



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Effets cardioprotecteurs de l'extrait de Bupleurum sp vis-a-vis
les dommages oxydatifs induits par le cyclophosphamide chez les rats**

Présenté par : Bentoubal Imen

Le : 12 /06/2024

Kali Amira

Jury d'évaluation :

Président : KARA ALI Wahiba (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : AMEDDAH Souad (Professeur à l'université Mentouri Constantine).

Examineur(s): Dekdouk Nadia (MCB- Univ Batna 2).

**Année universitaire
2023 - 2024**

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers toutes celles qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire dans la faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de la biologie animale.

Nous tenons tout d'abord à remercier notre directrice de recherche, Madame AMEDDAH Souad, pour son soutien, son expertise et ses précieux conseils tout au long de ce parcours.

Son mentorat attentif a été une source d'inspiration et a grandement enrichi notre travail. Nous tenons particulièrement à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les examinateurs, notamment : Madame KARA Ali, Maître de Conférences A à l'Université des Frères Mentouri Constantine, et Madame Dekdouk Nadia, Maître de Conférences B à l'Université de Batna, ainsi que Monsieur. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers Boulkandoul Ramzi, qui a été un guide essentiel dans la réalisation de la partie pratique de ce mémoire.

Nous souhaiterions également remercier monsieur GANA Mouhamed « Maître de Conférences B » et sa femme Docteur Boudjellal.S pour Leur assistance, notamment à travers la fourniture du médicament nécessaire, a été indispensable à la réussite de notre travail et sans oublier la biologiste Madame Gana.W, pour son soutien précieux dans la réalisation de la partie pratique de notre mémoire de master. Grâce à son expertise et à son dévouement dans la réalisation des analyses biochimiques.

Nous tenons à remercier chaleureusement Amel Achouri et le Professeur Salah Akkal, dont des atouts précieux dans la réalisation de nos objectifs académiques

Nous sommes également reconnaissantes envers nos familles, qui ont été notre source de force et de motivation. Leur soutien inconditionnel nous a permis de poursuivre nos aspirations académiques avec détermination, ainsi qu'envers nos collègues et amies qui ont partagé ce voyage avec nous, pour leur soutien, leurs discussions stimulantes et leurs encouragements constants.

Enfin, nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers toutes les personnes, organismes et institutions dont les contributions, directes ou indirectes, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Merci à vous toutes pour avoir enrichi cette expérience et pour avoir rendu possible la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

A mes plus grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinis.

A ma mère et mon père qui m'ont appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissante pour vos conseils avisés et votre soutien sans faille. Vous m'avez inspirée à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre soutien indéfectible, votre confiance en moi et votre amour.

A mon frère Adem ainsi qu'à mes sœurs Rania et Ryma merci pour votre soutien constant,

A tout la famille GANA (Hamza, Mouhamed)

A mes très chères amies Amira , Soundous, kafaa , safaa qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les moments de joie, merci pour votre amitié sincère, votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel.

BENTOUBAL Imen

Dédicaces

Dieu (Allah) merci, pour me donner toute la force, la patience et la santé pour mener à bien ce travail

A la lumière de ma vie ma Mère NORA : Tu représentes 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 ma merveilleuse sœur Lina, vous êtes les piliers de ma vie, les témoins de mes joies et de mes peines, et les gardiens de nos précieux souvenirs familiaux

À mon frère Reda bien-aimé, complice de toujours, ta présence est mon plus grand réconfort et mon plus précieux trésor

À mes adorables amies Imen, Walaa, Kawter, Souha, Rana et Yasmine, je tiens à vous remercier pour les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble, ainsi que pour vos encouragements et votre soutien constants. Je vous souhaite à toutes une vie remplie de joie et de réussite, que ce soit dans vos carrières professionnelles ou dans vos vies personnelles.

KALI Amira

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

I. Données Bibliographiques

1. Anatomie et physiologie du cœur	4
1.1. L'appareil cardiovasculaire.....	4
1.2. Anatomie du cœur	5
1.2.1. Cavités et valves cardiaques	6
1.3. Physiologie du cœur	12
1.3.1. Les Différents Types Cellulaires Présents dans le Cœur	12
1.3.2. Le fonctionnement du cœur.....	13
1.3.3. Le cycle cardiaque.....	14
2. Cardiotoxicité médicamenteuse	15
3. Cyclophosphamide et dysfonctionnements cardiaques	23
3.1. Cyclophosphamide	23
3.1.1. Structure de la cyclophosphamide.....	24
3.1.2. Pharmacocinétique.....	25
3.1.3. Mécanismes d'action	26
3.1.4. Cardiotoxicité du cyclophosphamide	28
3.1.4.1. Cyclophosphamide et stress oxydatif	29
3.1.4.1.1. Cyclophosphamide et ROS mitochondriaux	32
3.1.5. Cyclophosphamide et apoptose.....	34
3.1.6. La cyclophosphamide et le stress du réticulum endoplasmique (RE stress)	35
3.1.7. Cyclophosphamide et inflammation cardiaque.....	36
3.1.8. Dysrégulation calcique causée par le cyclophosphamide	37
4. Plantes médicinales et les effets cardioprotecteurs	39
4.1. Les polyphénols	39
4.1.1. Les flavonoïdes	40
4.2. Mécanisme cardioprotecteur des plantes médicinales.....	41
4.3. Le genre <i>Bupleurum</i>	48
4.3.2. Répartition géographique.....	49
4.3.3. Composition en métabolites secondaires des différents organes de la plante <i>B. lancifolium</i>	50
4.3.4. Les activités biologiques de la plante <i>B. lancifolium</i>	51

Etude expérimentale

II .Matériels et Méthodes

1. Matériel végétal	52
1.1. Classification	52
1.2. Préparation des extraits	53
2. Animaux et protocole d'expérimentation	53
2.1. Induction de la cardiotoxicité par le cyclophosphamide	53
2.2. Dosages des marqueurs de la cardiotoxicité	54
2.3. Préparation de la fraction cytosolique	54
3. Les marqueurs du stress oxydant	54
3.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA)	54
3.2. Dosage du glutathion réduit (GSH)	55
3.3. Dosage de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD)	55
3.4. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)	55
3.5. Dosage de l'activité enzymatique de glutathion-S-transférase (GST)	55
4. Etude Histologique	56
5. Analyses statistiques	56
III. Résultats	57
1. Les masses des extraits obtenues	57
2. Évaluation de l'activité antioxydante et cardioprotectrice de l'extrait (BEB)	57
2.1. Effet de l'extrait BEB sur les marqueurs de la cardiotoxicité (ALAT, l'ASAT, CK-MB, LDH)	57
2.2. Effet de l'extrait BEB sur le taux de la Troponine	59
2.3. Effet de l'extrait BEB sur le statut oxydatif cardiaque	60
2.3.1.Effet de l'extrait BEB sur le taux de l'MDA et du GSH	60
2.3.2.Effet de l'extrait BEB sur l'activité de la GST, SOD et la CAT	60
2.4.Examen histopathologique du tissu cardiaque	62
IV.Discussion	64
Références	68

Liste des abréviations

- 4-OH-CPA** : 4-hydroxycyclophosphamide
- ACCb** : Acétyl-CoA carboxylase bêta
- ADH** : Alcool déshydrogénase
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADN κB** : Facteur de transcription nucléaire kappa B
- AG** : Acides gras
- AKT** : Protéine kinase B
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- ALDH1** : Aldéhyde déshydrogénase 1
- AMPK** : AMP-activated protein kinase
- APA** : Aldophosphamide
- ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- AST** : Aspartate aminotransférase
- BAD** : BCL2 Associated Agonist Of Cell Death
- BAX** : BCL2 Associated X Protein
- Bcl-2** : B-cell lymphoma 2
- BEB** : Biomarqueurs d'exposition biologique
- BL** : *Bupleurum Lancifolium*
- BNP** : Peptide natriurétique de type B
- BPM** : Battements Par Minute
- CPA** : Cyclophosphamide
- CAT** : Catalase
- CHCl3** : Chloroforme
- CK-MB** : Créatine kinase-MB
- COX-2** : Cyclo-oxygénase-2
- CPK** : Créatine phosphokinase
- CPT-I** : Carnitine palmitoyl transférase-I
- CYP-450** : Cytochromes P-450
- DTNB** : Acide 5,5'-dithiodi-2-nitrobenzoïque (réactif de Ellman)
- EC** : Cellules endothéliales
- ECG** : Électrocardiogramme

EGF : Facteur de croissance épidermique
EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique
eIF2 : Facteur d'initiation de la traduction 2
eNOS : endothelial Nitric Oxide Synthase
ERBB : Protéine kinase des récepteurs d'épiderme
ERK : Protéine kinase activée par les extracellulaire récepteurs
GPx4 : Glutathion peroxydase 4
GSH : Glutathion
GST : Glutathion S-transférase
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène
HCOOH : Acide formique
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
H-FABP : Protéine liant les acides gras cardiaques
HPLC : Chromatographie liquide à haute performance
ICAM-1 : Molécule d'adhésion intercellulaire de type 1
IL-1b : Interleukine-1b
IL-6 : Interleukine-6
iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible
IP3R : Récepteur d'inositol triphosphate
KATP : Canal potassique ATP-sensible
KBrO3 : Bromate de potassium
KCl : Chlorure de potassium
LCFA : Acides gras à longue chaîne
LDH : Lactate déshydrogénase
LPO : Peroxydation lipidique
MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes
MC : Médecine complémentaire
MDA : Malondialdéhyde
MEC : Matrice Extracellulaire
MeOH : Méthanol
mPTP : Mitochondrial Permeability Transition Pore
mTOR : Mécanistique de la cible de la rapamycine
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF-κB : Facteur nucléaire kappa B

NO : Oxyde nitrique

NR1 : Neuréguline-1

ONOO•- : Péroxynitrite

p38 : Protéine kinase p38

PDGFR : Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes

PERK : Kinase endoplasmique régulée par la phosphorylation

PGC-1 α : Peroxisome Proliferator-activated Receptor Coactivator-1 α

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PINK1 : PTEN-induced putative kinase 1

PLB : Phospholamban

PTEN : Phosphatase et tensine homologue

PXR : Récepteur nucléaire X activé par les proliférateurs de peroxyosomes

RE : Réticulum endoplasmique

ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)

RyR : Récepteur de la ryanodine

SERCA2a : Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a

SIV : Septum Inter-Ventriculaire

SLN : Système lipidique nanostructuré

SOD : Superoxyde dismutase

SR : Récepteur stéroïdien

TCA : Cycle de l'acide citrique

TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta

TIM : Translocase de la membrane interne

TNB : Acide thionitrobenzoïque

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

Top2 β : Topoisomérase II bêta

VCI : Veine Cave Inférieure

VCS : Veine Cave Supérieure

VEC : cellules endothéliales vasculaires

VEGF : Facteur de croissance vasculaire endothélial

VSMC : Cellules musculaires lisses vasculaires

Liste des figures

Figure 1 . La petite et la grande circulation	4
Figure 2 . Position du cœur dans le thorax	5
Figure 3 . Illustration anatomique du cœur	6
Figure 4 . Les valves du cœur	8
Figure 5 . Les deux valves sigmoïdes. A. Valve pulmonaire. B. Valve aortique	9
Figure 6 .Les couches de la paroi du cœur	10
Figure 7 . Les cardiomyocytes indifférenciés. Aspect histologique	11
Figure 8 . Tissus de la paroi du cœur. A. Couches de la paroi du cœur : endocarde, myocarde et péricarde. B. Tissu musculaire cardiaque	12
Figure 9 . Le tissu nodal	13
Figure 10 . Le cycle cardiaque	14
Figure 11 . Processus biologique complexe impliquant des événements cellulaires à l'origine des lésions cardiaques	16
Figure 12 .Mécanismes de la cardiotoxicité des thérapies anticancéreuses	22
Figure 13 . Mécanismes de la cardiotoxicité de l'imatinib	22
Figure 14 .La structure du cyclophosphamide	24
Figure 15 .Métabolisme du cyclophosphamide et formation de métabolites toxiques	26
Figure 16 .Formation d'ions aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité d'alkylation de l'ADN	27
Figure 17 . Mécanismes de résistance au cyclophosphamide dans les cellules tumorales	28
Figure 18 . Elimination du H ₂ O ₂ par les réactions enzymatiques combinées de la GPx et la GR	30
Figure 19 .Impact du traitement par le cyclophosphamide sur la cardiotoxicité et le métabolisme de l'acroléine	31
Figure 20 .Effets de l'acroléine sur l'ADN	31
Figure 21 .Sources cellulaires et interconversions des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote	32
Figure 22 .Effets de la cyclophosphamide sur le réticulum endoplasmique et la dysfonction cardiaque associée	36
Figure 23 . Schéma représentant la génération du stress oxydatif et du stress nitratif induits par le (CPA)	38
Figure 24 .Hiérarchie des sous-groupes de polyphénols et exemples de structures	40
Figure 25 .Les structures des flavonoïdes	40
Figure 26 . Les mécanismes de cardioprotection des plantes médicinales	42
Figure 27 .Photographie de <i>Bupleurum lancifolium</i>	48
Figure 28 . <i>Bupleurum lancifolium</i> (A1 : Port , B : Parapluie , C : Fleur , D : Pétales, E : Fruits)	49
Figure 29 .Répartition géographique de <i>B. lancifolium</i>	50
Figure 30 . <i>Bupleurum lancifolium</i>	52
Figure 31 . Effets du cyclophosphamide, de la vitamine E et de l'extrait n-butanolique de <i>Bupleurum lancifolium</i> sur les taux sériques des enzymes ASAT, ALAT, CPK et LDH. Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type. Test de Student : ** p<0.01	58
Figure 32 . Impact des traitements par le cyclophosphamide, la vitamine E et l'extrait n-butanolique de <i>Bupleurum lancifolium</i> sur les niveaux sériques de la CK-MB. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type. Test de Student : ** p<0.01	58
Figure 33 . Effets du cyclophosphamide, de la vitamine E et de l'extrait n-butanolique de <i>Bupleurum lancifolium</i> sur les niveaux de troponine. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type. Test de Student : ** p<0.01	59

Figure 34. Effet de l'extrait n-butanolique, de la vitamine E et du cyclophosphamide sur la production de MDA et la variation de glutathion (GSH) dans les cellules cardiaques. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type. Test de Student : ** $p < 0.01$	60
Figure 35. Effet de l'extrait n-butanolique, de la vitamine E et de le cyclophosphamide sur l'activité des enzymes cardiaques SOD, de la catalase et de la GST dans les cellules cardiaques. Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student : ** $p < 0.01$	61
Figure 36. Micrographe de l'examen histopathologique du cœur des rats traites avec le CPA et extait BEB; (H&E.200 x ;400).....	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : les cavités du coeur	21
Tableau 2 : Médicaments ayant induit une cardiotoxicité et leurs manifestations	29
Tableau 3: Cardiotoxicité des médicaments anti cancéreux	31
Tableau 4 : Les différents types de flavonoïdes et leur activité biologique	56
Tableau 5 : Activite biologiques et cardioprotectrice des plantes médicinales	59
Tableau 6: Pourcentage des compositions secondaire du Bupleurum lancifolium	67
Tableau 7: Les masses d'extraits obtenues	77

Introduction

Introduction

Malgré ses effets indésirables, la chimiothérapie reste l'une des approches les plus inévitables pour affronter les atteintes d'origine tumorales. Vu son profil toxique progressif, les agents chimio-thérapeutiques produisent des toxicités organiques aiguës ou chroniques au niveau de différents organes.

La cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide (CPA) pose un risque majeur pour la santé humaine et devient une préoccupation sérieuse en cardio-oncologie [1]. Les améliorations apportées aux traitements anticancéreux ont entraîné une amélioration de la survie globale et sans progression dans la prise en charge d'un nombre croissant de tumeurs malignes. Cependant, les effets secondaires cardiovasculaires tardifs restent un problème concomitant [2].

Le CPA est un agent alkylant puissant largement utilisé comme anticancéreux contre différents types de tumeurs humaines et immunosuppresseur. L'utilisation de la CPA a été associée à plusieurs effets toxiques au niveau de différents organes. Une dose élevée de CPA peut induire une cardiotoxicité aiguë durant les 10 jours suivant son administration, qui peut aller vers une lésion endothéliale, une myopéricardite hémorragique, arythmies, une insuffisance cardiaque congestive ou une dépression myocardique mortelle.

La physiopathologie des lésions cardiaques induites par le CPA est moins connue [3]; bien que l'on pense que ses métabolites induisent un stress oxydatif et des lésions capillaires endothéliales directes avec extravasation de protéines, d'érythrocytes et de métabolites toxiques qui en résulte [4]. La présence des métabolites toxiques, la dégradation des cellules endothéliales contribuent à endommager directement le myocarde et les vaisseaux sanguins capillaires, entraînant un œdème, une hémorragie interstitielle et la formation d'une microthrombose [5].

Les mécanismes de la cardiotoxicité induite par le CPA englobent le stress oxydatif et nitrosatif, la formation d'adduits protéiques qui conduisent à l'inflammation des cardiomyocytes, l'altération de l'homéostasie calcique, la mort cellulaire programmée, le gonflement des cardiomyocytes, la division nucléaire, la vacuolisation et l'altération des voies de signalisation.

L'utilisation des plantes et des produits à base de plantes dans le traitement des maladies est connue de l'humanité depuis l'Antiquité [6]. Divers antioxydants naturels provenant de plantes médicinales sont utilisés pour traiter différentes atteintes à travers le monde, et il y a

eu un intérêt significatif pour trouver des antioxydants naturels à partir de sources végétales [7].

Vu les diverses propriétés biologiques bénéfiques que renferment les produits naturels d'origine végétal, leur utilisation, comme thérapie adjuvante, est devenue une nécessité incontournable qui se confirme d'un jour à l'autre, en particulier ceux possédant un effet antioxydant tels les flavonoïdes et les composés polyphénoliques. Plusieurs études ont confirmé les rôles cardioprotecteurs, hépatoprotecteurs, antidiabétiques, antibactériennes et anticancéreux que peuvent jouer ces métabolites secondaires [8] Les polyphénols sont habituellement répandus dans le règne végétal, ils se distinguent par la présence d'un cycle aromatique sur lequel s'attachent des groupements (-OH) qui leur attribuent l'avantage d'une diversité structurelle dotée d'un large spectre d'activités biologiques [9].

Le screening phytochimique de certaines espèces a montré que le genre *Bupleurum* constituait une panoplie de métabolites secondaires tels que les tanins, les stéroïdes, les alcaloïdes, les polyphénols, les terpénoïdes, ce qui pourrait expliquer la diversité de son activité pharmacologique [10].

Récemment, quelques méthodes quantitatives de chromatographie liquide à haute performance ultraviolette (HPLC-UV) et UPLC-photodiodes ont été établies pour la détermination simultanée des flavonoïdes dans les parties de plusieurs espèces de *Bupleurum*. La plupart des flavonoïdes du genre sont des dérivés des flavonols, aglycones, kaempférol, isorhamnétine ou quercétine[11] .

Bien que l'espèces de *Bupleurum lancifolium* soit utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter différentes atteintes, aucune étude scientifique sur les actions pharmacologiques liées à l'activité cardioprotectrice n'a été effectuée au niveau du territoire national.

Ainsi, la présente étude vise à évaluer l'activité antioxydant et cardioprotective *in vivo* de l'extrait n- BuOH de la plante *Bupleurum lancifolium* (BEB) vis-à-vis la cardiotoxicité induite par le CPA en servant du rat Albino wistar comme modèle biologique. Ceci pour mieux concevoir des mécanismes moléculaires envisageables aidant à prévenir ou atténuer la cardiotoxicité provoquée par le CPA via l'utilisation de cette plante.

Pour pallier les différents axes de cette investigation, nous avons adopté la méthodologie suivante :

1. Evaluation des biomarqueurs de la cardiotoxicité induite par le CPA
2. Evaluation des différents marqueurs du stress oxydant induit par le CPA.
3. Etude histopathologique

Cette étude fondée sur une documentation fondamentale et actualisée, a permis de structurer notre manuscrit en quatre chapitres .

**La première partie:
Etude
bibliographique**

I. Données Bibliographiques

1. Anatomie et physiologie du cœur

1.1. L'appareil cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est divisé en deux parties principales : le cœur, qui pompe le sang, et les vaisseaux sanguins, qui forment un réseau pour faire circuler le sang. Le système lymphatique est étroitement lié au système cardiovasculaire, tant sur le plan structurel que fonctionnel. Les deux systèmes communiquent et sont étroitement liés, le cœur pompant le sang à travers deux systèmes vasculaires distincts : la circulation pulmonaire et la circulation systémique [12].

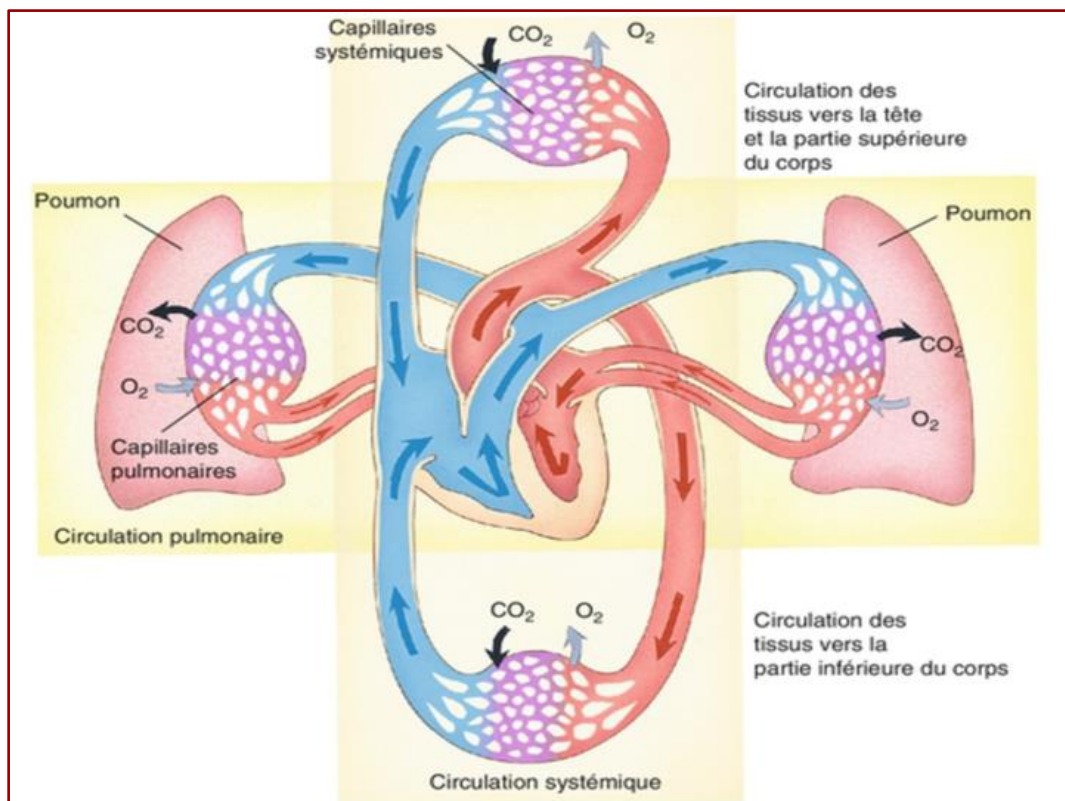


Figure 1 . La petite et la grande circulation [13].

Dans la circulation pulmonaire, le côté droit du cœur pompe le sang vers les poumons, où il subit un échange gazeux crucial, tandis que le côté gauche envoie le sang vers la circulation systémique, où il est filtré et excrété [14](Figure 1).

La petite circulation, également appelée circulation pulmonaire, commence par drainer le sang pauvre, oxygéné et riche en dioxyde de carbone vers la valvule cardiaque droite. Il est ensuite pompé vers les poumons, où il est enrichi et débarrassé. Une fois oxygéné, le sang retourne vers l'oreille gauche [13].

