doctorat de l'université de Bourgogne -Franche-Comte.
- Guerra-Araiza, C., Álvarez-Mejía, A. L., Sánchez-Torres, S., Farfan-García, E., Mondragón-Lozano, R., Pinto-Almazán, R., & Salgado-Ceballos, H. (2013).** Effect of natural exogenous antioxidants on aging and on neurodegenerative diseases. *Free Radical Research*, 47(6-7), 451-462.
- Gulcin, I. (2012).** "Antioxidant activity of food constituents: an overview." *Arch Toxicol* 86(3): 345-391
- Hadj Salem J. (2009).** Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *Nitraria retusa* et synthèse de dérivés acylés de ces molécules par voie enzymatique. Thèse du doctorat. Institut National Polytechnique de Lorraine. Français: 30-39.
- Hajiaghaalipour, F., Khalilpourfarshbafi, M., Arya, A. (2015).** Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Biological Sciences*, 11(5), 508–524.
- Haleng J, Pincemail J, defraigne J.O, Charlier C, chapelle J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege*; 62 : 10 : 628-638
- Ham, M., Akiba, Y., Takeuchi, K., Montrose, M. H., & Kaunitz, J. D. (2012).** Gastroduodenal Mucosal Defense. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1169–1208.
- Hanasaki, Y.; Ogawa, S.; Fukui, S. (1994).** The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Biol. Med.*, 16: 845-850.
- Hasinoff, B. B., and Herman, E. H. (2007).** Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug? *Cardiovascular Toxicology*, 7(2), 140–144.
- Haslam ET. (1998).** Bitterness and astringency. In: *Practical polyphenolics (from structure to molecular recognition and physiological action)* Cambridge University Press, 178-225.
- Hassan MH, El-Beshbishy HA, Aly H, Attia SM, Bahashwan SA, Ghobara MM. (2014).** Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74 (3): 559-569.

- He, H., Liu, C., Wu, Y., Zhang, X., Fan, J., & Cao, Y. (2018).** A Multiscale Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Doxorubicin to Explore its Mechanisms of Cytotoxicity and Cardiotoxicity in Human Physiological Contexts. *Pharmaceutical Research*, 35(9).
- He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017).** Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532–553.
- Heibein, A. D., Guo, B., Sprowl, J. A., MacLean, D. A., & Parissenti, A. M. (2012).** Role of aldo-keto reductases and other doxorubicin pharmacokinetic genes in doxorubicin resistance, DNA binding, and subcellular localization. *BMC Cancer*, 12(1)
- Hiltenbrand V. (2016).** Place de la peroxydation lipidique dans les effets délétères des UV-A : mise en évidence des haptènes amino-imino-propène : intérêts potentiels des antioxydants lipophiles en cosmétologie. Sciences pharmaceutiques. Thèse du doctorat. Université Joseph Fourier 1. 7-11.
- Hollman PCH, Katan MB. (1998).** Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch. Toxicol.suppl*, 25:237-239
- Ighodaro, O. M., and Akinloye, O. A. (2017).** First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*.
- Jain, M., Barthwal, S.K., Barthwal, R., Govil, G. (2005).** Restrained molecular dynamics studies on complex of adriamycin with DNA hexamer sequence d CGATCG. *Arch. Biochem. Biophys. Jul* 1, 439(1), 12-24.
- Jiang, Q. (2014).** Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72, 76–90.
- Jomova, K., and Valko, M. (2013).** Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 102–110.
- Kaiserová, H., Šimůnek, T., van der Vijgh, W. J. F., Bast, A., & Kvasničková, E. (2007).** Flavonoids as protectors against doxorubicin cardiotoxicity: Role of iron chelation, antioxidant activity and inhibition of carbonyl reductase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1772(9), 1065–1074.