Le système vasculaire se compose de trois types de vaisseaux sanguins : les artères, qui transportent le sang du cœur vers les tissus ; les veines, qui reconduisent le sang des tissus vers le cœur ; et capillaires, vaisseaux sanguins d'importance microscopique qui constituent une union physiologique importante, car c'est la seule partie permanente du système circulatoire [15, 16] (Figure 1).

1.2. Anatomie du cœur

Le cœur est un muscle creux, conique, mesurant 12 cm sur 9 cm et pesant entre 250 et 300g. Il repose sur le diaphragme, près du centre de la cage thoracique dans le médiastin, un espace qui s'étend du sternum à l'avant, à la colonne vertébrale à l'arrière, et qui est compris entre les deux poumons. L'apex est la pointe du cône représentant le cœur, elle est tournée vers le bas à gauche, alors que la base est en haut [16] (Figure 2).

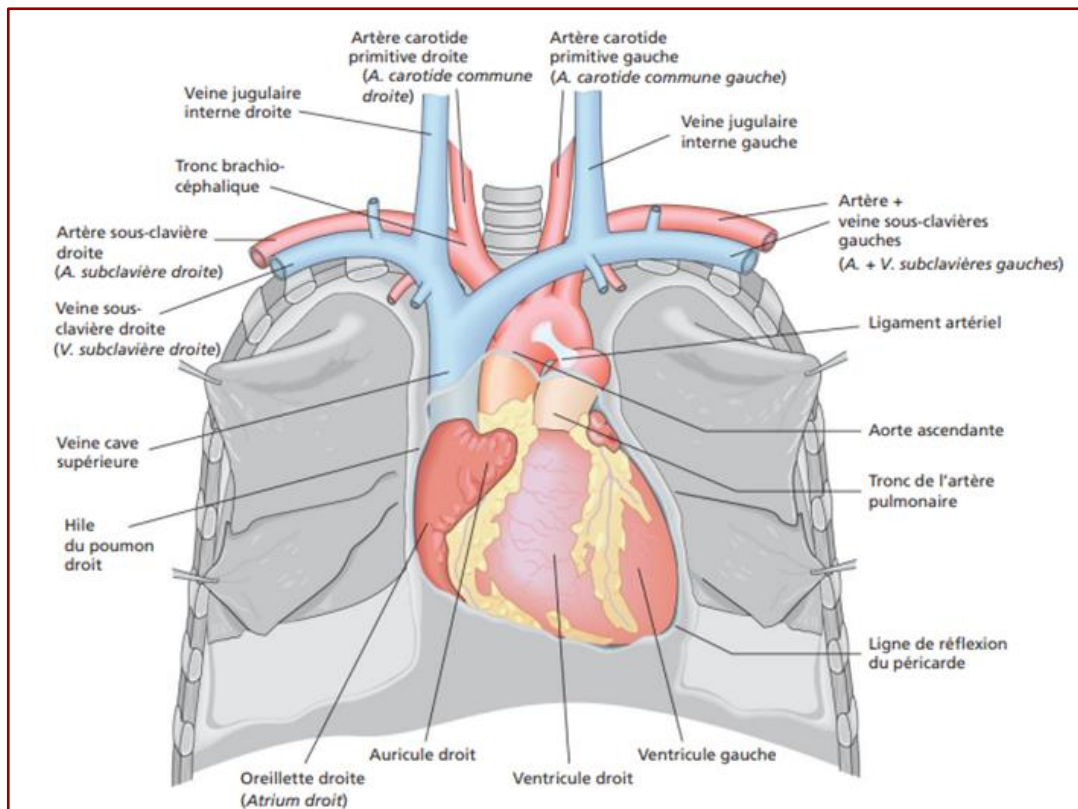


Figure 2 . Position du cœur dans le thorax [16].

1.2.1. Cavités et valves cardiaques

Le cœur est divisé en quatre cavités par le septum médial et transversal en deux cavités supérieures : oreillette et deux cavités inférieures : ventricule, Les deux oreillettes sont séparées par le septum inter-auriculaire (le septum entre les deux oreillettes), et Les deux ventricules sont séparés par le septum inter-ventriculaire (SIV). Les oreillettes communiquent avec les ventricules par les orifices auriculo-ventriculaires [14].

Le sang veineux passe de la périphérie à travers la veine cave inférieure (VCI) et la veine cave supérieure (VCS) ; pour se connecte à la cavité droite. Après un enrichissement en oxygène par angiogénèse pulmonaire (microcirculation), le sang atteint le cœur gauche via les veines pulmonaires.

Le sang riche en oxygène est éjecté du ventricule gauche vers le grand système circulatoire [17].

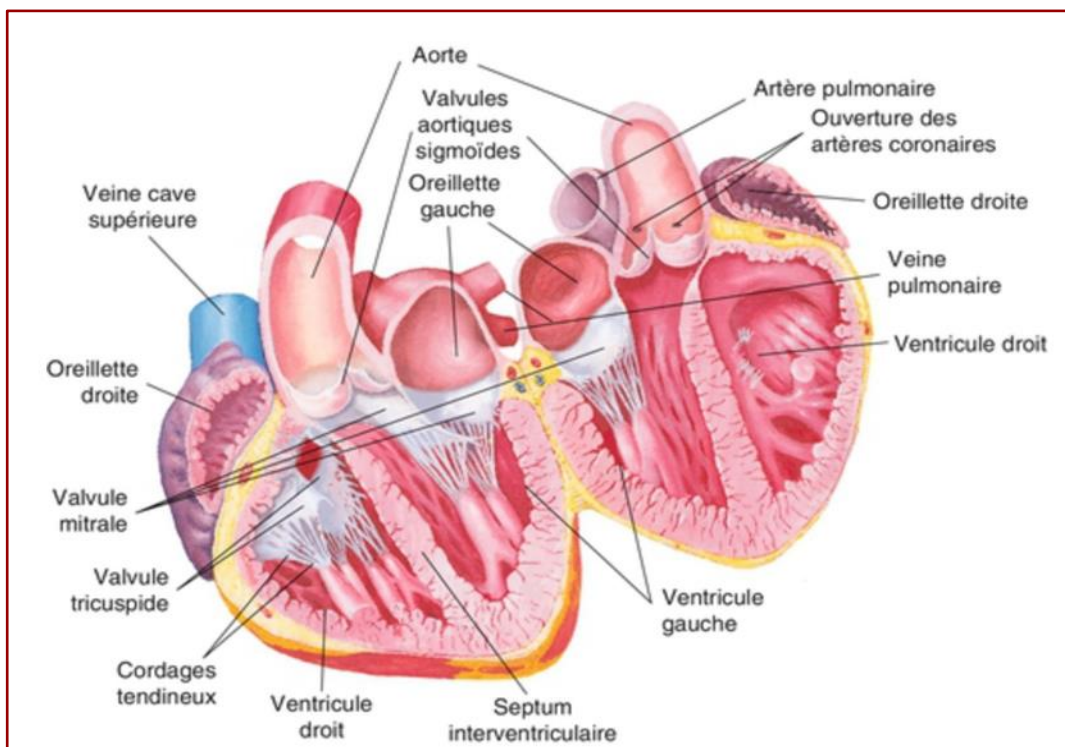


Figure 3 . Illustration anatomique du cœur [13].

Tableau 1 : Les cavités du cœur

Cavité du côté gauche	Cavité du côté droite
<ul style="list-style-type: none"> - l'oreillette gauche contient Les orifices des quatre veines pulmonaires - Le ventricule gauche expulse le sang de l'aorte en traversant l'orifice aortique composé de trois valvules aortiques sigmoïdes. - L'orifice auriculo-ventriculaire gauche : la valve mitrale est constituée de l' Anneau mitral, deux valves mitrales (interne et externe), ainsi que de piliers et cordages [18]. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'Atrium droite : contient l'orifice des deux veines « Les caves et l'orifice du sinus coronaire » - Le ventricule droit expulse le sang vers l'artère pulmonaire Par l'orifice pulmonaire formé de trois valvules sigmoïdes pulmonaires - L'orifice auriculo-ventriculaire droit : La valve trisuppide est composée d'un anneau et Trois valves (inférieure, antérieure, interne), plus cordages et des piliers [18].

-Les valves du cœur

Chacun des orifices de communication entre les atriums et les ventricules ou entre les ventricules et les artères est équipé d'une valve, constituée de tissu conjonctif dense et recouverte l'endocarde (**Figure 4**). Ces valves fonctionnent comme de véritables clapets anti-retours qui s'ouvrent et se referment en fonction des pressions locales qui s'exercent de part et d'autre. Il s'agit donc d'une activité totalement passive. Ils ont pour fonction d'éviter toute fuite sanguine [16].

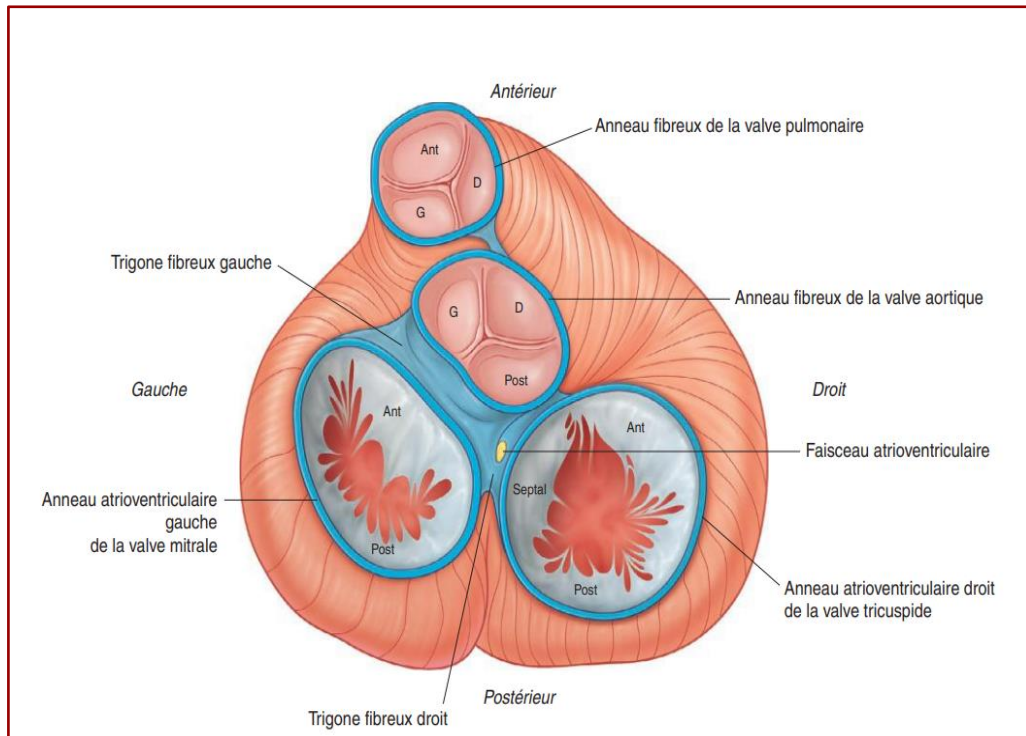


Figure 4 . Les valves du cœur [16].

- **Les valves atrioventriculaires**

- Positionnée entre les oreillettes et les ventricules.
- A droite : Valve triangulaire (tricuspide) : Forme trois lames triangulaires.
- Gauche : Valve triangulaire (mitrale) : Représente deux lames triangulaires.
- A l'extrémité de ces lames se trouvent des cordons tendineux reliés à de petits muscles situés sur la face interne des ventricules [19].

- **Les valves sigmoïdes**

Situées à la base des artères sortant des ventricules, jouent un rôle crucial en empêchant le reflux sanguin vers le cœur lors de la phase de repos du ventricule, appelée diastole. Ces valves, à savoir la valve aortique et la valve pulmonaire, sont formées de trois lames semi-lunaires en forme de coupe ou de nid de pigeon, dont une partie est fixée à la paroi de l'artère [16].

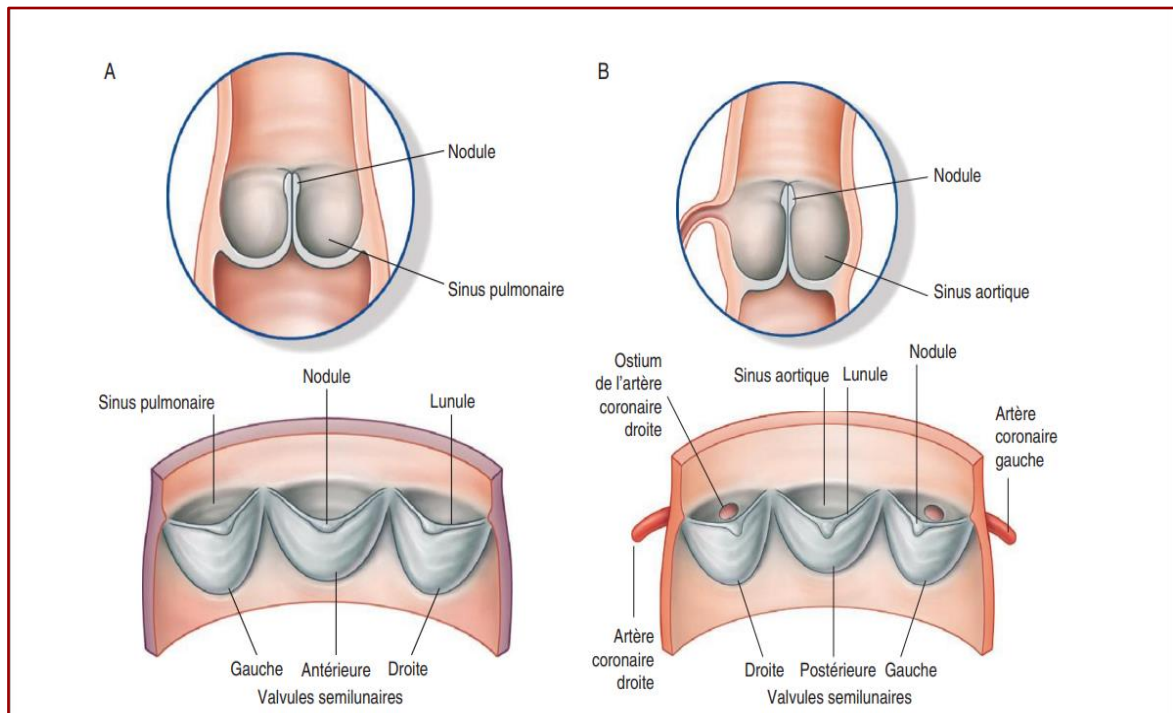


Figure 5 . Les deux valves sigmoïdes. A. Valve pulmonaire. B. Valve aortique [16].

1.2.2. Paroi cardiaque [14]

La paroi du cœur est constituée par trois couches :

- le péricarde à l'extérieur.
- le myocarde « tissu musculaire cardiaque ».
- l'endocarde à l'intérieur.

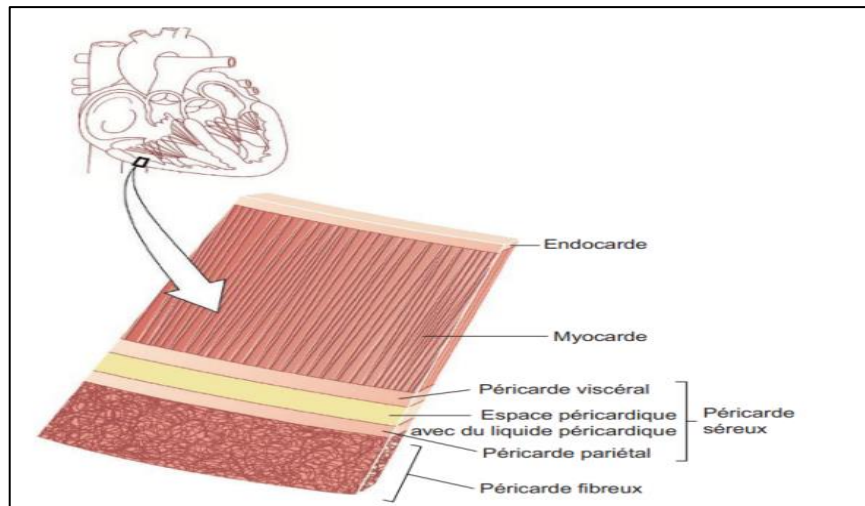


Figure 6 .Les couches de la paroi du cœur [16].

-Le péricarde

Le sac membraneux étanche, appelé péricarde (péri : "autour"), encercle, protège et maintient solidement en position le cœur. Il se compose de deux parties : une partie fibreuse externe, très solide et non élastique, qui attache le cœur au diaphragme et aux gros vaisseaux, et une partie fibreuse interne, qui est une membrane composée de deux couches : une couche pariétale externe attachée sous le péricarde fibreux et une couche fibreuse interne, attachée au cœur lui-même [14].

À l'intérieur de ces deux couches se trouve une très petite particule de liquide clair ou péricardique, qui est divisée par des cellules cardiaques périphériques. Cette couche de liquide extrêmement fine permet de réduire les frottements entre les deux membranes lors des contractions cardiaques [19].

-Le myocarde

Composé principalement de deux types de cellules musculaires et de tissu conjonctif, est le moteur du cœur. Les cardiomyocytes indifférenciés, caractérisés par leur grande taille et leur forme ramifiée, forment un réseau interconnecté favorisant une contraction synchronisée, appelée syncytium fonctionnel. Ces cellules stockent le calcium nécessaire à la contraction dans leur réticulum sarcoplasmique et sont riches en mitochondries pour répondre à leur importante demande énergétique. En revanche, les cellules cardionectrices, bien qu'elles se contractent peu, possèdent la capacité unique de générer des impulsions électriques spontanées, jouant ainsi un rôle crucial dans la régulation du rythme cardiaque en tant que cellules pacemaker [14, 16].

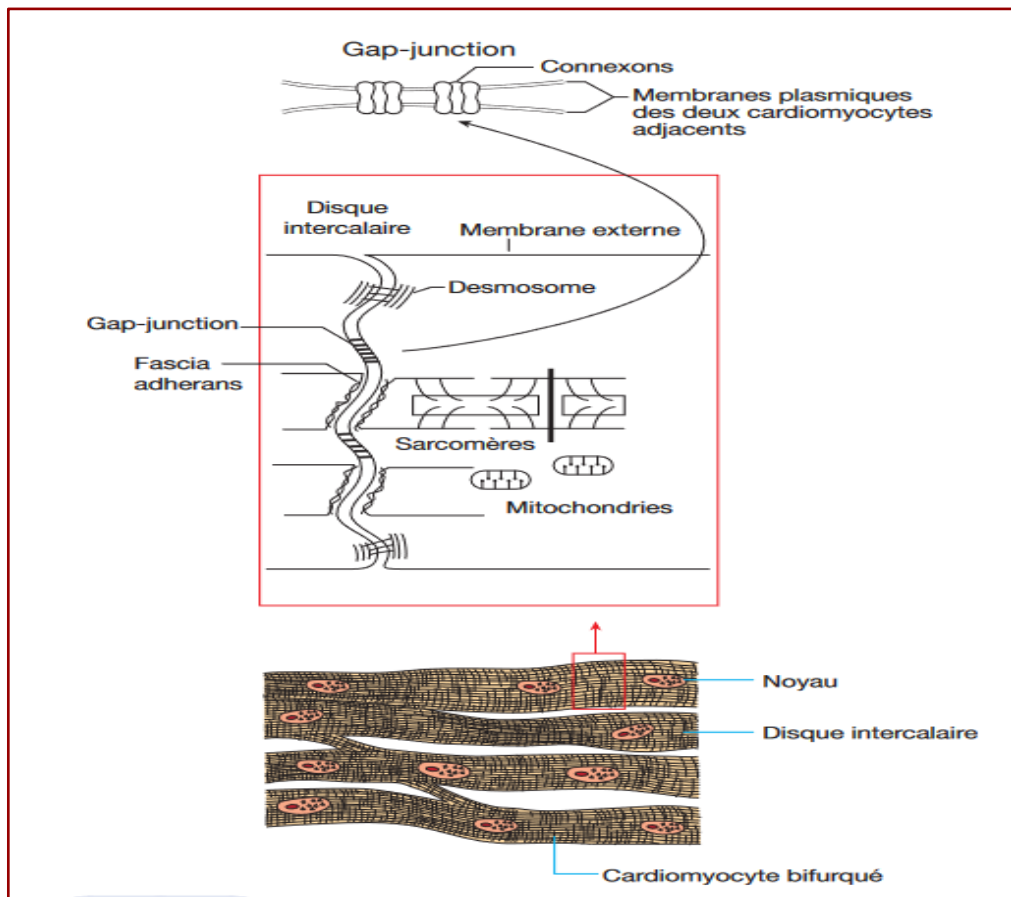


Figure 7 . Les cardiomyocytes indifférenciés. Aspect histologique [16].

-L'endocarde

Il s'agit d'une membrane dérivée de l'endothélium qui recouvre la surface interne du myocarde « facilite le flux sanguin et protège les parois contre l'érosion » et s'étend à l'extérieur du cœur pour former l'endothélium vasculaire [19].

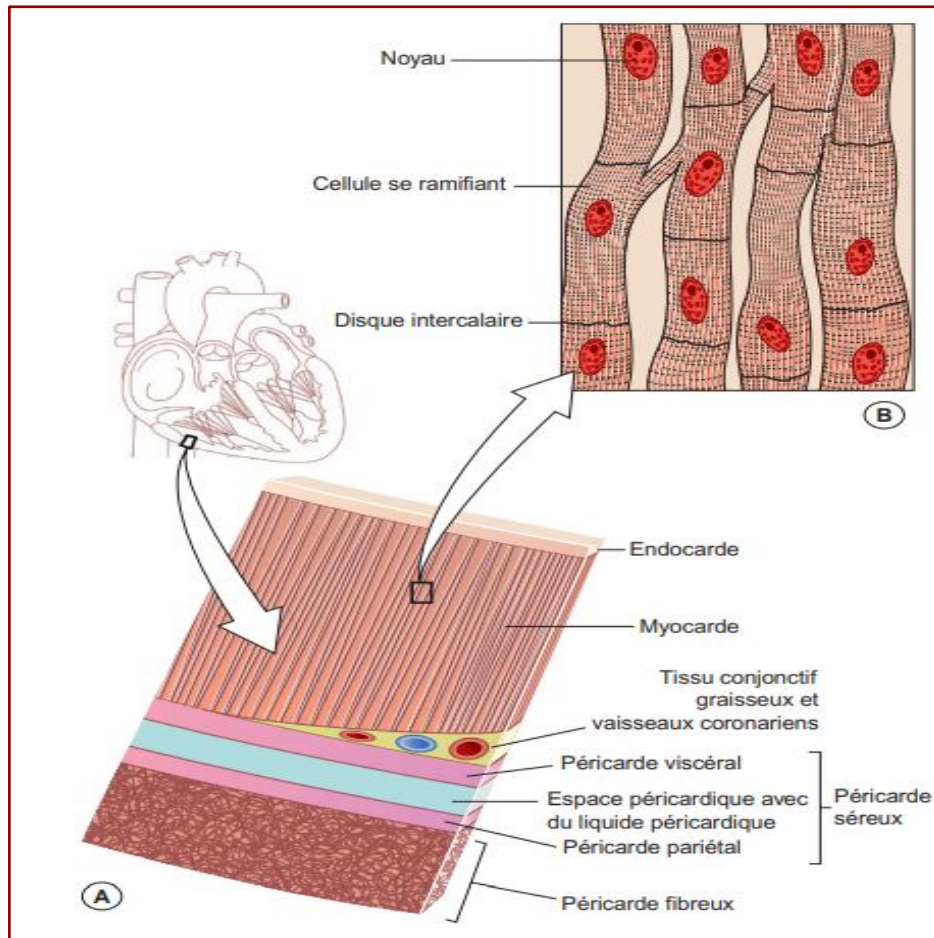


Figure 8 . Tissus de la paroi du cœur. A. Couches de la paroi du cœur : endocarde, myocarde et péricarde. B. Tissu musculaire cardiaque [12].

1.3. Physiologie du cœur

1.3.1. Les Différents Types Cellulaires Présents dans le Cœur

Le cœur est un organe complexe composé de différents types de cellules, dont les cardiomyocytes, les fibroblastes et les endothéliales. Les cardiomyocytes constituent 75 % du volume du cœur mais ne représentent que 20 % des cellules.

Il en existe trois types : contractiles, cardionectrices et myoendocrines. Les cardiomyocytes adultes sont spécialisés, diffus et ont perdu leur capacité de division. Ils sont mononucléés et présentent un cytoplasme riche, un compartiment sarcoplasmique pour le stockage et la libération du calcium, ainsi qu'une grande quantité de mitochondries. Les fibroblastes représentent 70 % des cellules cardiaques et facilitent la synthèse de la matrice

extracellulaire, la cohésion du tissu musculaire et la transmission de la force. Les cellules endothéliales éliminent le passage interne des vaisseaux sanguins et des cavités cardiaques, jouant un rôle crucial dans le tonus cardiaque et l'hémostase [20].

1.3.2. Le fonctionnement du cœur

Le muscle cardiaque se contracte, et ses contractions (battements cardiaques) sont régulières, rythmiques et adaptées aux besoins de l'organisme. Le cœur agit comme une pompe, et ses battements doivent être coordonnés. Cette coordination est assurée par le tissu nodal, qui comprend des cellules musculaires autorégulées. Certaines de ces cellules, appelées pacemaker, génèrent le rythme cardiaque et agissent comme des stimulateurs. L'organisation du tissu nodal est la suivante (**figure 9**) [13, 21].

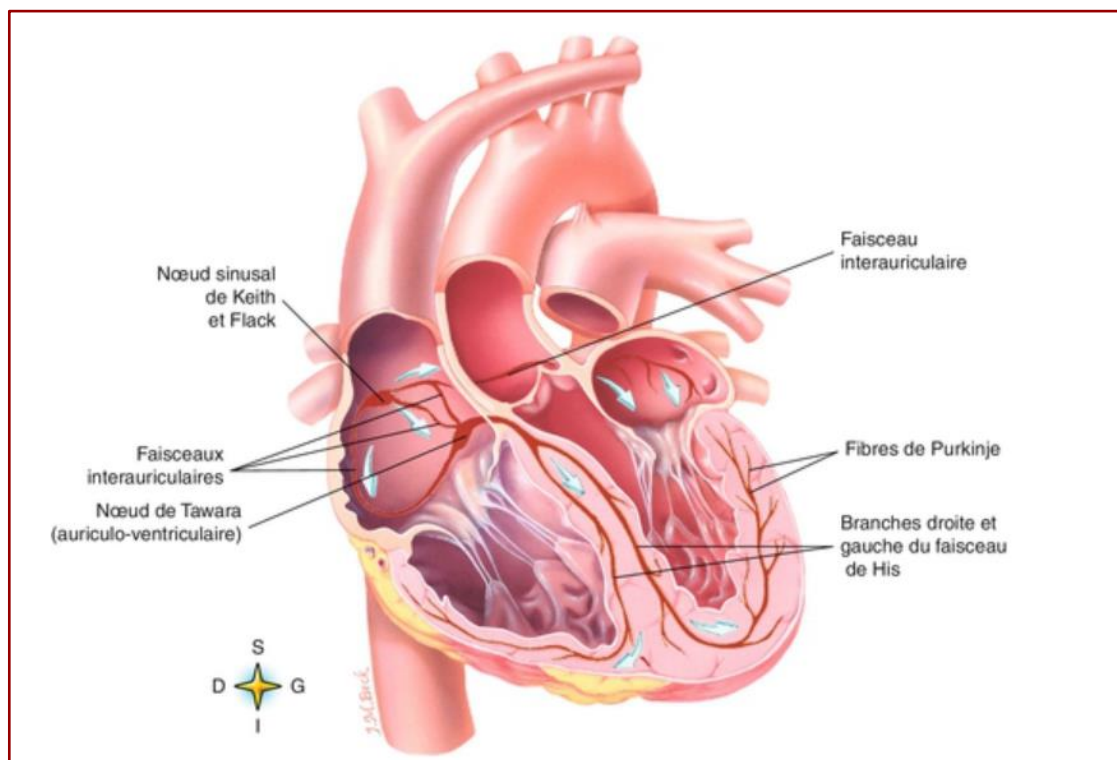


Figure 9 . Le tissu nodal [13].

Le cœur contient plusieurs structures nodales responsables de la régulation de son rythme cardiaque : le nœud sinusal situé dans la paroi des oreillettes, le nœud auriculo-ventriculaire dans la cloison interauriculaire, le faisceau de His dans la cloison interventriculaire, et les fibres de Purkinje dans la paroi des ventricules. Le nœud sinusal agit en tant que pacemaker, dictant un rythme cardiaque normal de 60 à 100 battements par minute, tandis que le nœud

auriculo-ventriculaire prend le relais en cas de dysfonctionnement, avec un rythme plus bas d'environ 40 battements par minute [19].

1.3.3. Le cycle cardiaque

Au repos, le cœur bat à un rythme de 60 à 80 battements par minute. À chaque battement cardiaque, ou cycle cardiaque, le cœur se contracte (systole) puis se relâche (diastole) [12].

Dans le corps humain, les différentes étapes d'un cycle cardiaque sont identifiées à partir d'un signal électrique global généré par le cœur, ce que nous appelons l'électrocardiogramme (ECG). Le fonctionnement cellulaire du cœur dépend principalement de processus chimiques régulés par l'action des ions calcium. Ces processus conduisent à la propagation d'une onde électrique de dépolarisation à la surface du cœur. Cette dépolarisation est essentielle car elle entraîne finalement la contraction efficace des cellules musculaires du cœur, ce qui permet de pomper le sang dans tout le corps. L'ECG, comme un outil de diagnostic, nous permet d'observer et d'analyser les différentes phases du cycle cardiaque. Par exemple, l'onde P représente la dépolarisation des oreillettes, le complexe QRS, qui comprend les ondes Q, R et S, reflète la dépolarisation des ventricules, et l'onde T indique la repolarisation des cellules musculaires ventriculaires [16, 21].

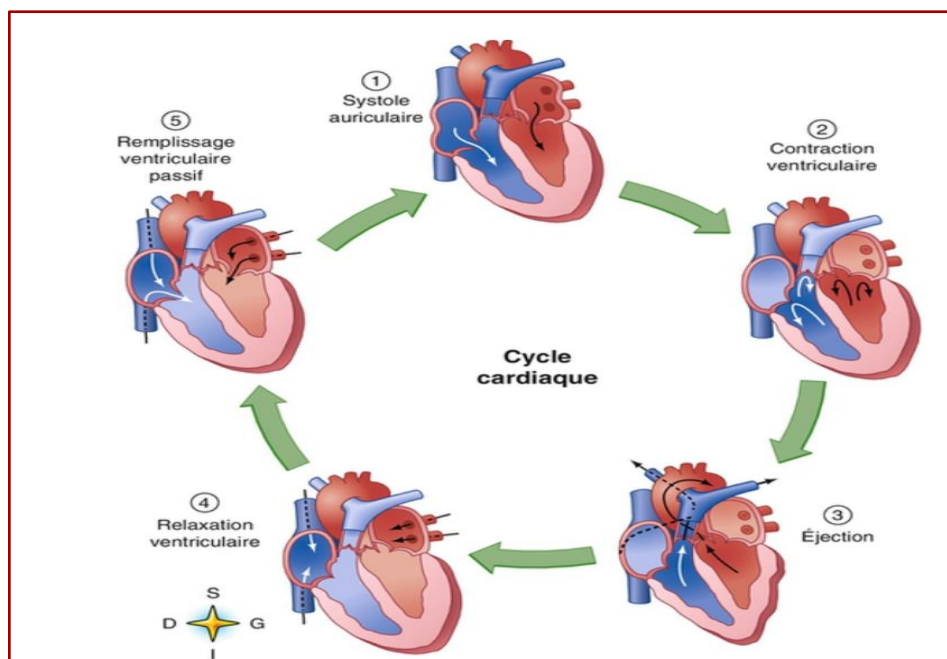


Figure 10 . Le cycle cardiaque [13].

2. Cardiotoxicité médicamenteuse

Le cœur peut souffrir d'une toxicité exogène. De nombreux médicaments largement utilisés qui peuvent provoquer une cardiotoxicité plus ou moins sévère. Il existe deux types de trouble

- Les troubles fonctionnelles ou lésionnelles.
- Les troubles fonctionnels se caractérisent par des modifications du phénomène électrique du cœur et non par des atteintes morphologiques et les troubles lésionnels induisent des lésions cardiaques plus ou moins graves [22].

Tableau 2 : Médicaments ayant induit une cardiotoxicité et leurs manifestations [23]

Types	Médicaments courants		Manifestations cardiotoxiques
Anti-infectieux	Macrolides	Clarithromycine , azithromycine	Torsade de pointe, allongement de l'intervalle QT
	β Lactames	Pénicilline	Arythmie, myocardite, insuffisance cardiaque
	Lincomrade	lincomycine et clindamycine	Allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire
	Quinolone	Ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine	Allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, évoluant parfois vers des arythmies graves telles que la torsade de pointe.
	Anti-fongiques	Agents antifongiques imidazolés (Itraconazole)	Allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire
	Anti-parasitaires	Chloroquine	Bloc cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie
	Antiviraux	α -Interféron (IFN- α)	Myocardite, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie
	Amiodarone		Allongement de l'intervalle QT

Antiarythmique	Digitaliques	Bloc auriculo-ventriculaire, arythmie ventriculaire
Antihistamines	Benamine, cétirizine, loratadine, desloratadine, lévocétirizine	Allongement de l'intervalle QT, palpitations, arythmies, bradycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation auriculaire, etc.
Favorisant la motilité gastro-intestinale	Dompéridone, cisapride	Allongement de l'intervalle QT et arythmie.
Bronchodilatateurs	Salbutamol	Arythmie (fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, etc..).

2.1. Cardiotoxicité des médicaments anti cancéreux

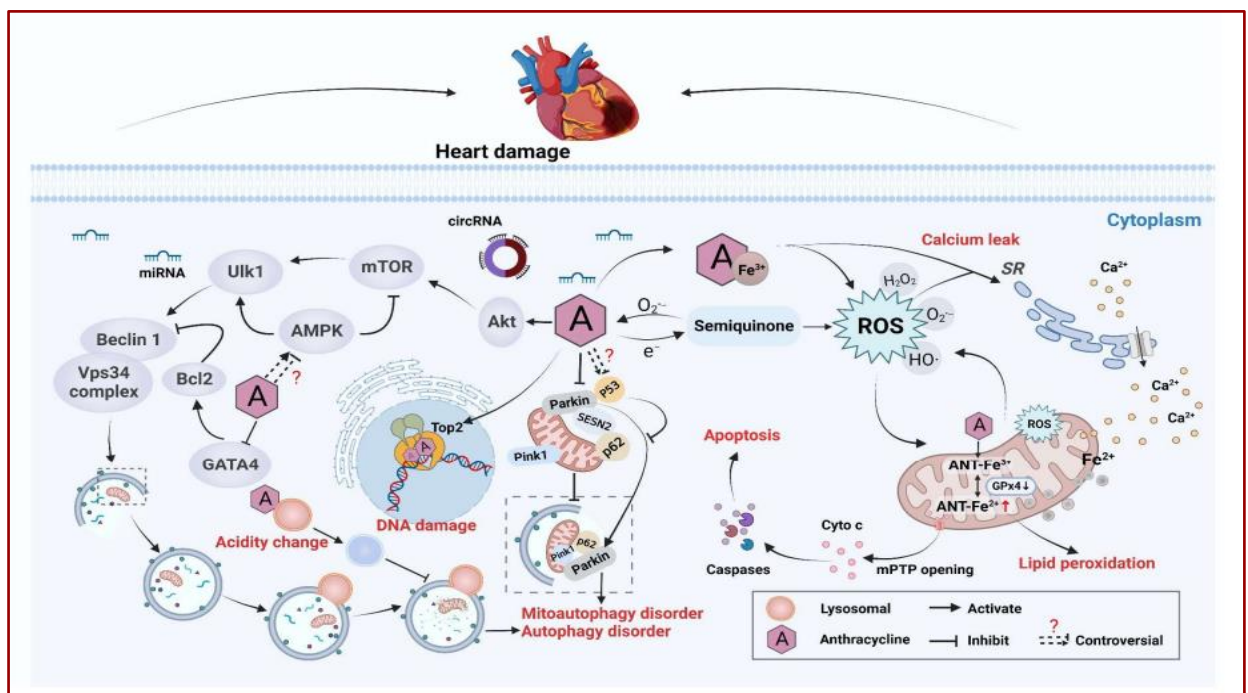


Figure 11 . Processus biologique complexe impliquant des événements cellulaires à l'origine des lésions cardiaques [24].

Tableau 3: Cardiotoxicité des médicaments anti cancéreux

Classe	Cardiotoxicité	Mécanise de toxicité cardiaque
<p>-Anthracyclines et Analogues d'anthracyclines :</p> <p>DOXORUBICINE MITOXANTRONE</p>	<p>-Insuffisance cardiaque. - Arythmie. -Dysfonctionnement du ventricule gauche. -Myocardite aiguë.</p>	<p>- Affecte directement les membranes mitochondriales, en inhibant les complexes de transport d'électrons et en déclenchant la production de ROS. - Les ROS dissipent le potentiel de la membrane mitochondriale, ce qui entraîne une expansion mitochondriale et l'ouverture du mPTP. - Augmente les peroxydes lipidiques dans les mitochondries des cardiomyocytes, inhibant les LPs dans les mitochondries, réduisant la production de ferroptose et régulant l'expression de GPx4 dans les mitochondries [25]. - inhibe l'autophagie mitochondriale, ce qui entraîne un dysfonctionnement mitochondrial et la mort des cardiomyocytes. - active les autophagosomes, augmente la protéine 1, diminue la p62 et active la voie PINK1/Parkin. - inhibe l'activité enzymatique de Top2 et induit un double influx d'ADN, conduisant à l'apoptose. - inhiber l'expression de PGC-1α en couplant Top2β, en augmentant la production de ROS et en inhibant l'expression de la SOD.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - perturbe l'homéostasie du Ca²⁺ dans les cardiomyocytes, ce qui affecte la force de contraction du myocarde. - Réduit l'expression de l'ARNm des transporteurs de Ca²⁺ dans le SR et la membrane plasmique. - Inhibe les canaux d'échange sodium-calcium, provoquant un déséquilibre énergétique et une détérioration de la fonction systolique [24, 26].
<p>-Anticorps monoclonal contre HER2 :</p> <p>TRASTUZUMAB LE BEVACIZUMAB</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Arythmie. -Insuffisance cardiaque. -Hypertension. -Dysfonctionnement ventriculaire gauche. -Œdème de Quincke. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'interaction HER2-HER4 inhibe l'hétérodimérisation HER2-HER4, augmentant les voies MAPK et PI3K/Akt. - Ces voies métaboliques conduisent à la production de ROS, à la rupture du sarcomère et à la déstabilisation de la structure myofibrillaire. - L'inhibition de la signalisation de l'EGF perturbe la survie des cardiomyocytes. - La régulation de la neuréguline-1 diminue, ce qui affecte l'homéostasie et le développement cardiaque. - Augmentation des niveaux de ROS dans les cardiomyocytes et mort cellulaire dépendant du mPTP. - Inhibition de la phosphorylation d'Akt.

		<ul style="list-style-type: none"> - Stress oxydatif dans le myocarde et apoptose via l'activité de la caspase3/7. - Diminution de la viabilité des cardiomyocytes, augmentation du Ca²⁺ et expansion des mitochondries [27].
<ul style="list-style-type: none"> -Agents antimétabolites : 5-FLUOROURACILE METHOTREXATE 	<ul style="list-style-type: none"> - Arythmies symptomatiques. -Une ischémie myocardique. -Thromboses coronariennes. -D'infarctus du myocarde. -Ischémie, péricardite. -Insuffisance cardiaque congestive. -Choc cardiogénique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Active la mitophagie et bloque le cycle TCA, en provoquant un appauvrissement en phosphate énergétique et en affectant la fonction mitochondriale. -Active les voies pro-inflammatoires, Inhibe l'expression de Bcl2 et induit l'apoptose des cardiomyocytes [28].
<ul style="list-style-type: none"> -Agents anti microtubules : Taxanes « Paclitaxel » 	<ul style="list-style-type: none"> -Bradycardie/ tachycardie ventriculaire, -Bloc auriculo-ventriculaire. -Hypotension. -Insuffisance cardiaque. - Iischémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction d'hypersensibilité avec libération massive d'histamine et perturbation du système de conduction et d'arythmie. - Augmentation de la production de ROS par les mitochondries des cardiomyocytes, avec ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale. - Dysfonctionnement des protéines contractiles, polymérisation de la tubuline et dépolymérisation des microtubules [29].

<p>-Agents alkylants : CYCLOPHOSPHAMIDE CISPLATINE</p>	<p>-Arythmie, -Ischémie myocardique. -Insuffisance cardiaque.</p>	<p>-Lésions myocardiques causées par le stress oxydatif - Induit un stress nitrique. - Inhibe la voie PI3K/AKT/mTOR. - Provoque une inflammation. - Le stress endoplasmique -Activation ERK1/2, p38, MAPK [4].</p>
<p>-Anti VEGFR/PDGFR inhibiteurs de tyrosine kinase : SORAFENIB et SUNITINIB LE PONATINIB LE GEFITINIB</p>	<p>-Hypertension, -Arythmie -QT long, -Infarctus du myocarde</p>	<p>- Inhibe les principales voies de signalisation de la survie : le sorafénib/vandétanib inhibe la signalisation du VEGF. - Le lapatinib inhibe la signalisation de l'EGFR. - Le sunitinib inhibe le récepteur PDGFR. - Active la voie de signalisation AMPK, mobilisant les cardiomyocytes et augmentant la synthèse et le stockage de l'ATP. - Réduit les voies de survie AKT et ERK et active les voies de mort cellulaire Bax/BclxL, entraînant un dysfonctionnement cardiaque. - Augmente l'expression de l'homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN) dans les cardiomyocytes. - L'inhibition synergique de l'activité de l'EGFR bloque PI3K/AKT. - Augmentation de l'expression du gène O3a dans l'huile grasse aval, indiquant une cardiotoxicité.</p>

		<p>- Le sunitinib augmente la fonction de la chaîne respiratoire, réduit le potentiel de la membrane mitochondriale, stimule la production de ROS et le stress oxydatif, augmentant l'activité de la caspase3/7 et favorisant l'apoptose.</p> <p>- Augmente l'expression génétique de IL-1b, IL-6 et NF-κB, activant les voies de l'inflammation [30, 31].</p>
<p>-Anti BCR-ABL inhibiteurs de tyrosine Kinase : IMATINIB</p>	<p>-Insuffisance cardiaque systolique.</p> <p>-Dysfonctionnement ventriculaire gauche.</p>	<p>-Dysfonctionnement mitochondrial et importation de protéases .</p> <p>- L'inhibition de la kinase Bcr/Abl entraîne un dysfonctionnement mitochondrial, interférant avec la machinerie d'importation des protéines mitochondriales.</p> <p>- L'activation de la kinase endoplasmique de type PERK entraîne la phosphorylation de la protéine eucaryote 2 (eIF2) et l'activation translationnelle de la translocase de la membrane interne (TIM).</p> <p>- L'altération de l'importation des protéines affecte négativement les principales voies métaboliques mitochondriales, notamment la synthèse de l'ADN, le cycle de Krebs, l'oxydation et la synthèse de l'hémoglobine [32]. (Figure 13)</p>

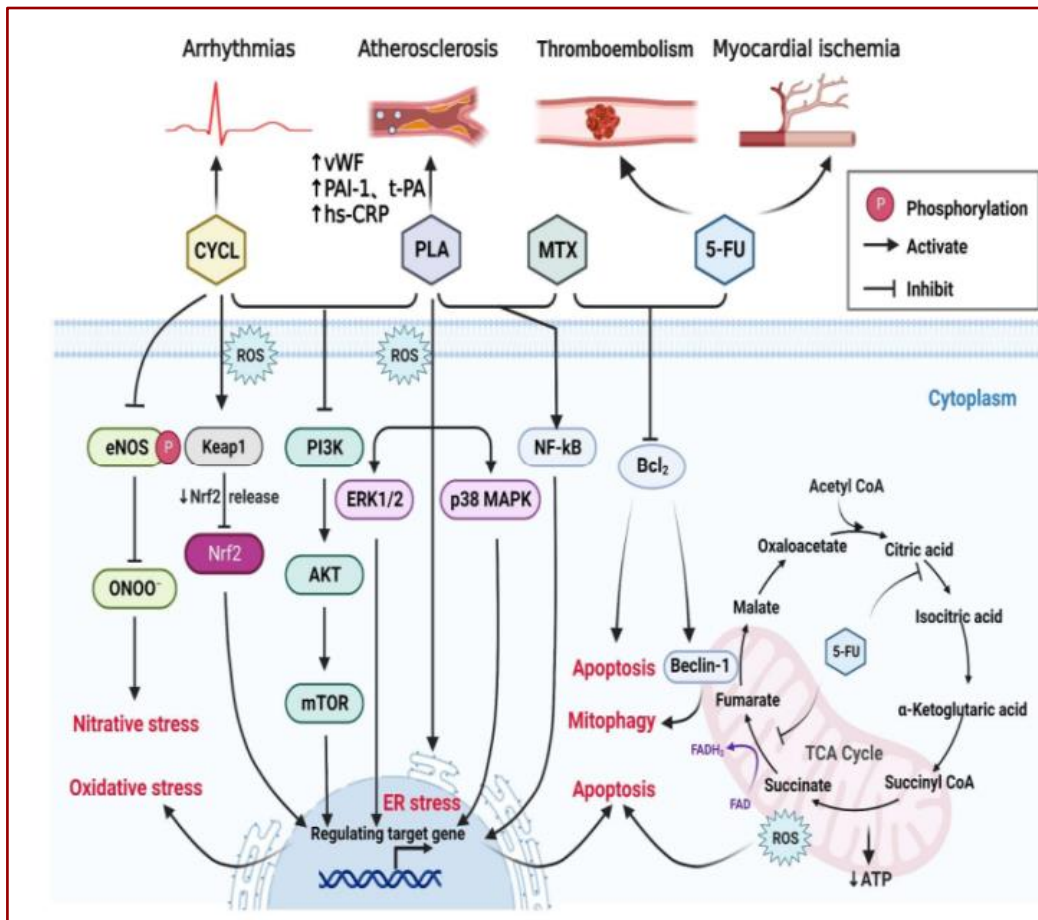


Figure 12. Mécanismes de la cardiotoxicité des thérapies anticancéreuses [24].