- Kalender, Y., Yel, M., and Kalender, S. (2005).** Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. *Toxicology*, 209(1), 39–45.
- Kalyanaraman B. (2013).** Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biology*, 1(1), 244–257.
- KARA ALI W. (2017).** Effet des extraits de la plante médicinale Ruta montana الفيجل sur la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et sur la multi-drug résistances (MDR) des cellules cancéreuses ovarien (A2780). Université des Frères Mentouri . Thèse de doctorat.
- Karak P. (2019).** Biological activities of flavonoids: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol. 10(4): 1567-1574.
- Katz, A. M. (2010).** Physiology of the Heart. *Lippincott Williams & Wilkins*.
- Kervadec A. (2017).** Évaluation des vésicules extracellulaires dérivées de cellules cardiaques humaines comme une alternative à la greffe des cellules : application dans un modèle d'insuffisance cardiaque chronique. Thèse de Doctorat de Sciences.
- Kim, J.-E., Cho, H.-J., Kim, J. S., Shim, C.-K., Chung, S.-J., Oak, M.-H., ... Kim, D.-D. (2012).** The limited intestinal absorption via paracellular pathway is responsible for the low oral bioavailability of doxorubicin. *Xenobiotica*, 43(7), 579–591.
- Koehlin-Ramonatxo, C. (2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(4), 165–177.
- Koekkoek, W. A. C. (Kristine), and van Zanten, A. R. H. (2016).** Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutrition in Clinical Practice*, 31(4), 457–474.
- Koivusalo, R., E. Krausz, H. Helenius et S. Hietanen. (2005).** «Chemotherapy compounds in cervical cancer cells primed by reconstitution of p53 function after short interfering RNA mediated degradation of human papillomavirus 18 E6 mRNA: opposite effect of siRNA in combination with different drugs». *Mol Pharmacol*. vol. 68, no 2, p. 372-382.
- Krief S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Sciences du Vivant [q-bio]. Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS.

- Kroon, P. A., Clifford, M. N., Crozier, A., Day, A. J., Donovan, J. L., Manach, C., & Williamson, G. (2004).** How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro?. *The American journal of clinical nutrition*, 80(1), 15-21.
- Kumar, S., and Pandey, A. K. (2013).** Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16.
- Lal S, Mahajan A, Ning Chen W and Chowbay B. (2010).** Pharmacogenetics of Target Genes Across Doxorubicin Disposition Pathway: A review. *Bentham Science Publishers Ltd. Current Drug Metabolism*. 11(1):115-128. 2010.
- Landete, J. M. (2013).** Dietary Intake of Natural Antioxidants: Vitamins and Polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(7), 706–721.
- Lauzon, C. (2008).** Etude des mécanismes de toxicité induite par l'adriamycine et sensibilisation des cellules cancéreuses par le choc thermique. Université du Québec à Montréal.
- Lawson, M., Jomova, K., Poprac, P., Kuča, K., Musilek, K., & Valko, M. (2017).** Free Radicals and Antioxidants in Human Disease. *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives*, 283–305.
- Levine RL. (2002).** Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med*. 32, 790-796.
- Li, B., and Pratt, D. A. (2015).** Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 82, 187–202.
- Lin C., Chen C., Liang Y., Lin J. (2002).** Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 294: 167-172.
- Lin, S., Zhang, G., Liao, Y., Pan, J., & Gong, D. (2015).** Dietary Flavonoids as Xanthine Oxidase Inhibitors: Structure–Affinity and Structure–Activity Relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(35), 7784–7794.
- Liu R. H. (2007).** Whole grain phytochemicals and health. *Journal of Cereal Science*, 46, pp: 207–219.
- Lu, S. C. (2013).** "Glutathione synthesis." *Biochim Biophys Acta* 1830(5): 3143-3153.
- Lushchak VI. (2014).** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*. 224. 164-175.