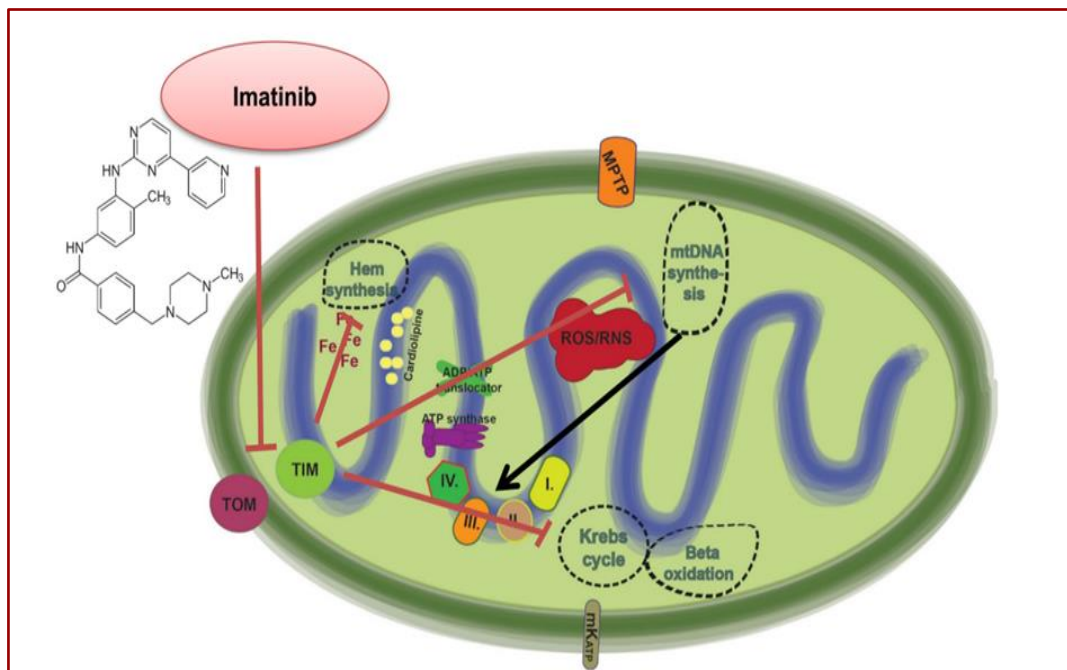


Figure 13. Mécanismes de la cardiotoxicité de l'imatinib [32].

3. Cyclophosphamide et dysfonctionnements cardiaques

- Cancer et la chimiothérapie

Le cancer est une maladie qui se caractérise par la croissance incontrôlée et la propagation anormale des cellules dans l'organisme, provenant des mutations génétiques induites par des facteurs environnementaux ou naturels. Cette maladie se particulier au niveau des tissus renouvelables. Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper aux mécanismes de régulation de la croissance cellulaire, ce qui entraîne une prolifération tissulaire anarchique et incontrôlable. Pour combattre cette maladie, la thérapie des cancers vise à éradiquer la tumeur et à prévenir l'apparition de nouvelles formes, qu'elles soient localisées ou métastatiques [33] .

Les traitements du cancer comprenant la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou l'immunothérapie, peuvent être utilisés d'une manière individuelle ou d'une manière combinatoire. Chaque type de traitement est conçu à une situation spécifique revenant au patient, car chaque type de cancer est unique et nécessite une approche individualisée assurant les soins adéquats [34] .

La chimiothérapie, un traitement habituellement utilisé contre différents cancers, peut entraîner des effets secondaires tragiques, notamment la cardiotoxicité associée aux agents alkylants tels le cyclophosphamide [35] .

Les agents alkylants exerçant leur action via la formation des liaisons covalentes avec l'ADN, ce qui amène à la création des adduits au niveau des bases de l'ADN. Ces adduits peuvent inhiber la synthèse de l'ADN ou provoquer la formation des produits anormaux, ce qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Parmi les agents alkylants utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, on cite notamment les moutardes à l'azote : chlorméthine (méchloréthamine), cyclophosphamide, ifosfamide, estramustine, melphalan, chlorambucil [36].

3.1. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (CPA), découvert initialement dans des tumeurs expérimentales de rats, est largement utilisé dans le traitement des tumeurs malignes et des maladies auto-

immunes graves comme le lymphome non hodgkinien et le cancer du sein. Il est souvent intégré aux protocoles standards de traitement du cancer [37].

Malgré son efficacité thérapeutique, le CPA est associé à des effets secondaires importants, étroitement liés à la dose et au métabolisme [8].

L'un des effets secondaires les plus importants est sa cardiotoxicité dose-dépendante, ce qui limite son utilisation clinique [38].

A côté de la cardiotoxicité, l'utilisation du cyclophosphamide peut également entraîner d'autres formes de toxicité préoccupantes telles l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, ce qui envisage à limiter son utilisation dans le cadre clinique [39].

3.1.1. Structure de la cyclophosphamide

Le cyclophosphamide, appartient à la famille des phosphorodiamides, il présente une structure chimique de 1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxyde, avec des groupes 2-chloroéthyle attachés à l'atome d'azote aminé. Sa formule moléculaire, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, se caractérise par une masse molaire de 261,08 g/mol [40].

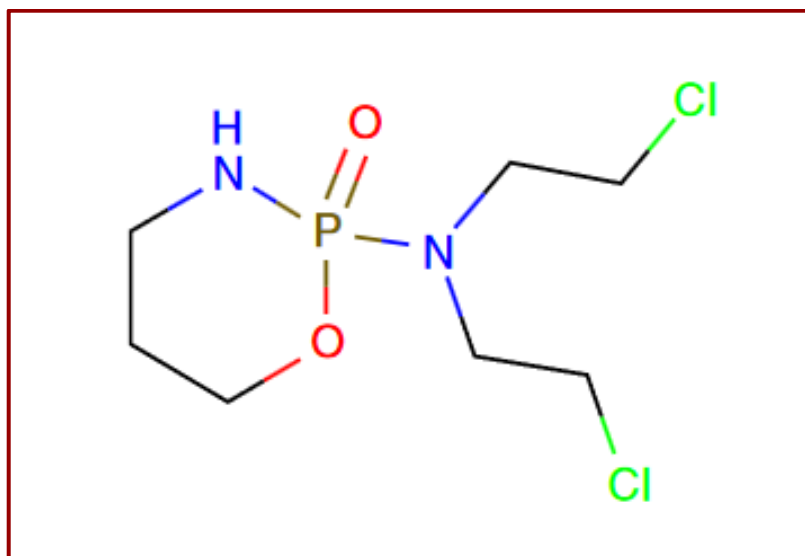


Figure 14.La structure du cyclophosphamide [40].

3.1.2. Pharmacocinétique

-Voie d'administration

Le cyclophosphamide (CPA) est hydrosoluble, ainsi il peut être facilement administré par voie orale [41].

Une fois administré par voie orale, il est facilement absorbé et atteint sa concentration maximale dans le sang au bout d'une 1 à 3 heures. De plus, le métabolisme du cyclophosphamide par voie orale ou par voie intraveineuse est similaire [37].

- Distribution.

Après son administration, le CPA se distribue rapidement dans le corps où environ 20 à 30 % se lie aux protéines plasmatiques. Son métabolite actif, le 4-hydroxy-CPA, présente une affinité plus élevée pour ces protéines. La demi-vie d'élimination du CPA est de l'ordre de 3 à 12 heures, mais l'augmentation de son volume administré distribution peut prolonger le temps de son élimination [42].

Bien que le CPA puisse traverser la barrière hémato-encéphalique, ses métabolites actifs ont un pouvoir limité à pénétrer dans le cerveau vu leur polarisation accrue et de leur forte liaison aux protéines plasmatiques. Cette caractéristique pourrait contribuer à atténuer sa neurotoxicité associée à son administration intraveineuse [41, 43] .

-Métabolisme

Le métabolisme hépatique du CPA implique sa conversion par les cytochromes P-450 (CYP-450) à son métabolite actif, le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OH-CPA) [37] .

Les CYP-450 clés, responsables de cet hydroxylation, sont les CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4. Le CYP2B6 étant le principal contributeur, représente environ 45 % du métabolisme total du CPA [41, 44] .

Ce processus métabolique implique l'activation par les enzymes du cytochrome P450 humain, qui hydroxylent le cyclophosphamide pour former le métabolite primaire 4-OH-CPA. Le métabolite 4-OH-CPA est issu en équilibre avec l'aldophosphamide (APA), qui peut provoquer la formation d'autres métabolites toxiques tels la moutarde phosphoramidate (PAM) et l'acroléine. Enfin, les enzymes déshydrogénases alcooliques (ADH) et

éventuellement la déshydrogénase d'aldéhyde 1 (ALDH1) catalysent une réaction oxydative qui désactive de manière irréversible les 4-OH-CPA et l'APA. Le CPA ainsi que ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire [45].

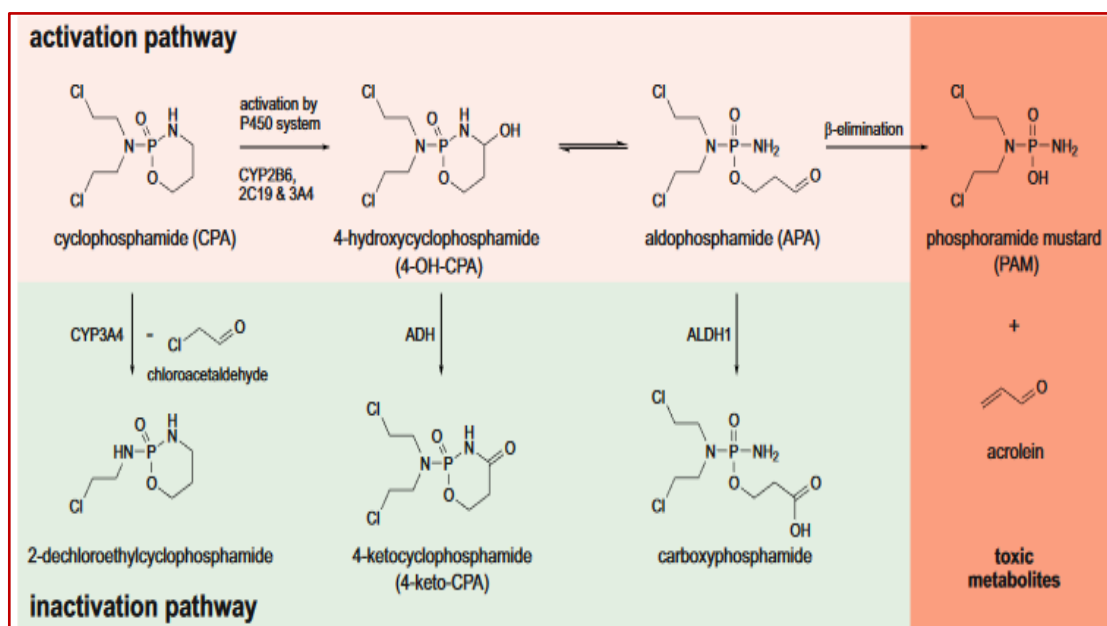


Figure 15. Métabolisme du cyclophosphamide et formation de métabolites toxiques [45].

-Excretion

Environ 70 % du CPA sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine. Une partie de 10 à 20 % du CPA est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, une petite fraction de 4 %, est excrétée dans la bile après son administration [40, 41].

Cette élimination se produit principalement dans les 24 heures suivant le traitement. Les principaux métabolites retrouvés dans l'urine sont la carboxyphosphamide, suivie de la phosphoramidate moutarde. Une petite fraction de la dose est également éliminée par les matières fécales et l'air expiré [46].

3.1.3. Mécanismes d'action

Le CPA, un médicament à base d'azote, exerce ses effets cytotoxiques en générant des liaisons covalentes dans l'ADN via son métabolite actif, le phosphoramidate. Ce processus perturbe le cycle cellulaire, induisant la mort cellulaire. La formation de ces liaisons cible spécifiquement la position N-7 de la guanine, déclenchant des réponses cellulaires destructrices [38].

Pour que le phosphoramidate, la forme active de la moutarde, puisse agir, il subit une réaction de substitution nucléophile. Les électrons libres sur l'atome d'azote attaquent le

carbone β de la molécule, provoquant le départ de l'ion chlore. Cette réaction conduit à la formation d'un composé cyclique électrophile, l'ion aziridinium, qui possède une charge positive et réagit facilement avec des nucléophiles [47].

L'ion aziridinium ainsi formé établit des liens covalents entre la moutarde et l'ADN, créant des doublets d'électrons libres sur l'azote de la molécule. Ce processus peut se répéter sur l'autre chaîne carbonée, permettant au CPA de se lier à une autre liaison ADN, amplifiant ainsi son action cytotoxique [48].

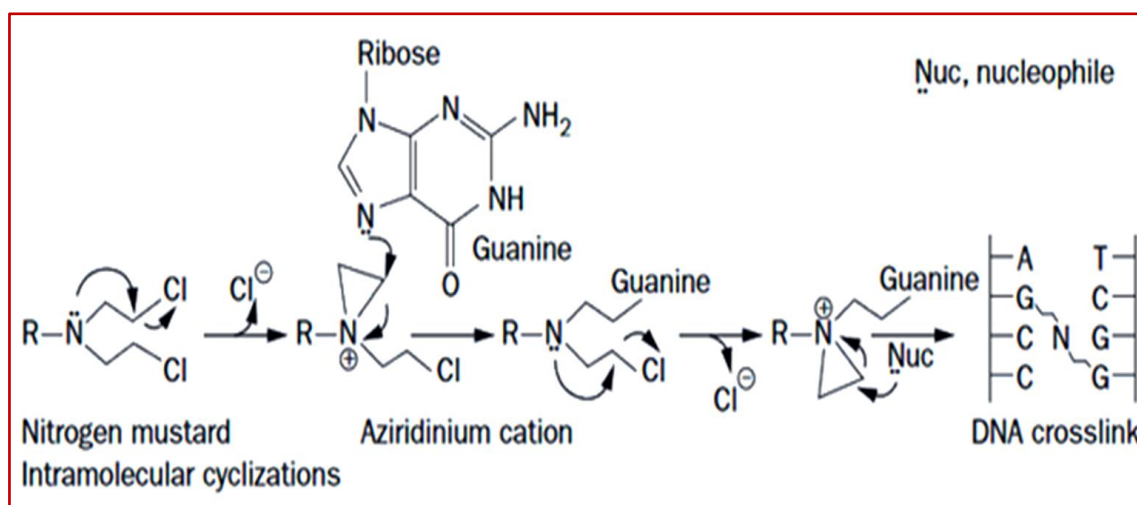


Figure 16. Formation d'ions aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité d'alkylation de l'ADN [48].

Les effets toxiques du cyclophosphamide, notamment dus au phosphoramidate et à l'acroléine, se manifestent principalement pendant la phase S du cycle cellulaire. Pendant cette phase, le médicament bloque la synthèse des protéines en croisant l'ADN et l'ARN. De plus, le CPA se concentre dans les cellules à faible activité d'aldéhyde déshydrogénase, favorisant ses effets antitumoraux en induisant la réticulation de l'ADN-ADN et l'apoptose cellulaire [40].

Le 4-OHCP et le phosphoramidate sont neutralisés grâce à l'intervention de la Glutathion-S-transferase (GST). Les principales formes de GST impliquées dans ce processus sont GSTA1 et GSTP1. Le 4-OHCP subit une transformation réversible pour devenir de l'iminocyclophosphamide, qui est par la suite associé au Glutathion (GSH) présent à l'intérieur de la cellule, formant ainsi le 4-glutathionylcyclophosphamide. En résumé,

l'action de la GSTP1 facilite et améliore le processus de neutralisation et d'élimination de l'acroléine et d'autres aldéhydes similaires [41, 49] .

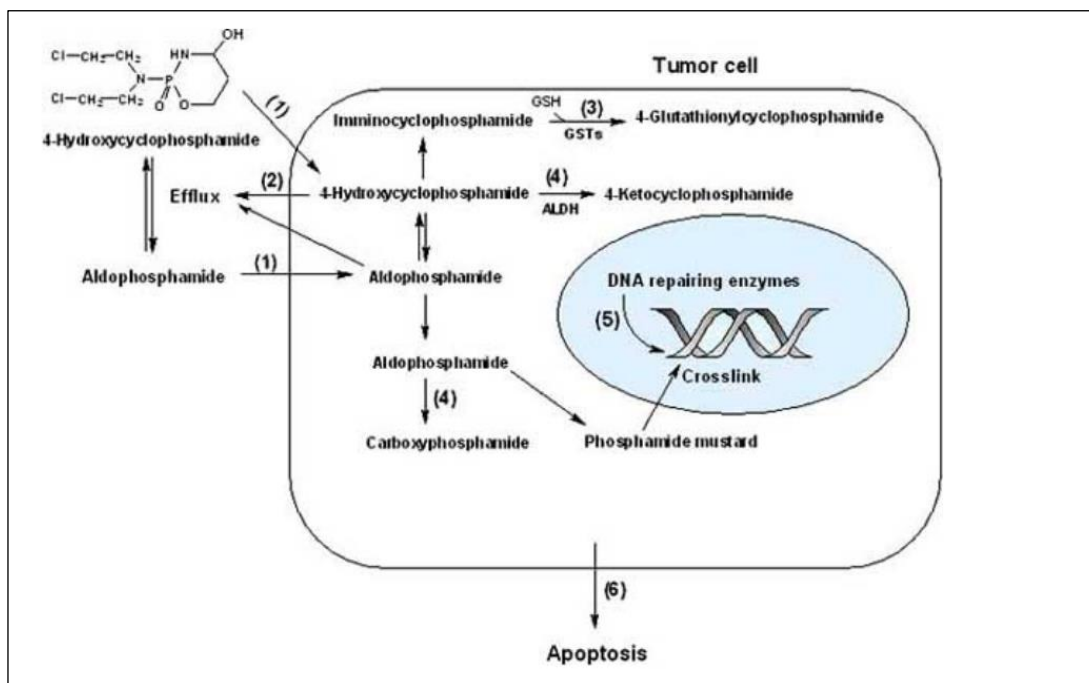


Figure 17. Mécanismes de résistance au cyclophosphamide dans les cellules tumorales [41].

Selon Lindley et al. (2002) [50] l'activation du récepteur PXR serait le principal mécanisme responsable de l'induction des enzymes CYP3A4 et CYP2B6 par le CPA au niveau des hépatocytes humains.

3.1.4. Cardiotoxicité du cyclophosphamide

La chimiothérapie utilisant le CPA, à des doses élevées, est souvent associée à des risques de toxicité cardiaque, se manifestant par des atteintes des cellules musculaires cardiaques et par une insuffisance cardiaque congestive. L'altération nocive de la fonction cardiaque pouvant engendrer diverses complications telles que les arythmies, les infarctus du myocarde et l'hypertrophie myocardique. Cette altération est attribuée à l'acroléine (CH_2CHCHO) issu du métabolisme du CPA [51].

En raison de sa structure électroniquement instable, l'acroléine est tellement réactive et peut facilement se lier à des composés cellulaires cruciaux. Cette réactivité peut toucher la structure des protéines, perturber le fonctionnement des certaines enzymes ou engendrer des mutations et des altérations de l'expression génétique [52, 53].

3.1.4.1. Cyclophosphamide et stress oxydatif

Le stress oxydatif survient lorsque l'organisme produit un excès d'espèces oxygénées activées (ROS) par rapport à ses capacités de défense antioxydant, créant ainsi un déséquilibre en faveur des premières [54].

Ce déséquilibre, caractérisé par une surproduction de radicaux oxygène et azote, est une cause majeure de la cardiotoxicité induite par la CPA. Ces stress oxydatifs peuvent être déclenchés par les mitochondries ou par le réticulum endoplasmique [54].

Les ROS, peuvent être produites d'une manière exogène au niveau cellulaire, provenant de facteurs externes tels que les agents chimiothérapeutiques et les divers stimuli environnementaux. À faible concentration, ces radicaux sont neutralisés par les systèmes antioxydants naturels présents dans la cellule, comprenant le glutathion (GSH), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) [55].

L'enzyme (SOD) catalyse la dismutation de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), une molécule également toxique bien qu'elle ne soit pas radicale. La quantité de peroxyde d'hydrogène est régulée par d'autres enzymes telles la CAT et la GPx, qui neutralisent le H_2O_2 en eau (H_2O) ou en d'autres produits moins réactifs. Le GSH, un tripeptide abondant dans les cellules, agit comme un antioxydant majeur, participant à la neutralisation du peroxyde d'hydrogène par l'intermédiaire de la GPx [56].

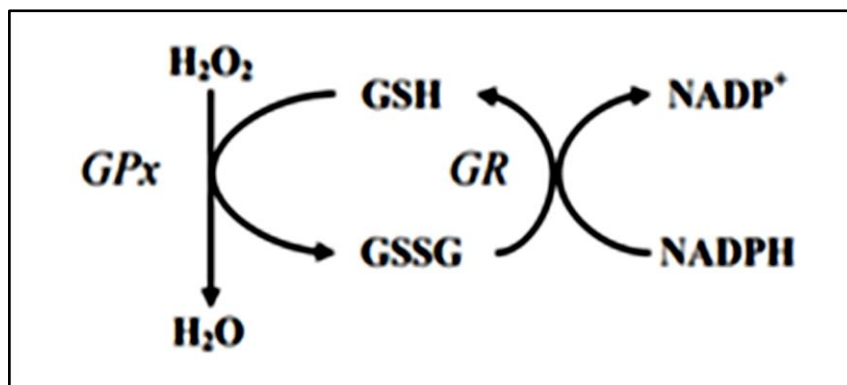


Figure 18. Elimination du H₂O₂ par les réactions enzymatiques combinées de la GPx et la GR [57].

En cas de stress oxydatif, l'ion superoxyde peut favoriser la formation du radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$) hautement réactif. Ce radical peut être généré par des réactions de Fenton où le peroxyde d'hydrogène réagit avec des ions ferreux libérés à partir de complexes contenant du fer, entraînant ainsi des dommages cellulaires importants. Ces mécanismes de régulation interconnectés soulignent la complexité de l'équilibre entre la production des ROS et les défenses antioxydants de l'organisme [58].

La toxicité du CPA est étroitement liée à la production des ROS via ses métabolites tels la phosphoramidate et l'acroléine [59].

En perturbant le système de défense antioxydant des tissus, l'acroléine favorise la formation de ces composés ROS, pouvant entraîner diverses complications [60].

Il peut amplifier la production intracellulaire des ROS, ce qui peut imposer problème sérieux notamment au niveau des cardiocytes. L'augmentation des ROS accompagnée de la peroxydation lipidique peut découler de plusieurs mécanismes, notamment celui du propre métabolisme de l'acroléine, de sa réaction avec le GSH (formant le glutathionyl-propionaldéhyde) ou encore d'une diminution rapide du GSH dans les cellules [61].

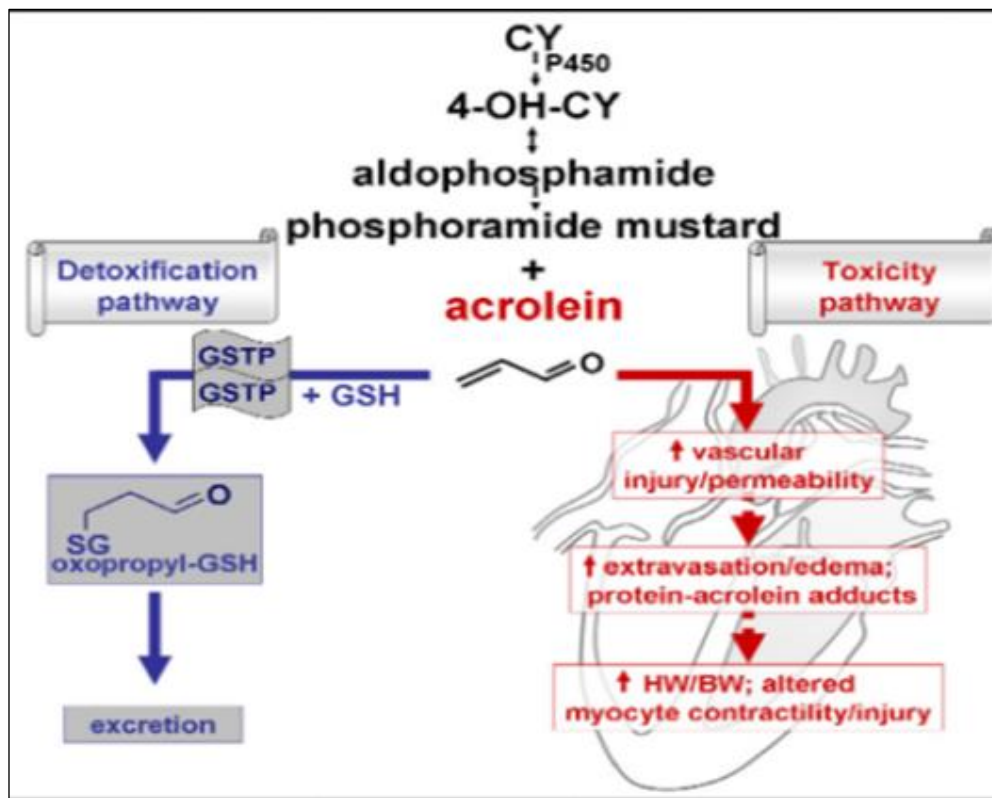


Figure 19. Impact du traitement par le cyclophosphamide sur la cardiotoxicité et le métabolisme de l'acroléine [62].