- Ma, T., Kandhare, A. D., Mukherjee-Kandhare, A. A., & Bodhankar, S. L. (2018).** Fisetin, a plant flavonoid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in experimental rats: the decisive role of caspase-3, COX-II, cTn-I, iNOs and TNF- α . *Molecular Biology Reports*.
- Macheix J J., Fleuriet A. et Jay–Allemand C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Ed Presses polytechnologiques et universitaires romandes*. p4-5.
- Mahadevan, V. (2018).** Anatomy of the heart. *Surgery (Oxford)*, 36(2), 43–47.
- Mahmood, D. F., Abderrazak, A., Khadija, E. H., Simmet, T. and Rouis, M. (2013).** "The Thioredoxin System as a Therapeutic Target in Human Health and Disease." *Antioxid Redox Signal*.
- Malesev, D., Kuntic, V. (2007).** Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(10), 921–939.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesty C, Jimenez L. (2004).** Polyphenols: Sources and bioavailability. *Amj chin Nutr*, 79 (5): 727-747.
- Manach, C., & Donovan, J. L. (2004).** Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Free Radical Research*, 38(8), 771–785.
- Marais J. P. J.; Deavours B., Dixon R. A. and Ferreira D. (2006).**The Stereochemistry of Flavonoids. In «*The Science of Flavonoids* », ISBN-13: 978-0387-28821-5, pp: 1-46.
- Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., 3rd, Moy, C. S., Mussolino, M. E., Neumar, R. W., Nichol, G., Pandey, D. K., Paynter, N. P., Reeves, M. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B. et American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2014).** Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, volume 129, numéro 3, p. e28-e292.
- Marfak A. (2003).** Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur reactivite avec les radicaux issus des alcools : formation de depsides. Thèse du doctorat université de Limoges. France, 6-17.
- Mazevet M. (2015).** Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux : Rôle d'Epac dans la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Biologie moléculaire. Thèse de doctorat Université Paris-Saclay :42.

- Mazur, W.M.; Duke, J.A.; Wahala, K.; Rasku, S.; Adlercreutz, H. (1998).** Isoflavonoids and lignans in legumes: Nutritional and health aspects in Humans. *J. Nutr. Biochem* , 9, 193-200.
- Migdal, C., and Serres, M. (2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*, 27(4), 405–412.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, and Gianni L. (2004).** Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 185–229.
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018).** Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78.
- Mitry MA, Edwards JG. (2016).** Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *International Journal of Cardiology: Heart & Vasculature*.10:17-24.
- Mizutani H, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, Kojima M , Kawanishi S. (2005).** Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life Sei*, 76 (13) : 1439-1453.
- Mobaraki, Faraji M, Abolfazl Zare, Mahkameh Manshadi, H. (2017).**Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity: A Review on Major Side-effect of Doxorubicin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 79.
- Mohajeri, M., & Sahebkar, A. (2018).** Protective effects of curcumin against doxorubicin-induced toxicity and resistance: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 122, 30–51.
- Moon YJ, Wang X, Morris ME. (2006).** Dietary flavonoids : Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicology in Vitro*, 20 :187-210.
- Moridani, M. Y., Pourahmad, J., Bui, H., Siraki, A., O'Brien, P. J. (2003).** Dietary flavonoid iron complexes as cytoprotective superoxide radical scavengers. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(2), 243–253.
- Morreel K, Goeminne G, Storme V, Sterck L, Ralph J, Coppieters W, Breyne P, Steenackers M, Georges M, Messens E, Boerjan W. (2006).** Genetical metabolomics of flavonoid biosynthesis in Populus: a case study. *Plant J*. 47: 224-37
- Moudgil, R., & Yeh, E. T. H. (2016).** Mechanisms of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapeutic Agents: Cardiomyopathy and Beyond. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(7), 863–870.

- Muanda F N. (2010).** Identification De Polyphenols, Evaluation De Leur Activite Antioxydante Et Etude De Leurs Proprietes Biologiques. Thèse de doctorat Université Paul Verlaine-Metz.
- Murphy, A., Peer, WA, Taiz, L. (2001).** Régulation du transport de l'auxine par les aminopeptidases et les flavonoïdes endogènes. *Planta*, 211, 315 – 324.
- Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., van Norren, K., & van Leeuwen, P. A. (2001).** Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(4), 418–425.
- Nkhili Ez-zohra. (2009).** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. thèse de doctorat, Sciences des Aliments, université Cadi Ayyad Marrakech, 378.
- Octavia, Y., Tochetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., & Moens, A. L. (2012).** Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(6), 1213–1225.
- OMS. (2013).** Organisation mondiale de la santé. www.who.int
- Onfroy L. (2016).** Développement de biosenseurs BRET prédictifs de la cardiotoxicité des médicaments anti-tumoraux. thèse de doctorat Université Toulouse 3 Paul Sabatier.19
- Osman, A. G., Chittiboyina, A. G., & Khan, I. A. (2016).** Cytoprotective Role of Dietary Phytochemicals Against Cancer Development via Induction of Phase II and Antioxidant Enzymes. *Advances in Molecular Toxicology*, 99–137.
- Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. (2007).** Adriamycin-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem. *International journal o cardiology*, 117, 6-15.
- Özçelik, B., Kartal, M., & Orhan, I. (2011).** Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical Biology*, 49(4), 396–402.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016).** Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5.
- Pérez-Arnaiz, C., Busto, N., Leal, J. M., & García, B. (2014).** New Insights into the Mechanism of the DNA/Doxorubicin Interaction. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(5), 1288–1295.
- Pérez-Martin A. Dauzat M. Schuster I. (2013).** Physiologie Cardio-Vasculaire. *Polytech' Montpellier*. 8-12.

- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. (2010).** Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 478–494.
- Peter, A. K., Bjerke, M. A., & Leinwand, L. A. (2016).** Biology of the cardiac myocyte in heart disease. *Molecular Biology of the Cell*, 27(14), 2149–2160.
- Petit A P. (2007).** Etude structurale de la dihydroflavonol 4-reductase, enzyme clé de la biosynthèse des flavonoïdes chez *Vitis vinifera*. Thèse de doctorat Université Bordeaux 1.
- Pfizer Canada SRI. (2019).** Monographie de produit: Chlorhydrate de doxorubicine injectable. (*No de contrôle : 227782, Kirkland, Québec*), p 1 -46.
- Pham-Huy. L, He. H , et Pham-Huy. C. (2008).** Radicaux libres, antioxydants dans les maladies et la santé. *International Journal Of Biomedical Science*. 4(2):89-96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2014).** Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.
- Pietta, P.G. (2000).** Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042.
- Piquemal G. (2008).** Les flavonoïdes (en ligne) : http://www.detoursante.com/index.php?Option=com_content&view=article&id=166&Itemid=215.
- Poisson C. (2013).** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat. Université paris-sud 11, 127-150.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ & Valko M. (2017).** Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci* 38(7):592-607.
- Potter AI, Rabinovitch PS. (2005).** The cell cycle phases of DNA damage and repair initiated by topoisomerase II-targeting chemotherapeutic drugs». *Mutat Res*. 572(1-2) : 27-44.
- Pradeepkumar, B., Sudheer, A., Reddy, T. S., Reddy, K. S., Narayana, G., & Veerabhadrapa, K. (2018).** Cardioprotective activity of flavonoid fraction of *gymnema sylvestre* leaves on doxorubicin induced cardiac damage. *Journal of Young Pharmacists*, 10(4), 422.

- Pugazhendhi, A., Edison, T. N. J. I., Velmurugan, B. K., Jacob, J. A., & Karuppusamy, I. (2018).** Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sciences*, 200, 26–30.
- Rahman, I., & Biswas, S. K. (2006).** Oxidants And Antioxidants Antioxidants, Enzymatic. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 258–266.
- Rahman, K. (2007).** Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interventions in aging*, 2(2), 219.
- Rao VA. (2013).** Iron chelators with topoisomerase-inhibitory activity and their anticancer applications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18 (8) : 930-955.
- Razavi-Azarkhiavi, K., Iranshahy, M., Sahebkar, A., Shirani, K., & Karimi, G. (2016).** The Protective Role of Phenolic Compounds Against Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: A Comprehensive Review. *Nutrition and Cancer*, 68(6), 892–917.
- Rechner AR, Spencer JPE, Kuhine G, Rice-Evans C. (2000).** Novel biomarkers of the metabolism of caffeic acid and derivatives in vivo. *Free Radic Biol Med*, 30: 1213.
- Richard C. (2011).** Etude de la toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, Français. 43-56.
- Riddick, D. S. (2005).** Cancer chemotherapy and drug metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(8), 1083–1096.
- Robert, J. N., Van, N. E., Hoorn, D. E. van, Boelens, P. G., Norren, K. van, & Leeuwen, P. A. van. (2018).** Flavonoids a review of probable mechanisms of action. *Am J Clin Nutr*, 74(4), 418-425.
- Romagnolo, D. F., Selmin, O. I. (2012).** Flavonoids and Cancer Prevention: A Review of the Evidence. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31(3), 206–238.
- Ross JA, Kasum CM. (2002).** Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*;22:19-34.
- Saffidine, K. (2015).** Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de carthamus caeruleus L. et de plantago major L. Université Ferhat Abbas Sétif. Thèse de doctorat.
- Sahu, B. D., Kumar, J. M., Kuncha, M., Borkar, R. M., Srinivas, R., & Sistla, R. (2016).** Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice. *Life Sciences*, 144, 8–18.