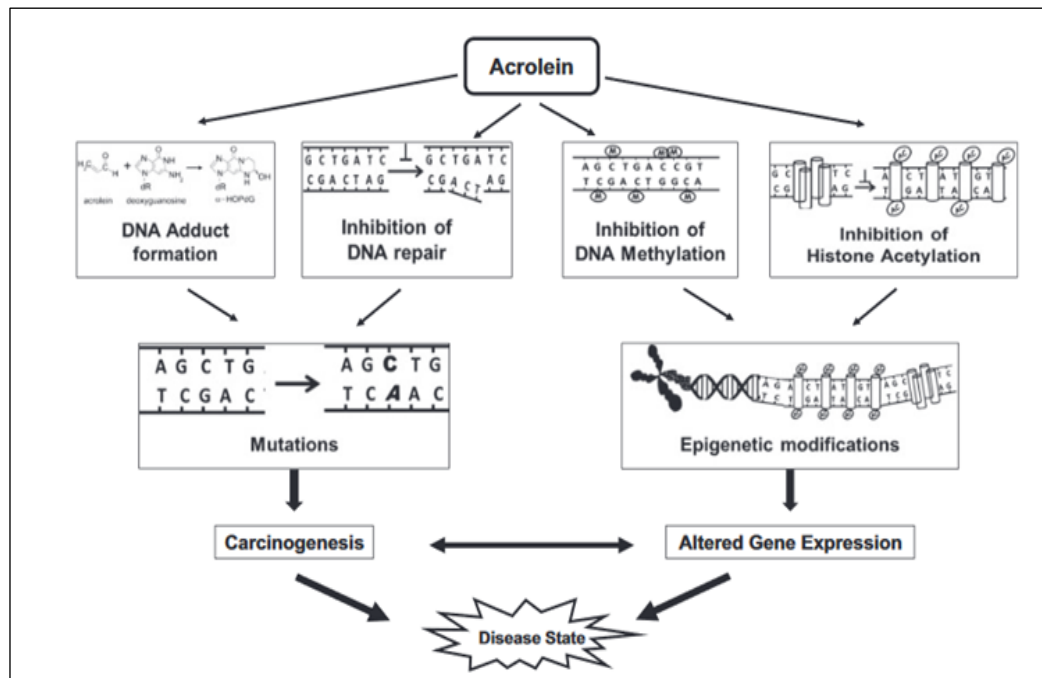


Figure 20. Effets de l'acroléine sur l'ADN [63].

3.1.4.1.1. Cyclophosphamide et ROS mitochondriaux

Les mitochondries, organites cellulaires essentiels, sont fréquemment touchées durant la cardiotoxicité induite par le CPA [64, 65].

Divers processus sont impliqués dans la genèse des ROS dans l'organisme, mais les plus notables sont ceux impliquant la respiration mitochondriale et la réaction de la NADPH oxydase. L'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) constitue l'un des principaux ROS, issus de l'activité de la NAD(P)H oxydase membranaire lors de la première réduction électronique de l'oxygène. La dégradation de l'ion superoxyde est régulée par des systèmes de défense antioxydants [34, 66].

La cardiotoxicité de l'acroléine serait attribuée à sa capacité d'induire la génération intracellulaire et mitochondriale des radicaux libres et la peroxydation lipidique. Cette action entravant le transport des électrons et provoquant la peroxydation des lipides dans les mitochondries est considérée comme le principal mécanisme de son effet cardiotoxique [53].

L'exposition des cellules myocardiques au CPA entraîne également une augmentation de la formation de NO en raison de l'activité à la fois de l'eNOS et de l'iNOS. Dans ces cellules, l'eNOS et l'iNOS ont à la fois des effets protecteurs et toxiques [67].

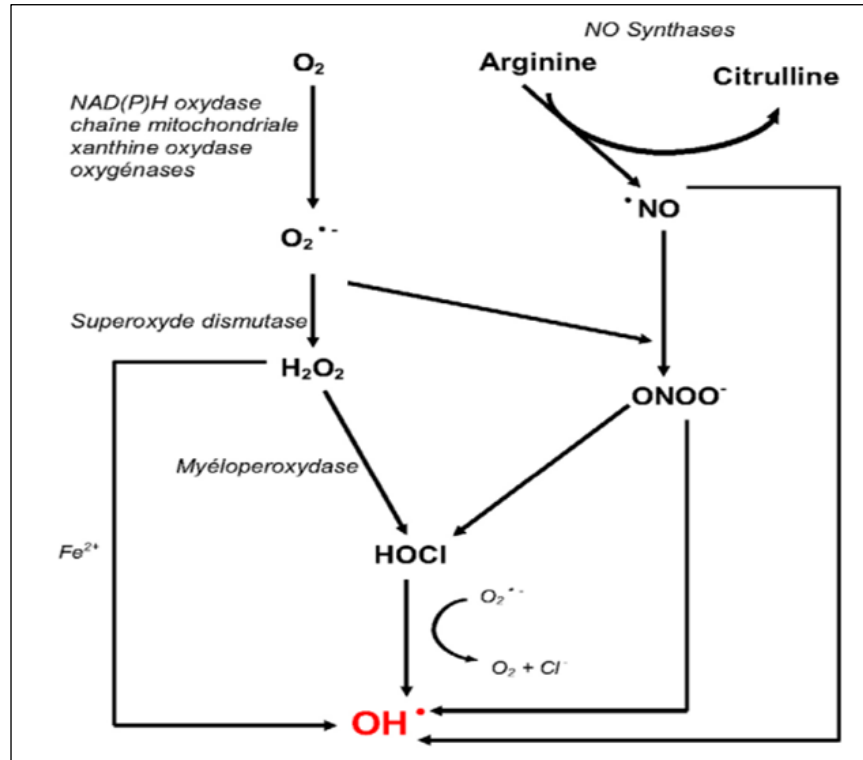


Figure 21. Sources cellulaires et interconversions des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote [68].

La réaction entre l'oxyde d'azote (NO) et l'oxygène (O₂) produit la peroxy-nitrite (ONOO⁻), qui entrave la chaîne respiratoire et endommage divers composants mitochondriaux tels que le complexe I, la membrane et l'ADN, engendrant ainsi des conséquences néfastes pour la santé issue de la perturbation du fonctionnement cellulaire. Cette réaction altère également différents enzymes mitochondriaux, entraînant ainsi une production accrue des ROS et augmentant le stress oxydatif/nitratif [57, 69].

Le stress nitrosatif, issu durant l'exposition au traitement par le CPA engendrant le NO et l'iNOS, induit l'apoptose via l'activation de la voie de cascade p38/JNK [25].

Cette toxicité est associée à une diminution de la phosphorylation oxydative dans les crêtes mitochondriales, ce qui emmène à une réduction de la production d'ATP et contribue à des dommages supplémentaires [64, 70].

Le stress oxydatif endommage les cellules myocardiques en altérant la voie Nrf2-HO/Nrf2-NQO-1, qui gère la régulation des antioxydants dans l'organisme. La protéine Nrf2, qui joue un rôle crucial dans cette voie, diminue sous l'effet du CPA, réduisant ainsi la capacité de l'organisme à se défendre contre les dommages oxydatifs [25, 71].

3.1.4.1.2. Altération de la production d'énergie et des mitochondries

Les cardiomyocytes dépendent des acides gras (AG) et du glucose pour produire de l'énergie [64].

L'oxydation des AG représente 60 à 90 % de la synthèse d'ATP, tandis que le glucose et le lactate sont responsables de la synthèse du reste de l'ATP. [38] Deux facteurs principaux contrôlent le métabolisme des AG, la protéine de liaison aux acides gras cardiaque (H-FABP) et la carnitine palmitoyl transférase-I (CPT-I). La H-FABP transporte les AG vers les mitochondries pour produire de l'énergie, tandis que la CPT-I permet le transfert des LCFA à travers la membrane mitochondriale [38, 72].

La toxicité cardiaque induite par le CPA est associée à altérations dans le métabolisme des acides gras cardiaques. Le CPA diminue l'expression de la protéine de liaison aux acides gras cardiaques (H-FABP), perturbant ainsi le transport des acides gras vers les mitochondries. Il réduit encore l'expression de la carnitine palmitoyltransférase I (CPT I)

[73], entraînant ainsi une augmentation des niveaux de LDH et de CK-MB, marqueurs des dommages du muscle cardiaque [73, 74], Simultanément aux processus précédents, le CPA augmente l'activité de l'enzyme carboxylase de l'acétyl-CoA (ACCb), favorisant ainsi la production de malonyl-CoA, une substance contribue à la toxicité cardiaque [38].

La diminution de l'oxydation des acides gras à longue chaîne conduit à la diminution de la synthèse d'ATP, ce qui, en privant le tissu cardiaque d'ATP, entraîne une augmentation des niveaux de Ca^{2+} intracellulaire dans les mitochondries [70].

3.1.5. Cyclophosphamide et apoptose

L'administration du CPA peut déclencher l'apoptose aux cellules cardiaques. Cette altération est accompagnée d'une inflammation cardiaque et d'un stress oxydatif. Elle est liée à une augmentation du taux de peroxy-nitrite induisant ce stress cellulaire qui touche les mitochondries, inhibe la chaîne respiratoire, oxyde les protéines des pores de transition, altère la perméabilité de la membrane mitochondriale, libère des facteurs pro-apoptotiques tels que le cytochrome C [75] active des facteurs pro-apoptotiques tels que BAX et BAD, favorise la formation de l'apoptosome via Apaf-1, active procaspase-9 et caspase-3, et augmente l'expression de BAX dans la membrane mitochondriale, rendant ainsi la voie mitochondriale sensible à l'apoptose, tout en perturbant l'homéostasie calcique pour initier la mort cellulaire apoptotique, avec une interaction bidirectionnelle entre les ROS et le calcium, amplifiant ainsi les effets du stress oxydatif et déclenchant des réponses apoptotiques dans les cellules [25, 76, 77].

La protéine p53, en tant que régulateur de la transcription, joue un rôle crucial dans le cancer et les maladies cardiovasculaires en activant les gènes pro-apoptotiques et en désactivant les gènes anti-apoptotiques. Sa présence est associée à des conditions telles que l'ischémie, le stress oxydatif et la tachycardie, souvent induites par des médicaments anticancéreux comme les anthracyclines et le CPA [8].

Impliquée dans la toxicité mitochondriale, l'acroléine, affecte plusieurs fonctions cellulaires. Il induit surtout l'apoptose [78].

Elle contraigne également la capacité des mitochondries à participer à la respiration cellulaire en ciblant d'une manière sélective certains composants de la machinerie respiratoire, tels que les complexes I et II [79].

3.1.6. La cyclophosphamide et le stress du réticulum endoplasmique (RE stress)

Le stress du réticulum endoplasmique (RE) associé à la cardiopathie est intensifié par l'acroléine, le principal métabolite toxique de la CPA. L'acroléine augmente la génération de radicaux libres, créant un environnement de stress oxydatif, et endommage les mitochondries, favorisant ainsi le stress du RE et l'apoptose. L'acroléine provoque d'autres anomalies, telles les altérations de l'homéostasie calcique causées par des modifications de la Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a (SERCA2a) et du phospholamban (PLB), qui sont deux protéines clés impliquées dans la régulation du calcium intracellulaire dans les cellules musculaires cardiaques. La fuite de calcium du réticulum sarcoplasmique, principalement par le biais du récepteur de la ryanodine de type 2 (RyR2), peut entraîner une accumulation excessive de calcium dans les mitochondries, perturbant ainsi leur fonction normale [38].

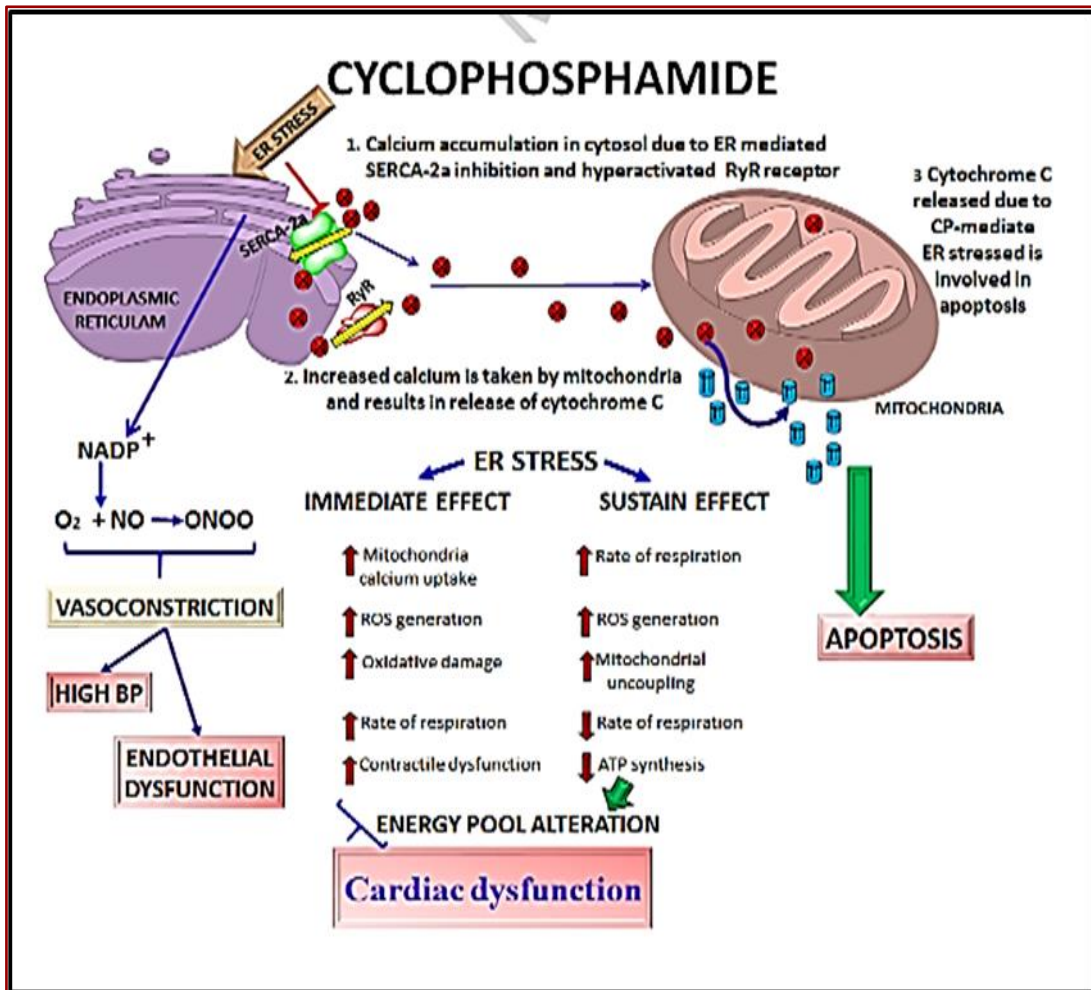


Figure 22. Effets de la cyclophosphamide sur le réticulum endoplasmique et la dysfonction cardiaque associée [80].

3.1.7. Cyclophosphamide et inflammation cardiaque

L'exposition au CPA entraîne également une libération excessive de cytokines inflammatoires, ce qui contribue à l'inflammation et à la mort des cellules myocardiques [25, 71].

Les mécanismes de cardiotoxicité provoqués par le CPA incluent spécifiquement le stress oxydatif, la création de produits protéiques qui entraînent une inflammation des cardiomyocytes, les perturbations de l'équilibre du calcium, ainsi que la programmation de la mort cellulaire. Ces mécanismes interconnectés contribuent à l'impact négatif du CPA sur la santé du cœur, mettant en évidence la complexité des effets secondaires associés à ce type de traitement anticancéreux [8].

Les métabolites réactifs comme l'acroléine peuvent avoir des effets néfastes sur l'état du système immunitaire innée et adaptatif. Ainsi une inflammation incontrôlable issue peut constituer une cause majeure des lésions tissulaires et peut induire des médiateurs pro-inflammatoires. Certaines études ont signalé l'implication de l'acroléine dans l'activation du NF- κ B [78], qui représente un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'inflammation. Une fois activé, NF- κ B migre vers le noyau cellulaire où il se lie à la séquence de liaison à l'ADN κ B, entraînant la transcription de divers gènes impliqués dans la production de cytokines, chimiokines et autres marqueurs inflammatoires, tels que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β [81].

3.1 .8. Dysrégulation calcique causée par le cyclophosphamide

L'administration du CPA perturbe l'équilibre calcique dans les cellules cardiaques en induisant un stress au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Normalement, le calcium est stocké dans l'RE via les canaux calciques de type L, mais le CPA provoque une augmentation du calcium intracellulaire. Pendant la stimulation systolique, le calcium est libéré de le RE dans le cytoplasme par les récepteurs à la ryanodine et à l'inositol triphosphate (RyR et IP3R). Mais après l'administration de CPA, un transport anormal du calcium se produit en raison de la diminution ou de la suppression de SERCA2a et PLB. Cela entraîne une augmentation du calcium cytoplasmique, conduisant à la peroxydation des lipides, au stress mitochondrial, à l'activation de TGF- β et NF- κ B, et à une augmentation des ROS, ce qui inhibe SERCA-2a et phosphoryle PLB. Le résultat est une hypertrophie cardiaque [38, 80].

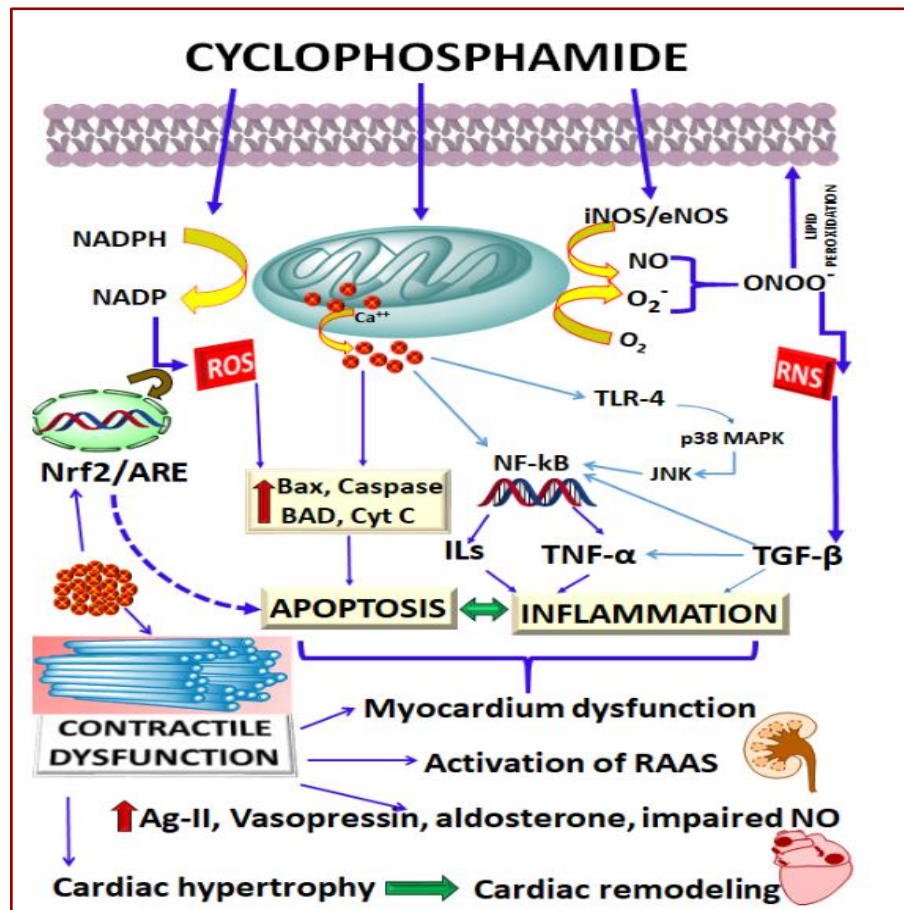


Figure 23. Schéma représentant la génération du stress oxydatif et du stress nitratif induits par le (CPA) [80].

4. Plantes médicinales et les effets cardioprotecteurs

La médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle, également connue sous le nom de médecine complémentaire dans certaines régions, est le mode prédominant de prestation des soins de santé à travers le monde [82, 83]. Appréciée pour sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Elle englobe une gamme diversifiée de pratiques, de médicaments et de thérapies [84]. Les remèdes traditionnels à base de plantes, les traitements ancestraux et les praticiens traditionnels jouent un rôle vital dans la fourniture de soins de santé, tant en tant que principale source de traitement que en complément des pratiques médicales modernes [85]. Cette reconnaissance de la médecine traditionnelle en tant que pilier essentiel des systèmes de santé mondiaux souligne son importance incontestable. Dans ce contexte, la phytothérapie, qui tire son origine des termes grecs "phuton" pour plante et "therapeia" pour guérison, repose sur l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques, que ce soit sous forme de plantes entières ou d'extraits de plantes [86]. Contrairement à leurs dérivés pharmaceutiques, les composés phytochimiques présents dans les plantes originales sont souvent plus efficaces et présentent moins d'effets secondaires.

De nombreuses plantes sont connues pour leurs effets cardioprotecteurs, offrant ainsi une alternative thérapeutique dans le traitement des maladies cardiaques [87]. Les métabolites secondaires, des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes, jouent un rôle crucial dans cette action thérapeutique. Ces métabolites offrent une vaste gamme d'activités biologiques, y compris des effets bénéfiques sur la santé cardiaque [88, 89].

4.1 .Les polyphénols

Les polyphénols, sont des métabolites secondaires abondants dans le règne végétal. Ils représentent un groupe de molécules vaste et diversifié comprenant deux familles principales : les flavonoïdes basés sur un squelette commun C6-C3-C6 et les non-flavonoïdes. Ils agissent comme des agents cardioprotecteurs en inhibant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité [90].

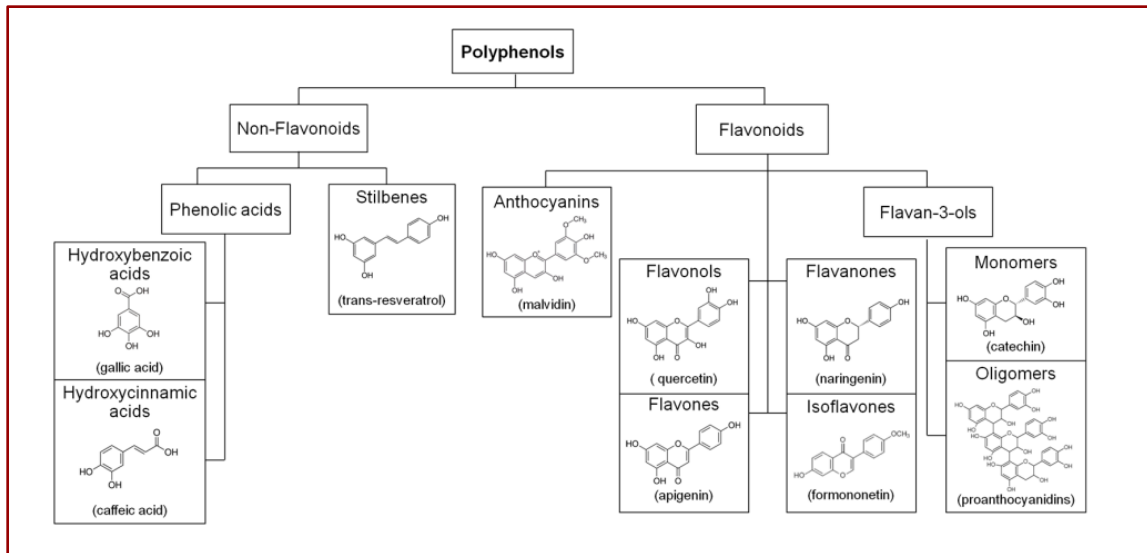


Figure 1. Hiérarchie des sous-groupes de polyphénols et exemples de structures [90].