- Samouelian, F., Gaudin, V., & Boccara, M. (2009).** Génétique moléculaire des plantes. *Edition Quae*, p 21, 22.
- Santos dos , D. S., & dos Santos Goldenberg, R. C. (2018).** Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. In *Cardiotoxicity. IntechOpen*.
- Sautin, Y. Y., & Johnson, R. J. (2008).** Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 27(6-7), 608–619.
- Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45: 287-306.
- Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. (2005).** A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*, 21(1) : 24-8.
- Seghiri R. (2008).** Recherche et Détermination Structurales des Métabolites Secondaires du Genre Centaurea : C.africana, C.nicaensis, Thèse Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat d'Etat En Chimie Organique-Option Phytochimie. Université Mentouri-Constantine, 53.
- Seppanen, C. M., Song, Q., & Saari Csallany, A. (2010).** The Antioxidant Functions of Tocopherol and Tocotrienol Homologues in Oils, Fats, and Food Systems. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 87(5), 469–481.
- Serdar, Z., Aslan, K., Dirican, M., Sarandöl, E., Yeşilbursa, D., & Serdar, A. (2006).** Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*, 39(8), 794–803.
- Shabalala, S., Muller, C. J. F., Louw, J., & Johnson, R. (2017).** Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sciences*, 180, 160 170.
- Sharma Neeti. (2014).** Free Radicals, Antioxidants and Disease. *Biol Med* 6: 214.
- Sharma, B., Viswanath, G., Salunke, R., Roy, P. (2008).** Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chemistry*, 110(3), 697–705.

- Sharma, G. N., Gupta, G., & Sharma, P. (2018).** A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2), 139–154.
- Shi, J., Abdelwahid, E., & Wei, L. (2011).** Apoptosis in Anthracycline Cardiomyopathy. *Current Pediatric Reviews*, 7(4), 329–336.
- Shivani, S., Kumar, N.R. & Kaur, J. (2014).** In vivo Studies on the Protective Effect of Propolis on Doxorubicin Induced Toxicity in Liver of Male Rats. *Toxicology international*. 21, 191-195.
- Silva, E. F., Bazoni, R. F., Ramos, E. B., & Rocha, M. S. (2016).** DNA-doxorubicin interaction: New insights and peculiarities. *Biopolymers*, 107(3), e22998.
- Šimůnek, T., Štěřba, M., Popelová, O., Adamcová, M., Hrdina, R., & Geršl, V. (2009).** Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*, 61(1), 154–171.
- Sishi B.J.N. (2012).** Anthracycline-induced cardiotoxicity: the role of proteolytic pathways. These de doctorat. Département des sciences physiologiques. l'Université de Stellenbosch , 25-30.
- Skibsted, L. H. (2012).** Carotenoids in Antioxidant Networks. Colorants or Radical Scavengers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(10), 2409–2417.
- Subsamanian S., Stacey G. et Yu O. (2007).** Distinct crucial roles of flavonoids during legume nodulation. *Trends in plant science.*, 12 (7) : 282-283.
- Sudhakar A. (2009).** History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Cancer Sci Ther.* 1(2):1-4.
- Szulawska A, Czyz M. (2006).** Molecular mechanisms of anthracyclines action. *Postepy Hig Med Dosw*, 60 :78-100.
- Tabart J. (2011).** Optimisation et caractérisation d'un extrait de cassis riche en antioxydants utilisable comme complément alimentaire et Etude de ses effets sur la vasorelaxation dépendante de l'endothélium. Thèse de Doctorat. Université de Liège, 20-24.
- Tacar O, Sriamornsak P, and Dass CR. (2012).** Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, pp. 157–170.