4.1 .1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés naturels essentiels présents dans de nombreuses plantes, dont les activités pharmacologiques ont été testées sur des modèles animaux, cellulaires et humains. Parmi leurs activités, citons l'inhibition de NF-KB, élimination des radicaux libre, les antiplaquettaires, les anti-thrombotiques, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'anticancéreux, l'anticalcique+ et la lipoxygénase. Les flavonoïdes sont classés en plusieurs sous-classes en fonction des anneaux C et B, ainsi que de l'insaturation et de l'oxygénation de l'anneau C. Il s'agit des flavonols, des flavones, des anthocyanes, des flavanones et des isoflavonoïdes [91].

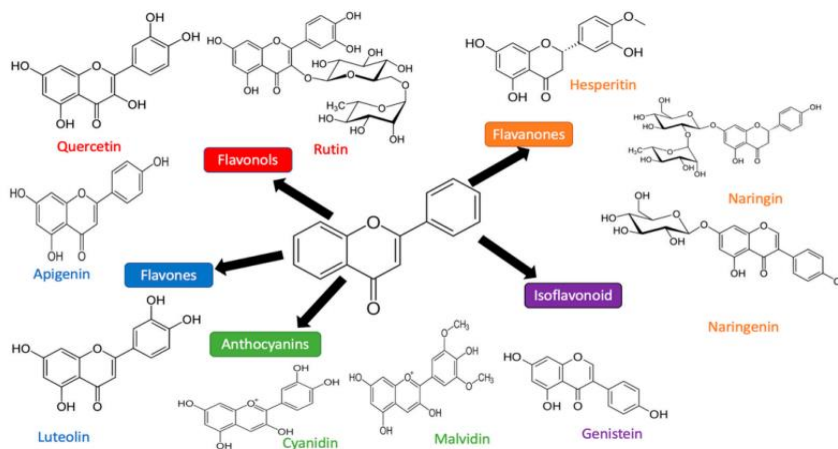


Figure 2. Les structures des flavonoïdes [91].

4.2. Mécanisme cardioprotecteur des plantes médicinales

Les plantes médicinales naturelles exercent un effet thérapeutique protecteur à travers une série de processus, notamment l'inhibition, la modulation et la régulation de l'expression de diverses protéines telles que les protéines contractiles et structurelles, ainsi que les glycoprotéines, régulant les niveaux de calcium et améliorant le fonctionnement des mitochondries. Les mécanismes schématiques de la cardioprotection des plantes médicinales sont présentés dans la **(Figure26)**. Leur effet cardioprotecteur lors d'affections cardiovasculaires se manifeste par l'atténuation des dommages dans les cellules musculaires cardiaques, les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC), les cellules endothéliales, les macrophages et les monocytes. Dans les cardiomyocytes, elles ouvrent le canal KATP, augmentent la sécrétion de peptide natriurétique auriculaire, réduisent l'hypertrophie cardiaque, le stress oxydatif et l'apoptose. Dans les cellules endothéliales, elles inhibent l'inflammation, le stress oxydatif et l'apoptose, activent la voie de signalisation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (NOS-NO), induisent l'angiogenèse et suppriment la perméabilité endothéliale [92].

Dans les VSMC, elles inhibent l'expression ou les activités des protéines structurelles et contractiles, modulent l'expression des protéines/glycoprotéines de la matrice extracellulaire, régulent les niveaux de calcium, atténuent l'inflammation, la prolifération et les migrations, et améliorent la fonction mitochondriale. Dans les macrophages et les monocytes, elles activent le récepteur des œstrogènes, inhibent la voie de signalisation NOS-NO et activent le récepteur nucléaire du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes [93].

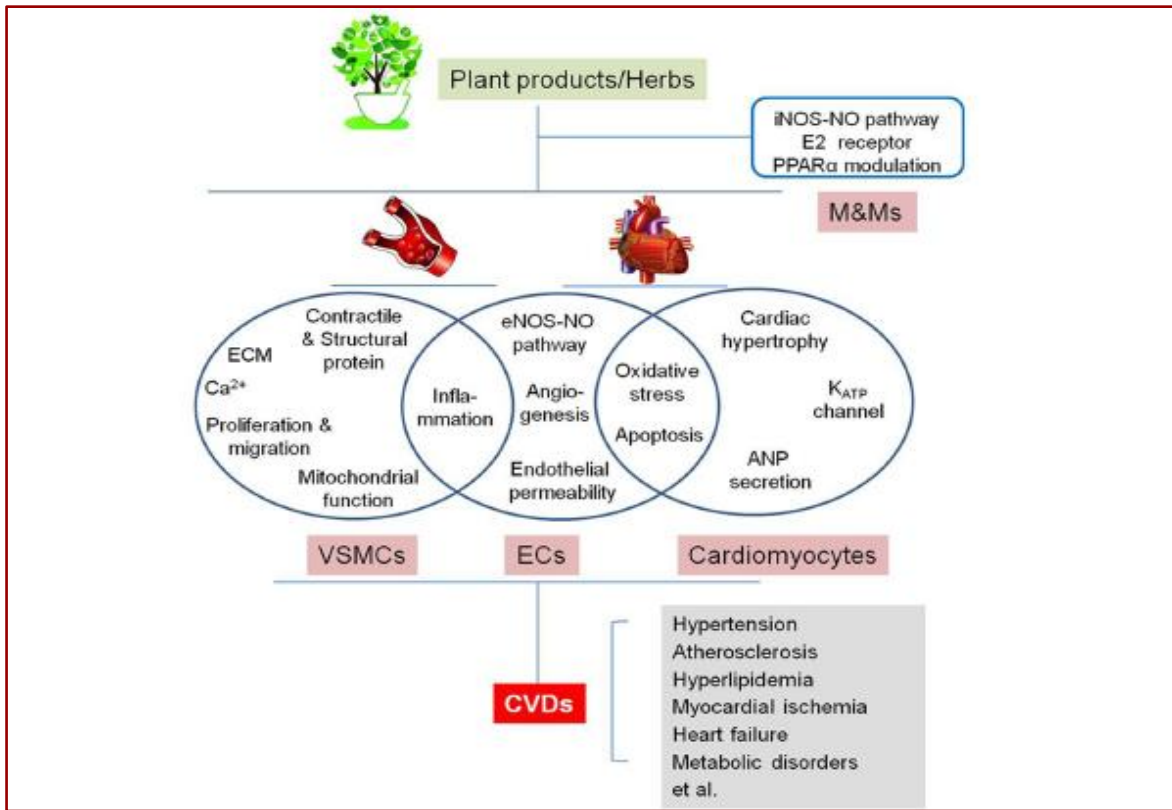
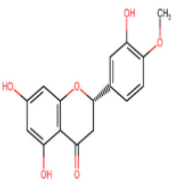
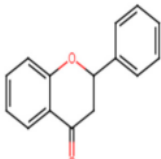
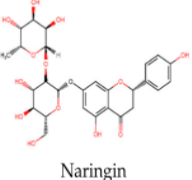
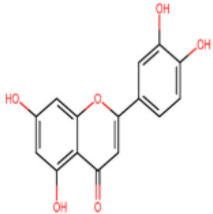
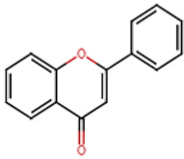
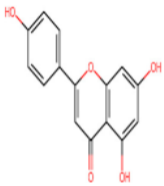
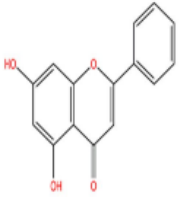


Figure 3. Les mécanismes de cardioprotection des plantes médicinales [93].

Tableau 1 : Les différents types de flavonoïdes et leur activité biologique [94]

Flavonoïde	Propriété	Effet
<p>Flavanone</p>  <p>Hesperidin</p>	<p>Antioxydant puissant</p>	<p>Trivedi <i>et al.</i> - La formulation d'hésperidine-SLN a réduit les marqueurs cardiaques CK-MB et troponine I chez les rats traités à la doxorubicine [95].</p>
 <p>Flavanones</p> <p>Naringenin naringin</p>  <p>Naringin</p>		

<p>Flavone</p>	<p>Luteolin</p>  <p>Luteolin</p>		<p>La lutéoline atténuaient la toxicité de la doxorubicine, réduisant les biomarqueurs cardiaques tels que la troponine T, le BNP et la LDH.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La lutéoline - 7-O-β-D-glucopyranoside isolée de <i>Dracocephalum tanguticum</i> peut réduire la production de CK et de LDH et inhiber l'augmentation de l'expression des ROS sur la doxorubicine traitée par H9c2. - il possède des qualités anti-surcharge calcique, prévenant la déficience contractile en augmentant l'expression de SERCA2a chez les rats dont le myocarde est lésé [97, 98].
 <p>Flavones</p>	<p>Apigenin</p>  <p>Apegenin</p>	<p>antioxydants, inflammatoires,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Joue un rôle essentiel dans le remodelage cardiaque, l'apoptose cardiaque et la toxicité due à la doxorubicine. - réduit de manière significative les enzymes myocardiques AST, LDH et CPK. - Atténue les lésions myocardiques/de reperfusion en réduisant de manière significative le TNF alpha, le phospho-IkB-, le NF-κB et l'ICAM-1 [99].
	<p>Chrysin.</p>  <p>Chrysin</p>	<p>Cardioprotectrice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elle diminue la production de ROS, réduisant les niveaux de protéines dans les cellules cardiaques. - active la cellule cardiaque p53, stimulant la pro-apoptose Bax et l'anti-apoptose Bcl-2. - réduit les marqueurs pro-inflammatoires tels que Nf-κB, iNOS, COX-2 et TNF-α [100].

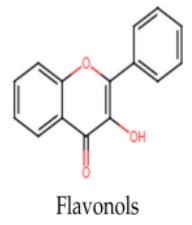
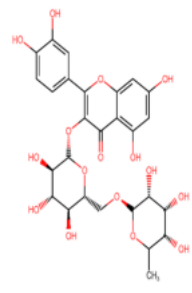
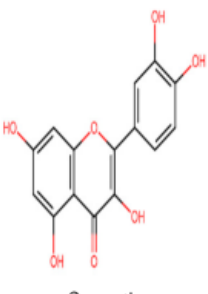










<p>Flavonols</p>  <p>Flavonols</p>	<p>Rutin</p>  <p>Rutin</p>	<p>Antioxydant, anti inflammatoire</p>	<p>- protège l'activation de la voie de signalisation p38 MAPK dans les cellules cardiomyoblastes H9c2. - L'histopathologie cardiaque montre une diminution significative de la zone de fibrose [101].</p>
	<p>Quercetin</p>  <p>Quercetin</p>	<p>Antioxydant, anti- inflammatoire et cardioprotectrices</p>	<p>- régule à la baisse les protéines ERK et MAP kinase en cas de lésion des cellules cardiaques. - La quercétine atténue la cytokine pro-inflammatoire TNF alpha et le facteur nucléaire Kappa B (NF-κB) [102].</p>

Tableau 2 : Activité biologiques et cardioprotectrice des plantes médicinales

La plante	La famille	Partie utilisée	Phyto-constituants	Propriété
<p><i>Daucus carota</i></p>  <p>- le nom commun : carotte sauvage. - Originaire des régions tempérées d'Asie du Sud-Est et d'Europe.</p>	<p>Apiaceae</p>	<p>Racine graine</p>	<p>Daucosol xanthophylle carotène</p>	<p>-L'extrait de <i>D. carota</i> Linn a prouvé un potentiel cardioprotecteur dans l'infarctus du myocarde chez les rats [103].</p>

<p><i>Nerium oleander</i></p>  <p>- Le laurier-rose - la région méditerranéenne, l'ouest et le sud des États-Unis.</p>	<p>Apocynaceae</p>	<p>Feuille fleur</p>	<p>L'acide oléanolique, l'oléandrine, l'acide ursolique, la digitoxigénine la gitoxigénine</p>	<p>-Propriétés antioxydantes, vis à vis le stress oxydatif myocardique induit par l'isoprotérénol [104].</p>
<p><i>Amaranthus viridis</i></p>  <p>- D'amarante vert - centre et de l'est des États-Unis, d'Afrique, d'Europe et d'Australie</p>	<p>Amaranthaceae</p>	<p>Feuille, racine</p>	<p>Quercétine, rutine</p>	<p>- L'administration sous-cutanée et orale a montré une variation significative des enzymes cardiaques [105].</p>
<p><i>Ginkgo biloba</i></p>  <p>- le nom commun : arbre aux quarante écus/ arbre aux abricots d'argent - Nord-Est de la Chine</p>	<p>Ginkgoaceae</p>	<p>Feuilles graines</p>	<p>Ginkgolides, glycosides flavones, flavonol, acide ascorbique, lactones, diterpéniques, catéchine, sesquiterpènes et de la superoxyde dismutase à base de fer</p>	<p>-Protection des cardiomyocytes et de l'étranglement calcique - L'Akt active protège les cardiomyocytes de l'apoptose cellulaire, réduisant la pression diastolique dans le ventricule gauche et améliorant la fonction de pompe cardiaque après l'ischémie-reperfusion. - Protection contre le blocage du Ca : protège les myocytes contre l'excès de Ca intracellulaire pendant l'ischémie-reperfusion [106].</p>

<p><i>Terminalia arjuna</i></p>  <p>-Carambole marron -sub-himalayennes de l'Inde.</p>	<p>Combretaceae</p>	<p>feuille Écorce</p>	<p>Lactone, phytostérol, flavonoïdes, composés phénoliques</p>	<p>- L'extrait d'écorce peut être utilisé comme agent cardioprotecteur, contre les lésions myocardiques induites par l'isoprotérénol [107].</p>
<p><i>Salvia miltiorrhiza</i></p> 	<p>Labiées</p>	<p>Racines</p>	<p>- Les substances lipophiles sont des tanshinones, tandis que les composants hydrosolubles sont des acides phénoliques .</p>	<p>IL agit sur -les VEC : Favorise l'angiogenèse par l'intermédiaire de l'IGFBP3. - Macrophages : Action anti-inflammatoire avec réduction des marqueurs comme iNOS et MPO. - Cardiomyocytes : Inhibe la réponse au stress endoplasmique via PERK, IRE1α et ATF6α. - Réduit les dommages cellulaires en influençant les voies β-caténine, IGF-2R et STAT3. - Fibroblastes cardiaques : Bloque l'activation cellulaire en réduisant la signalisation TGF-β1/Smad, MMP-2 et NF-κB [108, 109].</p>

<p><i>Tinospora cordifolia</i></p>  <p>-Guduchi. -tropicales de l'Inde.</p>	<p>Menispermaceae</p>	<p>Les feuilles, Fruits, Racines Tige</p>	<p>Tinosporine, acide tinosporique, tinosporol, Giloin Gilosterol Berbérine</p>	<p>-Etude de L'activité cardioprotectrice de l'extrait alcoolique de <i>T cordifolia</i> , montre une réduction de la taille de l'infarctus et une diminution du niveau de peroxyde lipidique [110].</p>
<p><i>Sonchus asper</i></p>  <p>- laiteron épineux -Asie, en Europe et en Afrique.</p>	<p>Astéracées</p>	<p>Feuille tige racine fleur</p>	<p>Phénols, flavonoïdes, des flavonols, alcaloïdes, riboflavines, thiamine, niacine, tanin, sesquiterpène proantho- cyanidine</p>	<p>- Une étude a révélé une activité cardioprotectrice significative de l'extrait méthanolique de <i>Sonchus asper</i> contre le stress oxydatif induit par le KBrO3 [111, 112].</p>
<p><i>Cichorium intybus</i></p>  <p>- chicorée - Europe et en Asie</p>	<p>Astéracées</p>	<p>Racine feuille.</p>	<p>Flavonoïdes, des coumarines, des vitamines, de l'inuline, des composés volatils, de l'esculine et des lactones.</p>	<p>- Des études montrent le potentiel cardioprotecteur de la cichée contre le vieillissement du myocarde chez les rats albinos. - Le traitement à la cichée peut atténuer les dommages oxydatifs et les lésions cardiaques [113, 114].</p>
<p><i>Centella asiatica</i></p>  <p>d'armoise asiatique, - pays asiatiques.</p>	<p>Apiaceae.</p>	<p>Feuille tige</p>	<p>Triterpènes Tanins Phénols Sitostérol Bacogénine</p>	<p>- la <i>Centella asiatica</i> prévient les lésions myocardiques chez les animaux atteints de cardiomyopathie induite par l'adriamycine. - Le traitement rétablit les activités enzymatiques à la normale, ce qui indique leur activité [115].</p>

4. 3. Le genre *Bupleurum*

Le *Bupleurum*, une espèce végétale remarquable de la famille des Apiacées, se trouve dans l'hémisphère nord. Ses feuilles simples à nerfs parallèles, ses bractées caractéristiques et son absence d'odeur permettent de l'identifier facilement [116]. Les plantes de *Bupleurum* sont utilisées depuis longtemps dans la médecine populaire pour traiter diverses maladies. Elles synthétisent une gamme de composés bioactifs, dont des terpènes, des saponines, des acides acétyléniques, des polyphénols et des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui offrent un potentiel thérapeutique dans la prévention et le traitement des maladies [117]. En Eurasie et en Afrique du Nord, on connaît 14 espèces de *Bupleurum*, dont cinq sont endémiques [118].



Figure 4. Photographie de *Bupleurum lancifolium* [118].

4.3.1. Etude botanique de la plante *B. lancifolium*

-Description botanique de *B. lancifolium*

B. lancifolium est une plante annuelle, généralement ramifiée à partir de la base, avec des tiges mesurant de 1 à 3 mm d'épaisseur.

- Les feuilles sont pétiolées, avec des feuilles caulinaires persistantes et des feuilles supérieures ovales, perfoliées et vertes. Elles présentent des nervures parallèles à parallèles-divergentes, la nervure médiane étant la plus proéminente.
- Les pédoncules mesurent de 5 à 20 mm, avec généralement des bractées absentes, et les ombelles sont composées de 2 à 3(-4) ou sont 1-radiées.
- Les bractéoles sont généralement au nombre de 5 ou 6-9, avec des dimensions variantes entre 6-13 × 5-8 mm pour les plus grands et 2,5-5 × 2-3,5 mm pour les plus petits.
- Les ombellules sont similaires, avec 8-16 fleurs, des pédicelles subégaux, et des fruits regroupés en une grappe semi-globuleuse

- Les pétales sont jaunes, entiers, lisses ou très finement granuleux, avec un limbe obtrapézoïdal et une nervure centrale étroite.
- Les anthères mesurent environ 0,3-0,35 mm de long.
- Le stylopode est large de 0,8-1,1 mm, égalant l'ovarium, et les méricarpes de la côte sont de forme semi-ellipsoïdale à subprismatique, pentagonaux dans le transect, avec des crêtes d'environ 0,1 mm de haut.
- Le nombre de chromosomes est de $2n = 16$.
- La plante fleurit de février à mai et fructifie de mars à juillet [119].



Figure 5. *Bupleurum lancifolium* (A1 : Port , B : Parapluie , C : Fleur , D : Pétales, E : Fruits) [119].

4.3.2. Répartition géographique

- *B. lancifolium* se trouve en Europe près du niveau de la mer, dans des habitats ouverts et secs, souvent créés par l'homme.
- Sa zone principale de distribution comprend l'Afrique du Nord, l'Anatolie, la Syrie, la Palestine, l'Irak, l'Iran et la Transcaucasie.

- Cette espèce est originaire de quelques endroits dans le sud de la mer Égée et d'un endroit dans le sud de la péninsule ibérique.
- Elle est rarement occasionnelle en dehors de son aire naturelle. [119, 120].

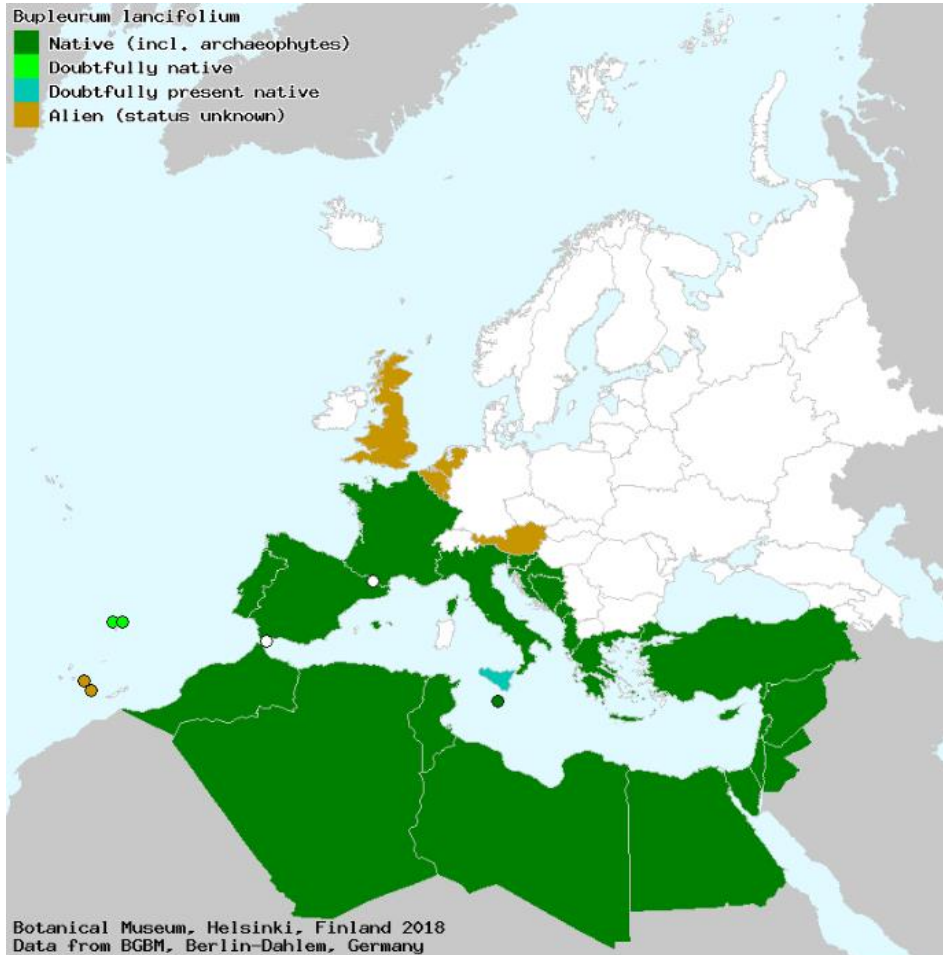


Figure 6. Répartition géographique de *B. lancifolium* [121].