- Tacar, O., Sriamornsak, P., Dass, C.R. (2013).** Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 65,157–170.
- Talman, V., & Kivelä, R. (2018).** Cardiomyocyte—Endothelial Cell Interactions in Cardiac Remodeling and Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5. 2-6.
- Tanwar B, Modgil R. (2012).** Flavonoids: Dietary occurrence and health benefits. *Spatula DD* ; 2(1):59-68.
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., & Kakde, R. B. (2008).** Flavonoids as nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089–1099.
- Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011).** Doxorubicin pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, 21(7), 440–446.
- Tokarska-Schlattner, M., Wallimann, T., & Schlattner, U. (2006).** Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *Comptes Rendus Biologies*, 329(9), 657–668.
- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016).** Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232–3245.
- Traber MG, Atkinson J. (2007).** Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* ; 43(1) : 4-15.
- Tripoli E, Guardia ML, Giammanco S, Majo DD and Giammanco M. (2007):** Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review. *Food Chemistry* ; 104(2): 466-479.
- Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018).** Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines*, 5(3), 93.
- Tvrda, E., & Benko, F. (2020).** Free radicals: what they are and what they do. *Pathology*, 10. 3–13.
- Vachhani, P., Shin, S., Baron, J., Thompson, J. E., Wetzler, M., Griffiths, E. A., ... Wang, E. S. (2017).** Dexrazoxane for cardioprotection in older adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia Research Reports*, 7, 36–39.
- Valérie B. (2008).** Les propriétés antiangiogéniques des flavonoïdes, mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie. Université du Québec à Montréal, 37-44.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. and Telser, J. (2007). "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease." *Int J Biochem Cell Biol* , 39(1): 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer." *Chem Biol Interact*, 160(1): 1-40.
- Valls, J., Millan, S., Marti, M. P., Borrás, E., & Arola, L. (2009). Advanced separation methods of food anthocanins, isoflavones and flavanols . *Journal of Chromatography A*, 1216 (43), 7143 – 7172.
- Varela-López, A., Battino, M., Navarro-Hortal, M. D., Giampieri, F., Forbes-Hernández, T. Y., Romero-Márquez, J. M., Quiles, J. L. (2019). An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. *Food and Chemical Toxicology*, 134, 110834.
- Venable R.O., Saba C.F., Endicott M.M. Et Northrup N.C. (2012). Dexrazoxane treatment of doxorubicin extravasation injury in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 240, n° 3, pp. 304_307.
- Verhoeven M. E., Bovy A., Collins G., Muir S., Robinson S., De Vos C. H. R. et Colliver S. (2002). Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthesis pathway. *Journal of experimental botany* , 53 (377) : 209 -210.
- Vinson, J. A. (2019). Intracellular Polyphenols: How Little We Know. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.
- Volkova, M., & Russell, R. (2012). Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Current Cardiology Reviews*, 7(4), 214–220.
- W –Erdman J., Balentine J. D., Arab L., Beecher G., Dwyer J. T., Folts J., Harnly., Hollman J. P., L –Keen C., Mazza G., Messina M., Scalbert A., Vita J., Williamson G. et Burrowes J. (2007). Flavonoids and heart health : Proceeding of the ILSI North America flavonoids workshop, may 31-june 1, 2005, Washington. *Journal of Nutrition.*, 137 (3 supp 1) : 718 s-737 s.
- Wakharde AA, Awad AH, Bhagat A, Karuppayil SM. (2018). Synergistic activation of doxorubicin against cancer: a review. *American Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobials* : 1(2).

- Wallace AD & Meyer SA. (2010).** Hepatotoxicity. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. *John Wiley & Sons. Inc (Hoboken, New Jersey)*, 277-290.
- Wang, T. yang, Li, Q., & Bi, K. shun. (2018).** Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 12–23.
- Waugh A, Grant A, Cosserat J. Ross et Wilson. (2015).** Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 12e édition. *Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson*. 544 p.
- Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Tanaya R. Vaidya, and Sihem Ait-Oudhia. (2019).** Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Mol Pharmacol*, 96:219–232.
- Wilcken, D. E. L. (2018).** Physiology of the normal heart. *Surgery (Oxford)*, 36(2), 48–51.
- Wollgast J, Anklam E. (2000).** Polyphenols in chocolate: is there a contribution to human health , *Food Research International*, 33: 449-59.
- Wu, C. H., Lin, J. A., Hsieh, W. C. and Yen, G. C. (2009).** "Low-density-lipoprotein (LDL)-bound flavonoids increase the resistance of LDL to oxidation and glycation under pathophysiological concentrations of glucose in vitro." *J Agric Food Chem*, 57(11): 5058-5064.
- Wu, X., Cheng, J., & Wang, X. (2017).** Dietary Antioxidants: Potential Anticancer Agents. *Nutrition and Cancer*, 69(4), 521–533.
- Xiao, J., Sun, G.-B., Sun, B., Wu, Y., He, L., Wang, X., ... Sun, X.-B. (2012).** Kaempferol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in vivo and in vitro. *Toxicology*, 292(1), 53–62.
- Yang, F., Teves, S. S., Kemp, C. J., & Henikoff, S. (2014).** Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1845(1), 84–89.
- Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi, J., Tomàs-Barberàs, F. A., Datta, N., Singanusong, R., Chen S.S. (2004).** Flavonoids in Food and Their Health Benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 59 (3), 113-122.
- Yavari A , Javadi M , Mirmiran P et Bahadoran Z. (2015).** Stress oxydatif induit par l'exercice et antioxydants alimentaires. *Asian J Sports Med ; 6 (1)*.

- Zeng, X., Cai, H., Yang, J., Qiu, H., Cheng, Y., & Liu, M. (2019).** Pharmacokinetics and cardiotoxicity of doxorubicin and its secondary alcohol metabolite in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 116, 108964.
- Zhang, Y.-W., Shi, J., Li, Y.-J., & Wei, L. (2009).** Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 57(6), 435–445.
- Zhou, Q., & Chowbay, B. (2002).** Determination of doxorubicin and its metabolites in rat serum and bile by LC: application to preclinical pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30(4), 1063-1074.
- Zhu, H., Sarkar, S., Scott, L., Danelisen, I., Trush, M. A., Jia, Z., & Li, Y. R. (2016).** Doxorubicin Redox Biology: Redox Cycling, Topoisomerase Inhibition, and Oxidative Stress. *Reactive Oxygen Species*, 1(3), 189–198.
- Zohreh Naji AY, Hosseinian S, Shafei M, Bideskan AE, Heravi NE, Parhizgar S, Shahraki S, Noshahr Z, Mahzari S, Khajavi Rad A. (2018).** Protection Against Doxorubicin-induced Nephropathy by *Plantago major* in Rat. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 12(2).

Résumé

Résumé

La doxorubicine est une des molécules les plus efficaces utilisée en chimiothérapie dans de nombreux types de cancers. Cependant, elle induit une toxicité cardiaque qui peut survenir rapidement ou plus tardivement, jusqu'à 40 ans après la fin du traitement.

Les mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer la toxicité cardiaque sont complexes mais semblent distincts du mécanisme anticancéreux. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes.

Au cours des dernières décennies, et malgré la découverte de nouveaux composés en chimie de synthèse, les sources naturelles restent le principal fournisseur de nouveaux médicaments et de nouvelles structures chimiques. Nous assistons donc à un regain de la phytothérapie surtout pour les produits riches en polyphénols, et principalement en flavonoïdes qui ont montré des propriétés biologiques antioxydants intéressantes.

Plusieurs études suggèrent que la supplémentation alimentaire en polyphénols semblent exercer les plus grandes activités cardioprotectrices contre la cardiotoxicité induite par DOXO grâce à ses effets antioxydants directs. En particulier les flavonoïdes, sont des micronutriments abondants dans notre alimentation, qui présentent de nombreuses propriétés pharmacologiques bénéfiques pour la santé humaine. En ce qui concerne la cardiotoxicité de la doxorubicine, leur activité antioxydante, leurs propriétés chélatantes du fer et leurs effets inhibiteurs sur les carbonyle réductases sont intéressants.

Mots clés: Doxorubicine, Cardiotoxicité, Stress oxydatif, Antioxydant, Flavonoïdes.

Abstract

Doxorubicin is one of the most effective molecules used in chemotherapy in many types of cancer. However, it induces cardiac toxicity which can occur quickly or later, up to 40 years after the end of treatment.

The molecular mechanisms that could explain cardiac toxicity are complex but appear to be distinct from the anticancer mechanism. Several hypotheses have been put forward, but it appears that the induction of oxidative stress within the myocardial tissue constitutes the common denominator of these mechanisms.

During the last decades, and despite the discovery of new compounds in synthetic chemistry, natural sources remain the main supplier of new drugs and new chemical structures. We are therefore witnessing a revival of phytotherapy, especially for products rich in polyphenols, and mainly in flavonoids, which have shown interesting biological antioxidant properties.