4.3.3. Composition en métabolites secondaires des différents organes de la plante *B. lancifolium*

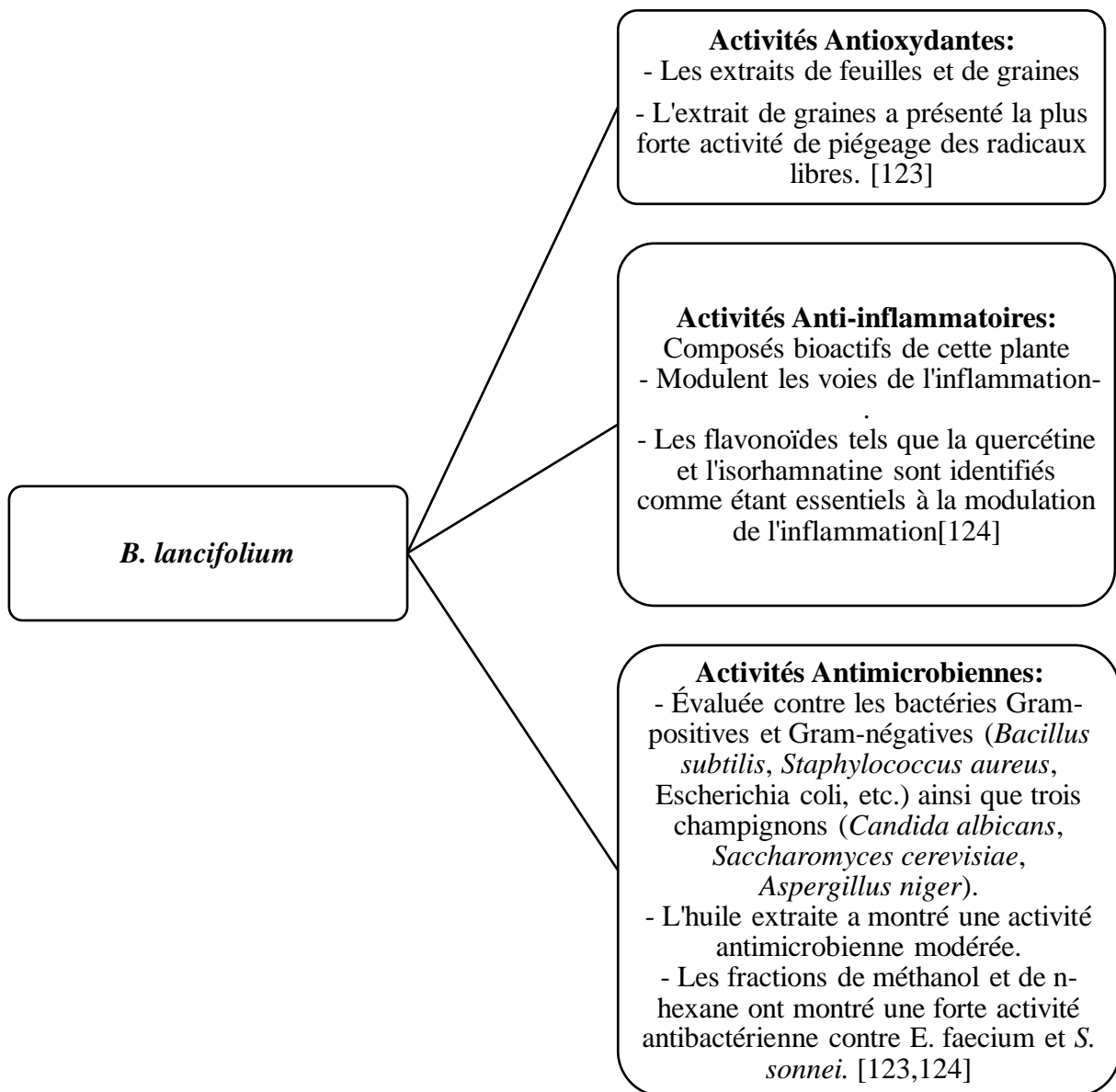
L'analyse phytochimique préliminaire de *B. lancifolium* a permis d'identifier une gamme de composés métaboliques, comprenant notamment des glycosides cardiaques, des flavonoïdes (Isorhamnétine 3-rutinoside, la Rutine) des protéines, des phénols, des glucides et amidon, des stéroïdes, des sucres réducteurs et monosaccharides, ainsi que des tanins , saponines triterpénoïdes telle que : glycoside de l'acide oléanolique. Et glycoside de l'acide échinocystique.

Tous Ces composés présentent une diversité de propriétés biologiques potentielles, allant des effets antioxydants et anti-inflammatoires aux activités cardiovasculaires [122].

Tableau 3: Pourcentage des compositions secondaire du *Bupleurum lancifolium* [123]

Composant	Feuilles (%)	Graines (%)
Acides gras ω -3	17.1	48.1
Acides gras ω -6	14.1	22.22
Acide palmitique	25.7	10.1
Acide γ -linoléinique (GLA)	21.3	8.2

4.3.4. Les activités biologiques de la plante *B. lancifolium*.



La deuxième partie :

Etude expérimentale

II. Matériel et Méthodes

1. Matériel végétal



Figure 1. *Bupleurum lancifolium* [125].

1.1. Classification

Domaine : Biota Endl.

Règne : Plantae.

Sous-Règne : Viridaeplantae.

Infra-Règne : Streptophyta.

Classe : Equisetopsida.

Clade : Tracheophyta.

Clade : Spermatophyta.

Sous-Classe : Magnoliidae.

Super-Ordre : Asteranae.

Ordre : Apiales.

Famille : Apiaceae.

Sous-Famille : Apioideae.

Tribu : Bupleureae.

Genre : *Bupleurum*.

Espèce: *lancifolium* [126]

1.2. Préparation des extraits

Des parties aériennes de *B. lancifolium* ont été collectées à Sétif (Est de l'Algérie) en mai 2010 et ont été identifiées par le Pr Laouer Hocine, Laboratoire de Valorisation des Ressources Naturelles et Biologiques, Département de biologie et d'écologie végétale.

1. Les parties aériennes de *B. lancifolium* (900 g) ont été macérées à température ambiante avec de l'EtOH–H₂O (80:20, v/v) pendant 24 heures, trois fois.

2. Après filtration, le filtrat a été concentré et dissous dans de l'eau.

3. La solution obtenue a été extraite successivement avec du CHCl₃, de l'EtOAc et du *n*-butanol.

4. Les phases organiques obtenues ont été concentrées pour obtenir les extraits de chloroforme (3,4 g), d'EtOAc (775 mg) et de *n*-butanol (40 g). Ce travail a été réalisé au niveau de l'Unité de Recherche Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyses Physicochimiques et Biologiques (VARENBIOMOL), Faculté des Sciences Exactes, Université des Frères Mentouri. La (Figure 5.1) récapitule les différentes étapes d'extraction réalisées [122].

2. Animaux et protocole d'expérimentation

Les animaux utilisés dans cette expérimentation sont des rats femelles de souche Wistar Albinos (180-230 g) issus d'un élevage local au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie. Chaque cage regroupe 5 rats. Ils ont un accès libre à l'eau et la nourriture de type standard.

2.1. Induction de la cardiotoxicité par le cyclophosphamide

L'induction de la cardiotoxicité chez les rats a été effectuée en administrant une dose de 500 mg/kg de cyclophosphamide injectée par voie intra-péritonéale (ip), Les rats sont répartis en 4 groupes :

➤ **Groupe 1 (groupe témoin):** 5 rats reçoivent par gavage de l'NaCl 0.9% quotidiennement durant 10 jours.

➤ **Groupe 2 (groupe toxique) :** 5 rats reçoivent par gavage de l'NaCl 0.9% quotidiennement durant 10 jours. puis une injection intra-péritonéale de cyclophosphamide (500 mg/kg) en 11^e jour.

- **Groupe 3 (extrait)** : 5 rats, reçoivent quotidiennement pendant 10 j de l'extrait *n*-BuOH de *B. lancifolium* (BEL) par gavage à une dose de (200 mg/kg) *B. lancifolium* (200 mg/Kg) par gavage, puis une injection intra péritonéale de cyclophosphamide (500 mg/kg) le 11^e jour.
- **Groupe 4 (Vit E)** : 5 rats, reçoivent quotidiennement pendant 10 j la vitamine E (Vit E) par gavage à une dose de (100 mg/kg) , puis une injection intrapéritonéale de cyclophosphamide à la dose de 500 mg/kg le 11^e jour.

Le 12^{ème} jour, les rats ont été privés de la nourriture pendant 18 heures. Le sang a été prélevé au niveau du sinus rétro-orbital de l'œil (région cartilagineuse richement vascularisée) à l'aide d'un capillaire à hématocrite contenant des substances anticoagulantes. Après prélèvement, le sang total est recueilli dans des tubes EDTA (5 mL) et centrifugés à 4000 tours/min pendant 15 min. Le plasma a été récupéré dans des tubes Eppendorf est conservé à -20 °C pour les dosages biochimiques.

Après la dissection, le sang prélevé fut centrifugé à 4000 tours/min pendant 15 minutes.

2.2. Dosages des marqueurs de la cardiotoxicité

Le dosage de ces différents biomarqueurs de la fonction cardiaque (ASAT, ALAT, LDH, CPK et CK_MB et Troponine) a été réalisé par colorimétrie en utilisant des Kits SPINREACT sur un automate multiparamétrique dans un laboratoire de Biologie et d'analyses médicales.

2.3. Préparation de la fraction cytosolique

Après la dissection, les cœurs récupérés sont rincés avec de l'eau physiologique. Des fragments (0.5 g) des cœurs sont homogénéisés dans 5 mL de solution tampon KCl (1.15%) puis destinés après centrifugation (10000 tours/min pendant 45 minutes) au dosage des marqueurs du stress oxydatifs .

3. Les marqueurs du stress oxydant

3.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Le taux du MDA est évalué selon la méthode d'Ohkawa et ses collaborateurs [127] La réaction de dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) entre le MDA

et deux molécules de thiobarbiturique acide (TBA) donnant un pigment de couleur rose ayant une absorbance maximale à $\lambda=532$ nm selon cette réaction. les résultats sont exprimés en nmol/mg protéine).

3.2. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé en adaptant la méthode d'Ellman [128] Le principe consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9) présente une absorbance maximale à 412 nm. Les concentrations exprimées en nmol/mg de protéine

3.3. Dosage de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD)

L'activité enzymatique de la SOD cytosolique a été déterminée selon la méthode de Flohe *et al* [129], Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'autooxydation du pyrogallol par la SOD. L'activité de l'enzyme est exprimée en U/mg de protéine du tissu cardiaque. Une unité de l'activité de la SOD est définie comme l'enzyme qui causerait l'inhibition de 50% de l'autooxydation du pyrogallol.

3.4. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

Le dosage de la catalase est effectué selon la méthode de Chance and Maehly [130]

La décomposition du peroxyde d'hydrogène est déterminée par la diminution de l'absorbance à 240 nm ($\epsilon=39.4\text{mM}^{-1}\text{ cm}^{-1}$). Le mélange réactionnel contient 2,9 ml de 0,1 M tampon phosphate pH 7,0 et 0,1 ml de 20 mM du peroxyde d'hydrogène. Les résultats sont exprimés en U/mg de protéine cardiaque (U: μmol de H_2O_2 consommé par minute par mg de protéines.)

3.5. Dosage de l'activité enzymatique de glutathion-S-transférase (GST)

Les GST sont des enzymes de métabolisation de la phase II, Elles catalysent la

conjugaison du GSH à des xénobiotiques électrophiles ou devenus électrophiles après métabolisation afin de les rendre plus hydrosolubles et ainsi, les détoxiquer ou les éliminer.

La mesure de l'activité glutathion S-transférase (GST) est déterminée selon la méthode de Habig *et al* [131]. Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat,

le CDNB (1-chloro 2, 4 dinitrobenzène) en présence d'un cofacteur le glutathion (GSH). La lecture de l'absorbance est faite à une longueur d'onde égale à 340 nm. Les résultats sont exprimés en U/mg de protéine cardiaque (U: μmol de conjugué CDNB formé/min).

4. Etude Histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées dans le service d'Anatomie Pathologique à l'EPH HAFFID BOUDJAMAA (ELBIR), wilaya de Constantine, suivant la technique décrite par Houlot « Des échantillons de cœurs prélevés dans chaque groupe ont été placés dans une solution de formol à 10 % en vue d'une étude anatomopathologique. Après fixation dans de la paraffine, ces échantillons ont été découpés en fines tranches à l'aide d'un microtome, puis colorés avec de l'hématoxyline-éosine pour une observation au microscope optique réalisée au niveau de notre laboratoire Biologie et Environnement (LBE).

5. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. Les comparaisons multiples sont faites par le test ANOVA à un facteur suivi du test HSD de Tukey. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05

III. Résultats

1. Les masses des extraits obtenues

Tableau 1: Les masses d'extraits obtenues [132]

Matériel végétal	Extrait	La masse
Feuilles et Fleurs (900 g)	<i>n</i> -butanol	40 g
Tiges (300 g)		10 g

2. Évaluation de l'activité antioxydante et cardioprotectrice de l'extrait (BEB)

2.1. Effet de l'extrait BEB sur les marqueurs de la cardiotoxicité (ALAT, l'ASAT, CK-MB, LDH)

Les résultats obtenus ont révélé une augmentation significative ($p < 0,01$) de l'activité enzymatique de l'ALAT, de l'ASAT, de la CK-MB et de la LDH chez les rats traités avec le CPA (500 mg/kg) par rapport aux rats témoins (Figure 32, 33). L'administration de l'extrait BEB a atténué l'effet du CPA et a normalisé les valeurs de l'ALT (83.47 %), de l'AST (84.53 %), de la CK-MB (85.40 %) et de la LDH (84.82 %) par rapport au groupe traité avec le CPA seul. Des observations similaires ont été observés chez le groupe traité avec la vitamine E (79.92 %, 82.17 %, 68.68 %, 75.71 %) respectivement (**Figure 31, 32**). En conséquence, nos analyses biochimiques ont démontré que la cardiotoxicité induite par le CPA a été prévenue par de l'extrait BEB et la vitamine E.

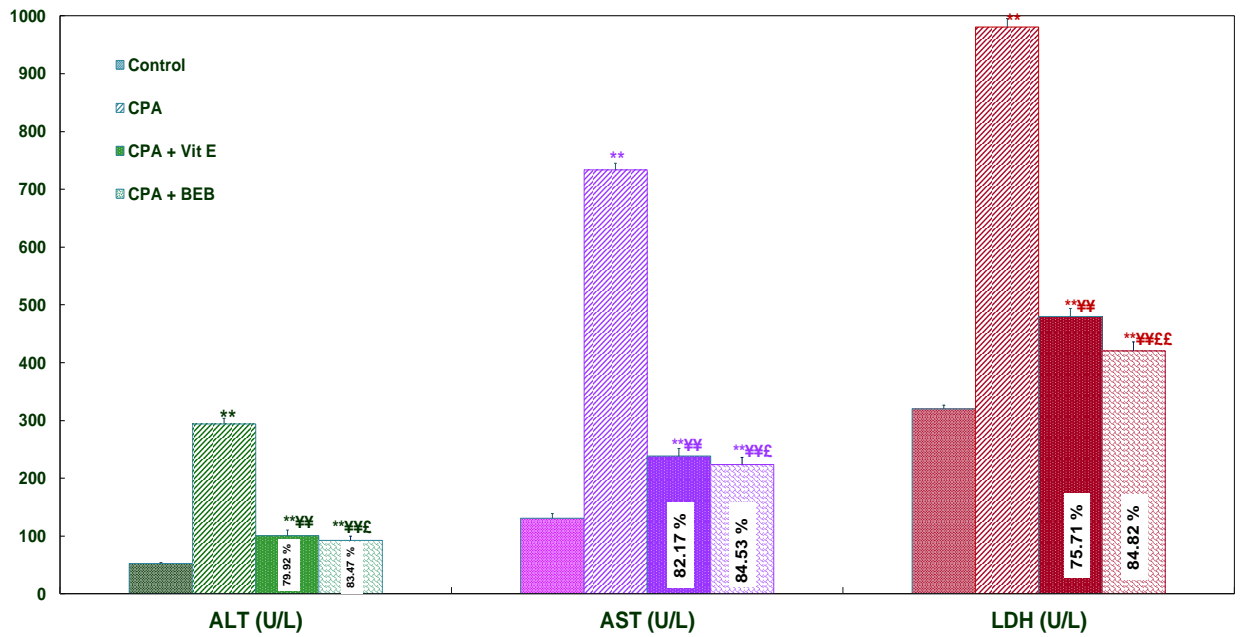


Figure 1 . Effet du BEB (200 mg/Kg) sur les activités de l'ALT, de l'AST et de la LDH . Les valeurs sont exprimées en terme de moyenne \pm écart type (n=5); *:Comparaison des groupes vis-à-vis des témoins; (*p<0.05);(**p<0.01); ¥: Comparaison des groupes vis-à-vis du CPA; (¥p<0.05); (¥¥p<0.01); £:Comparaison des groupes vis-à-vis du groupe BEB; (£p<0.05); (££p<0.01); Les valeurs en pourcentage indiquent la protection .

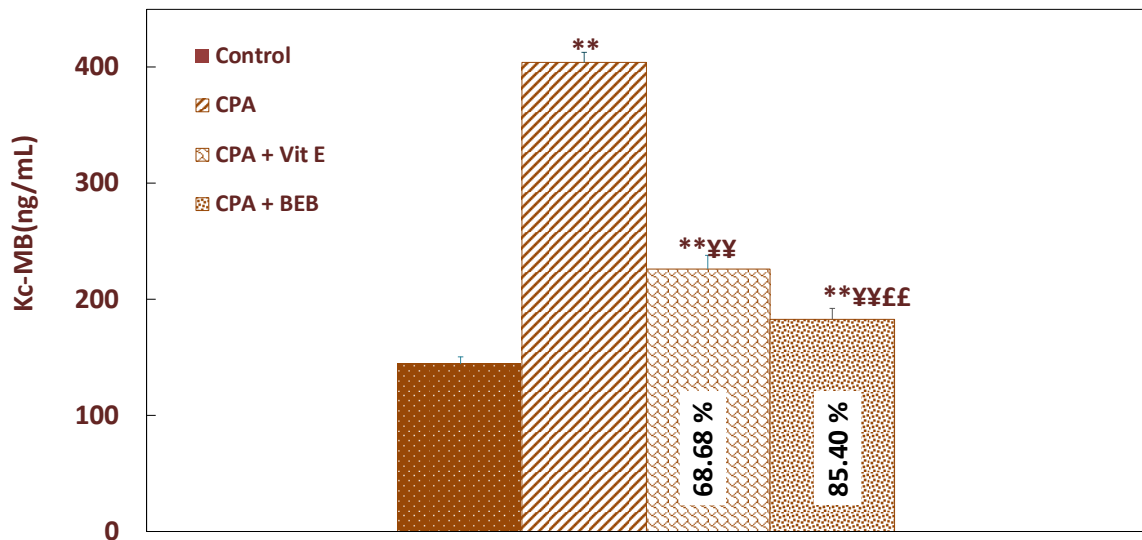


Figure 2. Effet du BEB (200 mg/Kg) sur l'activité de CK-MB . Les valeurs sont exprimées en terme de moyenne \pm écart type (n=5) ;

*: Comparaison des groupes vis-à-vis des témoins; (*p<0.05);(**p<0.01); ¥: Comparaison

des groupes vis-à-vis du CYP; (¥p<0.05); (¥¥p<0.01); £: Comparaison des groupes vis-à-vis du groupe BEB; (£p<0.05); (££p<0.01); Les valeurs en pourcentage indiquent la protection

. 2.2. Effet de l'extrait BEB sur le taux de la Troponine

La figure 33 illustre l'impact de l'extrait BEB sur les variations de la troponine chez les rats traités par le CPA. La troponine a augmenté d'une manière très significative (p<0.01) chez les rats traités par le CPA par rapport au groupe témoin. En revanche, les rats prétraités par l'extrait BEB ont manifesté une diminution significative (85.71 %) de la troponine en comparaison au groupe traité par le CPA uniquement.

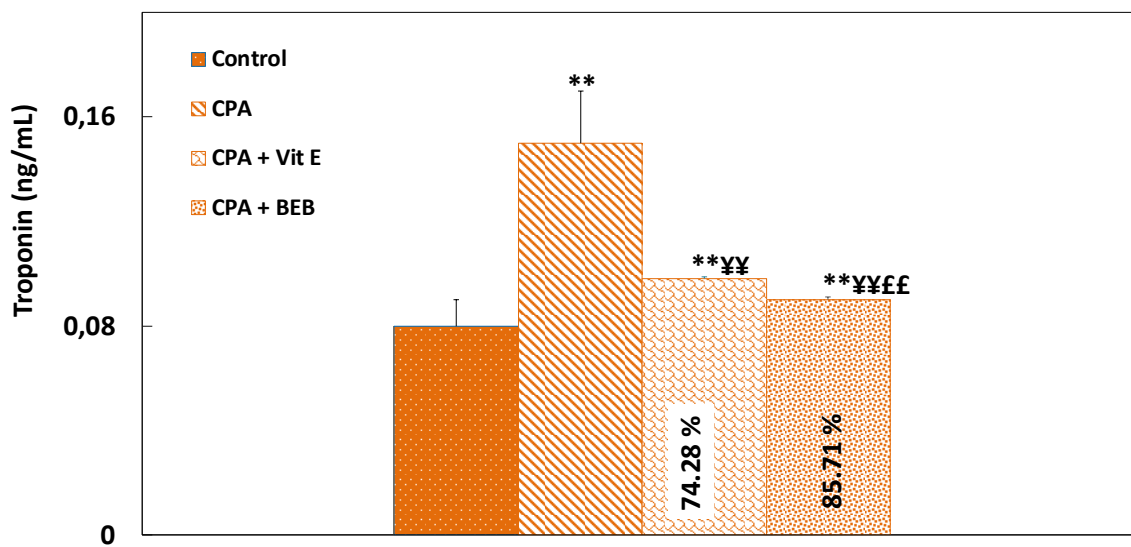


Figure 3. Effet du BEB (200 mg/Kg) sur le taux de la troponine cardiaque des rats traité par le CPA. Les valeurs sont exprimées en terme de moyenne ± écart type (n=5) ; *: Comparaison des groupes vis-à-vis des témoins; (*p<0.05);(**p<0.01); ¥: Comparaison des groupes vis-à-vis du CPA; (¥p<0.05); (¥¥p<0.01); £: Comparaison des groupes vis-à-vis du groupe BEB; (£p<0.05); (££p<0.01); Les valeurs en pourcentage indiquent la protection.

2. 3. Effet de l'extrait BEB sur le statut oxydatif cardiaque

2. 3. 1.Effet de l'extrait BEB sur le taux de l'MDA et du GSH

L'impact du CPA sur la peroxydation des lipides est présenté dans la Figure 34. La peroxydation lipidique se traduit par une augmentation significative du MDA ($p<0.01$) par rapport au groupe témoin. Le traitement des rats par le CPA a également provoqué une déplétion ($p<0.01$) du taux de GSH cardiaque. En revanche, le prétraitement avec l'extrait BEB et la vitamine E a réduit l'oxydation des lipides membranaires des cardiocytes (87.90,59.43 %) respectivement et a restauré le taux du GSH (88.96, 67.61 %) respectivement (Figure 35).

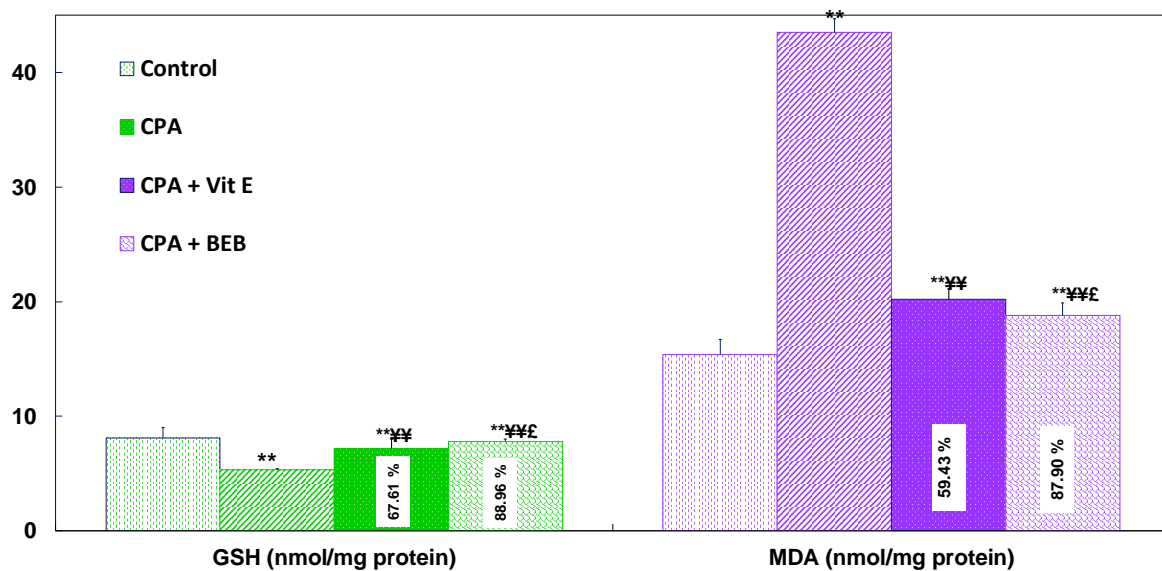


Figure 4. Effet du BEB (200 mg/Kg) sur le taux de l'MDA et GSH cardiaque des rats traités par le CPA. Les valeurs sont exprimées en terme de moyenne \pm écart type (n=5) ; *: Comparaison des groupes vis-à-vis des témoins ; (* $p<0.05$); (** $p<0.01$); ¥: Comparaison des groupes vis-à-vis du CPA; (¥ $p<0.05$); (¥¥ $p<0.01$); £:Comparaison des groupes vis-à-vis du groupe BEB; (£ $p<0.05$); (££ $p<0.01$); Les valeurs en pourcentage indiquent la protection .