Many studies suggest that dietary polyphenol supplementation appears to exert the greatest cardioprotective activities against the cardiotoxicity induced by DOXO due to its direct antioxidant effects. In particular flavonoids are micronutrients abundant in our food, which have many pharmacological properties beneficial to human health. With regard to the cardiotoxicity of doxorubicin, their antioxidant activity, their iron chelating properties and their inhibitory effects on carbonyl reductases are interesting.

Keywords: Doxorubicin, Cardiotoxicity, Oxidative stress, Antioxidant, Flavonoids.

ملخص

يعتبر الدوكسوروبيسين أحد أكثر الجزيئات فعالية في العلاج الكيميائي للعديد من أنواع السرطان. ومع ذلك ، فإنه يؤدي سمية القلب الذي يمكن أن يحدث بشكل سريع أو حتى بعد 40 عامًا من نهاية العلاج. الآليات الجزيئية التي يمكن أن تفسر سمية القلب معقدة ولكنها تبدو مختلفة عن الآلية المضادة للسرطان. تم طرح العديد من الفرضيات ، ولكن يبقى تحريض الإجهاد التأكسدي داخل نسيج عضلة القلب يشكل القاسم المشترك لهذه الآليات. خلال العقود الماضية ، وعلى الرغم من اكتشاف مركبات جديدة في الكيمياء الصناعية ، ظلت المصادر الطبيعية هي المورد الرئيسي للأدوية والتركيبات الكيميائية الجديدة. لذلك نحن نشهد انتعاشًا للعلاج بالنباتات الطبية، خاصة المنتجات الغنية بالبوليفينول ، وبالتحديد الفلافونويدات، والتي أظهرت خصائص المضادة للأكسدة. تشير العديد من الدراسات إلى أن مكملات البوليفينول الغذائية تمارس أعظم الأنشطة الواقية للقلب ضد السمية القلبية التي يسببها الدوكسوروبيسين من خلال آثاره المباشرة المضادة للأكسدة. على وجه الخصوص الفلافونويد ، هي مغذيات دقيقة وفيرة في طعامنا ، والتي لها العديد من الخصائص الدوائية المفيدة لصحة الإنسان. فيما يتعلق بالسمية القلبية لدوكسوروبيسين ، فإن نشاطها المضاد للأكسدة ، وخصائصها المخليبية للحديد وتأثيراتها المثبطة على اختزال الكربونيل تبقى مثيرة للاهتمام.

الكلمات المفتاحية : الدوكسوروبيسين ، السمية القلبية، الإجهاد التأكسدي، النشاط المضاد للأكسدة ، الفلافونويدات.

L'effet préventif des flavonoïdes vis-à-vis la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine

Résumé

La doxorubicine est une des molécules les plus efficaces utilisée en chimiothérapie dans de nombreux types de cancers. Cependant, elle induit une toxicité cardiaque qui peut survenir rapidement ou plus tardivement, jusqu'à 40 ans après la fin du traitement.

Les mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer la toxicité cardiaque sont complexes mais semblent distincts du mécanisme anticancéreux. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes.

Au cours des dernières décennies, et malgré la découverte de nouveaux composés en chimie de synthèse, les sources naturelles restent le principal fournisseur de nouveaux médicaments et de nouvelles structures chimiques. Nous assistons donc à un regain de la phytothérapie surtout pour les produits riches en polyphénols, et principalement en flavonoïdes qui ont montré des propriétés biologiques antioxydants intéressantes.

Plusieurs études suggèrent que la supplémentation alimentaire en polyphénols semblent exercer les plus grandes activités cardioprotectrices contre la cardiotoxicité induite par DOXO grâce à ses effets antioxydants directs. En particulier les flavonoïdes, sont des micronutriments abondants dans notre alimentation, qui présentent de nombreuses propriétés pharmacologiques bénéfiques pour la santé humaine. En ce qui concerne la cardiotoxicité de la doxorubicine, leur activité antioxydante, leurs propriétés chélatantes du fer et leurs effets inhibiteurs sur les carbonyl réductases sont intéressants.

Mots clés: Doxorubicine, Cardiotoxicité, Stress oxydatif, Antioxydant, Flavonoïdes