2. 3. 2.Effet de l'extrait BEB sur l'activité de la GST, SOD et la CAT

L'activité enzymatique de la GST, la CAT et la SOD au niveau du cœur des rats recevant le CPA (500 mg/kg) a significativement diminuée ($P<0.01$) par rapport aux témoins recevant uniquement la solution physiologique. L'extrait BEB (200 mg/kg) a préservé l'activité de la GST (87.81 %), de la SOD (74.09 %) et celle de la CAT (86.80 %). La vitamine E a permis

également de préserver l'activité de la GST (55.61), la SOD (68.60 %), ainsi que celle de la CAT (69.70 %) (Figure 35).

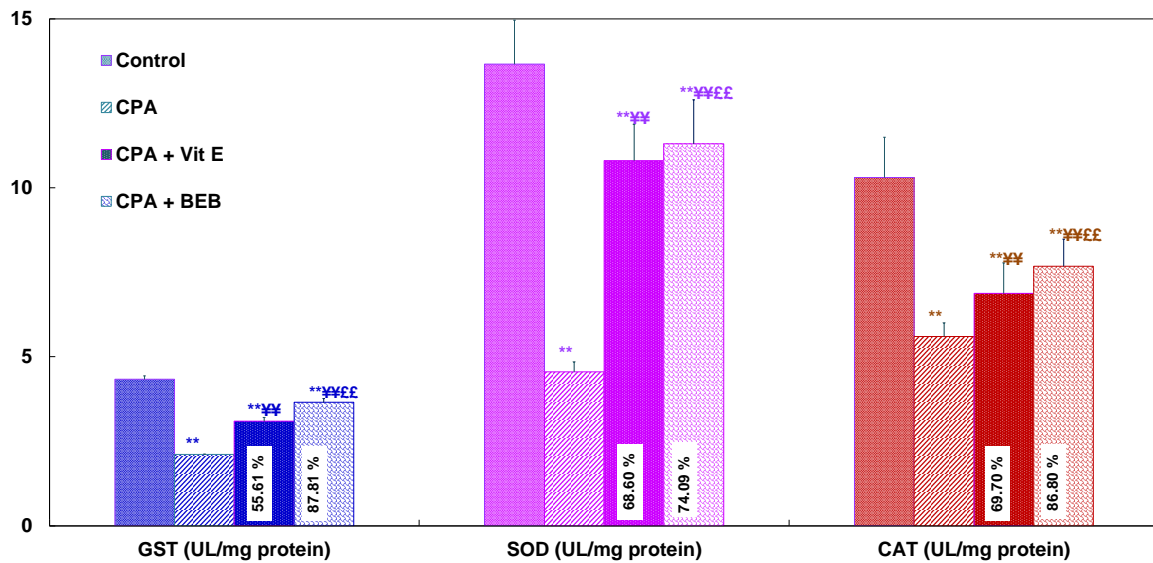


Figure 5. Effet du BEB (200 mg/Kg) sur les activités du GST, SOD et CAT cardiaque des rats traité par le cyclophosphamide. Les valeurs sont exprimées en terme de moyenne \pm écart type (n=5) ; *: Comparaison des groupes vis-à-vis des témoins ; (*p<0.05); (**p<0.01); ¥: Comparaison des groupes vis-à-vis du CPA; (¥p<0.05); (¥¥p<0.01); £: Comparaison des groupes vis-à-vis du groupe BEB; (£p<0.05); (££p<0.01); Les valeurs en pourcentage indiquent la protection

2.4. Examen histopathologique du tissu cardiaque

La figure (36) montre que les photomicrographies du profil histopathologique du cœur des rats traités par le CPA ont manifesté des altérations sévères dans l'histoarchitecture. Des lésions myocardiques se présentent sous forme d'une grande vacuolisation myocardique, une fragmentation, une atrophie des fibres myocardiques perturbées séparés les unes des autres, accompagnés d'une infiltration des cellules inflammatoires et une hémorragie focale. Par contre, les lésions du cœur de rats traités avec l'extrait BEB (200 mg/kg) et la vitamine E (100 mg/kg) étaient moins sévères, les cellules myocardiques montrent une structure myofibrillaire normale, les fibres myocardiques sont bien disposées de manière régulière et associés à une

diminution du degré de myonécrose et une moindre infiltration de cellules inflammatoires(Figure 36)

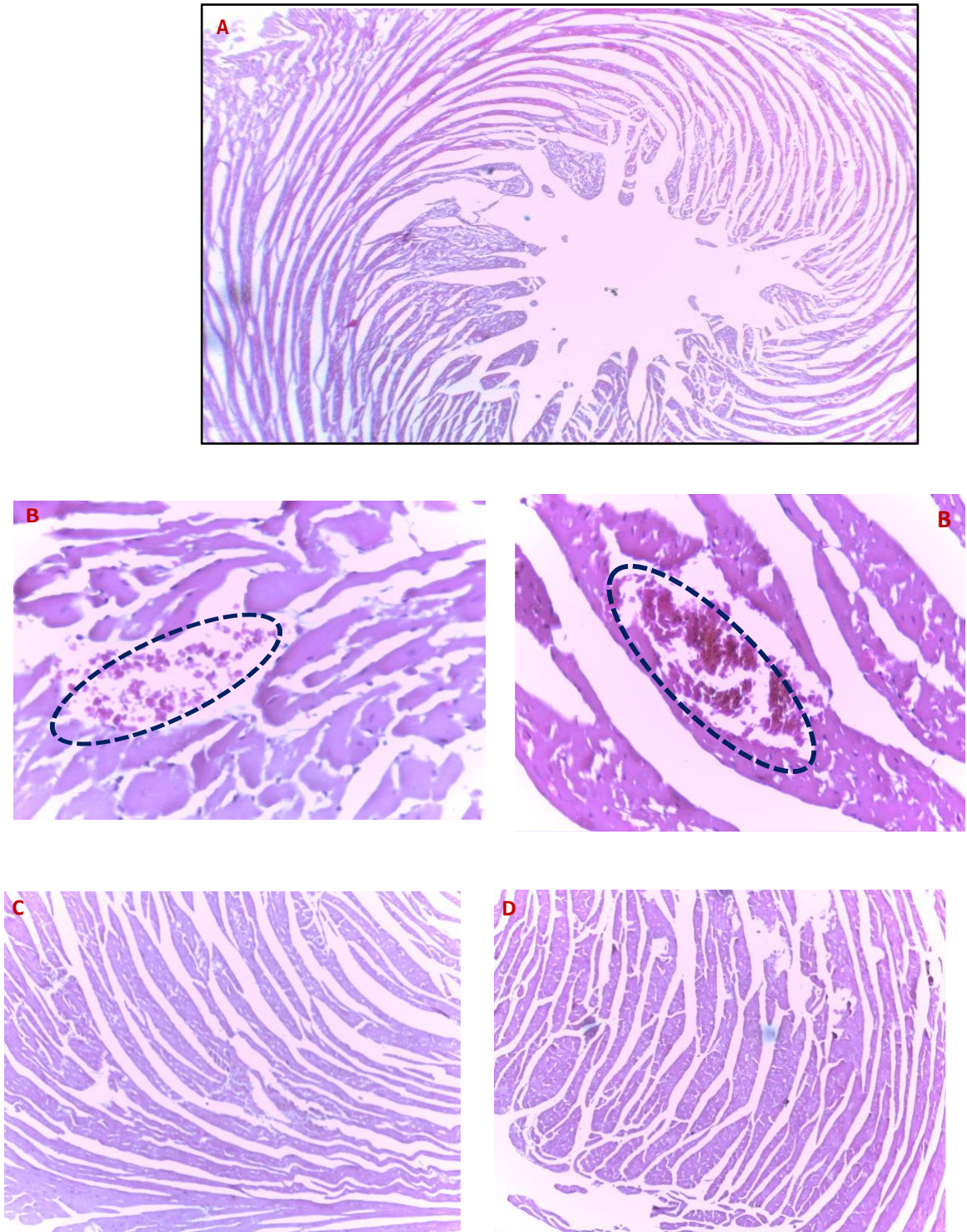


Figure 6.Micrographe de l'examen histopathologique du cœur des rats traités avec le CPA et extrait BEB; (H&E.200 x ;400)

A : Chez le groupe témoin aucun signe de pathologie cardiaque n'a été observé dans l'architecture cardio-myofibrillaire du cœur .

B : le traitement par le CPA a montré Les lésions myocardiques se présentent sous forme d'une grande vacuolisation myocardique, une fragmentation, une atrophie des fibres myocardiques perturbées séparés les unes des autres, accompagnés d'une infiltrations des cellules inflammatoires et une hémorragie focale.

C ;D : Les Groupes traités par CPA + BEB et CPA + ViT-E montrent une amélioration des caractéristiques histopathologiques des cellules myocardiques une structure myofibrillaire normale, les fibres myocardiques bien disposées de manière régulière associés à une diminution du degré de myonécrose et une moindre infiltration de cellules inflammatoires .

IV. Discussion

L'agent antinéoplasique CPA est l'un des médicaments les plus efficaces, avec une large gamme d'efficacité thérapeutique. Il a été utilisé comme médicament immunosuppresseur pour le traitement des troubles auto-immuns et immuno-médiés, ainsi que pour divers traitements contre le cancer. Cependant, en raison de ses multiples toxicités, son utilisation clinique est désormais limitée, en partie en raison de l'induction de la cardiotoxicité par le stress oxydatif dans divers tissus, résultant d'un excès de génération de radicaux oxygénés réactifs (ROS) et des métabolites alkylants tels que la phosphoramide moutarde et l'acroléine. Ce dernier, en se liant de manière covalente aux lipides et aux protéines, entraîne la formation des radicaux libres qui interfèrent avec le système de défense antioxydant du tissu cardiaque. Cette cascade réactive conduit à des lésions cellulaires, notamment par l'oxydation des macromolécules cellulaires et l'épuisement des défenses antioxydantes [133]. Des études épidémiologiques ont montré que les antioxydants et des composés polyphénoliques similaires peuvent prévenir efficacement la cardiotoxicité [87, 90] Dans ce contexte s'inscrit notre travail qui a été consacré à l'étude de l'effet antioxydant et cardioprotecteur de L'extrait n-BuOH *Bupleurum lancifolium* (BEB) vis-à-vis de la cardiotoxicité induite par le CPA.

L'une des nombreuses actions du CPA est l'atteinte directe à l'endothélium myocardique, conduisant à la mort des cellules myocardiques. Des enzymes comme la CK-MB, la LDH, l'ALT, l'AST normalement piégées à l'intérieur des cellules myocardiques, sont libérées dans le flux sanguin en raison des dommages causés à l'endothélium [134]. Ce qui explique, dans notre étude, l'augmentation significative de l'activité des enzymes cardiaques dans le sang (ALAT, ASAT, LDH, CK-MB) ainsi que l'indicateur cTn par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats sont en accord avec les résultats de Elsayed *et al* ; Gelen *et al* [102, 135] . À mesure que les filaments myocardiques épais et fins glissent les uns sur les autres, la cellule devient plus courte et plus grosse dans un mécanisme connu sous le nom de cyclisme en pont croisé. La myosine, dans le filament épais, peut alors se lier à l'actine, tirant les filaments épais le long des filaments fins. Quand la concentration de calcium dans la cellule diminue, la troponine et la tropomyosine recouvrent à nouveau les sites de liaison sur l'actine, provoquant la relaxation de la cellule [135]. Il est bien établi qu'il existe une corrélation entre la cardiotoxicité induite par le CPA et le stress oxydatif, ce dernier étant reconnu comme un élément clé dans le développement des effets secondaires cardiaques sévères. Le mécanisme sous-jacent implique principalement le stress oxydatif. Le métabolite acroléine du CPA génère des radicaux libres, tandis que les taux élevés des ROS induisent

des lésions cellulaires en oxydant les macromolécules cellulaires et en épuisant les défenses antioxydantes en concomitance caractérisée par une augmentation de la peroxydation lipidique et une diminution des défenses antioxydantes, telles que le GSH, le SOD et la CAT [25, 136]. Nos résultats ont révélé une augmentation significative du MDA, le paramètre le plus important dans la détection du stress oxydatif, et une diminution des activités des enzymes antioxydantes GST, de SOD, de CAT et des taux du GSH chez les rats ayant subi un traitement avec le CPA. Les mêmes résultats ont été obtenus par Hassane *in et al* [137]. À l'heure actuelle, les plantes aux propriétés cardioprotectrices suscitent un intérêt croissant en tant que source abondante d'antioxydants. Des études portant sur ces plantes ont mis en évidence leurs capacités antioxydantes, offrant ainsi l'espoir de prévenir les effets indésirables de la cyclophosphamide. Des études épidémiologiques ont montré que les antioxydants et des composés polyphénoliques similaires peuvent prévenir efficacement la cardiomyopathie [91, 108].

Le traitement avec la vitamine E, en tant qu'antioxydant [138] a montré des résultats presque identiques à l'utilisation de l'extrait BEB à des doses de 200 mg/kg, présentant une diminution des niveaux d'activité enzymatique (LDH, AST et ALT, CK-MB) à des niveaux presque physiologiques, donnant ainsi des effets protecteurs, réparateurs ou stabilisateurs de la membrane contre la cardiotoxicité induite par le CPA. L'analyse histopathologique révèle que l'extrait BEB semble protéger l'intégrité structurale des membranes cellulaires cardiaques, conduisant finalement à une diminution significative et à une régularisation de tous les indicateurs de la cardiotoxicité, la LDH, la CK-MB et le cTn I, atténuant l'infiltration inflammatoire des tissus cardiaques, préservant l'activité des enzymes antioxydantes telles la SOD, la CAT et la GST et augmentant les taux GSH. Des études antérieures ont montré que l'extrait BEB renferme des composés qui ont exercé un effet cardioprotecteur antiperoxydant vis-vis les suites néfastes des radicaux libres. Ces effets pourraient être attribués aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des phytoconstituants de cette plante [123, 124]. Parmi ces phytoconstituants, on cite flavonole rutine, qui exerce ses effets protecteurs en neutralisant les ROS, en réduisant la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines, renforçant ainsi la défense antioxydante intracellulaire en inhibant l'apoptose cellulaire via la modulation de la voie de signalisation TGF- β 1-p38 MAPK, et en régulant les kinases MAP impliquées dans le système cardiovasculaire. En plus de la rutine, d'autres travaux ont signalé que le flavonole isorhamnétine a montré protection contre les stress en influençant diverses voies de signalisation intracellulaire. L'isorhamnétine semble interférer avec la voie FAS/FASL, potentiellement en inhibant l'apoptose, tandis qu'elle active la protéine SIRT1,

régulant ainsi le vieillissement et la réponse au stress. Il semble également qu'elle active les voies PI3K/AKT, NO/GC/cGMP/COXs, et JAK2/STAT, ayant des effets hypotensifs. Au niveau cellulaire et moléculaire, l'isorhamnétine inhibe l'apoptose en activant Bcl-2 et en inhibant Bax dans les mitochondries, réduisant ainsi le stress oxydatif [139].

Cet avantage multifactoriel des deux flavonoles ; la rutine et l'isorhamnétine et d'autres molécules non encore dévoilés, offrent à l'extrait BEB un potentiel prometteur dans la protection du cœur contre les effets néfastes du CPA .

Conclusion

Conclusion et perspectives

L'objectif principal de ce travail était la vérification des effets de l'extrait *n*-BuOH de la plante *Bupleurum lancifolium* (BEB) vis-à-vis la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide (CPA). Cette cardiotoxicité s'est manifestée par une élévation significative des biomarqueurs enzymatiques (CK-MB, LDH), des transaminases (ALAT, ASAT), ainsi que de la troponine. De plus, une altération au niveau du statut oxydatif cardiaque s'est révélée par l'augmentation significative de la peroxydation lipidique ainsi qu'une diminution significative du taux de GSH. On note également une diminution significative de l'activité des enzymes : SOD, catalase et la GST. Ces résultats ont été confirmés par des lésions observées au niveau histologique.

Le prétraitement avec l'extrait de *n*-BuOH (200 mg/kg, dix jours) de *B. lancifolium* (BEB) a empêché d'une manière significative les effets nocifs du CPA en préservant la fonction cardiaque ; en limitant la libération des transaminases, les LDH, les CK-MB et en ajustant la troponine. Le prétraitement avec l'extrait BEB a également neutralisé le stress oxydant induit par le CPA et a modulé la nécrose cardiocytaire à un degré comparable à celui de la vitamine E. Cette protection semble être principalement attribuable à la présence des polyphénols et des contenus dans cet extrait.

Pour nos perspectives, on envisage de poursuivre nos investigations à l'échelle moléculaire afin d'identifier la ou les molécules responsables de l'effet cardioprotecteur.

Références bibliographique

- [1] **C. C. Dessalvi, M. Deidda, D. Mele, P. P. Bassareo, . R. Esposito, C. Santoro, . M. Lembo, M. Galderisi et . G. Mercurio**, «Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention,» *Journal of Cardiovascular Medicine*, vol. 19, no 7, pp. 315-323, 2018.
- [2] **S. Kumar, R. K. Gupta et N. Samal**, «yclophosphamide cardiotoxicity,» *The National Medical Journal of India*, vol. 5, no 1, p. 17–19, 1992.
- [3] **I. Taniguchi**, «Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity,» *Internal Medicine*, vol. 44, no 2, pp. 89-90, 2005.
- [4] **S. Dhesi, . M. P. Chu, G. Blevins, . I. Paterson, L. Larratt, G. Y. Oudit et D. H. Kim**, «Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management,» *Journal of investigative medicine high impact case reports*, vol. 1, no 1, p. 2324709613480346, 2013.
- [5] **P. Morandi, P. A. Ruffini, G. M. Benvenuto, R. Raimondi et V. Fossier**, «Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy,» *Bone Marrow Transplantation*, vol. 35, no 4, p. 323–334, 2005.
- [6] **M. Koneru, N. Nalban, B. D. Sahu et R. Sistla**, «Natural products against drug-induced cardiotoxicity,» *Cardioprotective Natural Products: Promises And Hopes*, G. Brahmachari, Ed, p. 121–147, 2017.
- [7] **M. Rafieian-Kopaei**, «Medicinal plants and the human needs,» *Journal of Herbmed Pharmacology*, vol. 1, no 1, pp. 1-2, 2012.
- [8] **A. M. Ayza, R. Balasubramanian et H. . A. Berhe**, «Cardioprotective Effect of Croton macrostachyus Stem Bark Extract and Solvent Fractions on Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Rats,» *Evid Based Complement Alternat Med*, pp. 1-13, 2020.
- [9] **L. Bravo**, «Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. Nutrition Reviews, 56(11), 317-333.,» *Nutrition Reviews*, vol. 56, no 11, pp. 317-333, 1998.
- [10] **R. Gevrenova, N. Denkov et D. Zheleva-Dimitrova**, « HPLC flavonoid profiles of Bupleurum species,» *PHARMACIA*, vol. 61, n° %12, 2014.
- [11] **G. Varricchi, P. Ameri, C. Cadeddu, A. Ghigo, R. Madonna, G. Marone, V. Mercurio, I. Monte, G. Novo, P. Parrella, F. Pirozzi et A. Pecoraro**, «Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective,» *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no 167, 2018.

- [12] **A. Waugh, A. Grant et J. Cosserat, Ross et Wilson.** Anatomie et physiologie normales et pathologiques., Elsevier Health Sciences, 2015.
- [13] **A. Ramé et S. Théron,** Anatomie et physiologie pour les AS et AP, Elsevier Masson, 2015.
- [14] **F. Bessagnet et A. Desmoulière,** «Le cœur,» *Actualités Pharmaceutiques,*, vol. 59 , no 599 , p. 57–61, 2020.
- [15] **S. Silbernagl et A. Despopoulos,** Cœur et circulation ., Flammarion Médecine-Sciences, 2008, p. 188 – 224 .
- [16] **B. Lacour et J.-P. Belon,** Physiologie humaine, Elsevier Masson, 2016.
- [17] **M. Mazevet,** «Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements,» Thèse de doctorat. Université Paris Saclay (COMUE), 2015.
- [18] **D. Dassier,** «anatomie du coeur et des vaisseaux,» *HEGP Paris,* 2009.
- [19] **A. Waugh, A. Grant et J. Cosserat, Ross et Wilson.** Anatomie et physiologie normales et pathologiques, Elsevier Health Sciences, 2023.
- [20] **K. E. Porter et N. A. Turner ,** «Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling,» *Pharmacology & Therapeutics,* vol. 123 , no 2 , p. 255–278, 2009.
- [21] **D. E. L. Wilcken,** «Physiology of the normal heart,» *Medicine,* vol. 38, no 7, p. 336–339, 2010.
- [22] **J. Darthoux,** «Cardiotoxicité des médicaments,» Thèse de doctorat. limoges: université de limoges, 2021.
- [23] **L. Mo-yun, P. Li-Ming et C. Xiao-Ping ,** «Pharmacogenomics indrug-induced cardiotoxicity:Current status and the future,» *Frontiers in cardiovascular medicine,* vol. 9, p. 966261, 2022.
- [24] **Z. Liang, Y. He et X. Hu,** «Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology,» *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 23, no 18 , p. 10617, 2022.
- [25] **A. Adhikari, S. M. B. Asdaq, M. A. Al Hawaj, M. Chakraborty, G. Thapa, N. R. Bhuyan, M. Imran, M. K. Alshammari, M. M. Alshehri, A. A. Harshan, A. Alanazi, B. D. Alhazmi et N. Sreeharsha,** «Anticancer drug-induced cardiotoxicity: insights and pharmacogenetics,» *Pharmaceuticals,* vol. 14, no 10, p. 970, 2021.
- [26] **H. M. Alkuraishy, A. I. Al-Gareeb et H. A. Al-hussaniy,** «Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanism and Protection by Conventional Drugs and Natural Products,» *Int J Clin Oncol Cancer Res,* vol. 2 , no 2 , pp. 31-44, 2017.
- [27] **N. Dempsey , A. Rosenthal , N. Dabas , Y. Kropotova, M. Lippman et N. H. Bishopric,** «Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk

- factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies,» *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 188, pp. 21-36, 2021.
- [28] **P. Mamoshina, B. Rodriguez et A. Bueno-Orovio**, «Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity,» *Cell Reports Medicine*, vol. 2, 2021.
- [29] **A. M. Joshi, . G. S. Prousi, C. Bianco, M. Malla, A. Guha, M. Shah, S.-A. Brown et B. Patel**, «Microtubule Inhibitors and Cardiotoxicity,» *Current oncology reports*, vol. 23, pp. 1-8, 2021.
- [30] **A. Grela-Wojewoda, R. Pacholczak-Madej, A. Adamczyk, M. Korman et M. Püsküllüoğlu**, «Cardiotoxicity Induced by Protein Kinase Inhibitors in Patients with cancer,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, p. 2815, 2022.
- [31] **A. P. Singh, M. S. Glennon, P. Umbarkar, M. Gupte, C. L. Galindo, Q. Zhang, T. Force, J. R. Becker et . H. Lal**, «Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signalling mechanisms and potential rescue strategies,» *Cardiovascular research*, vol. 115, pp. 966-977, 2019.
- [32] **Z. V. Varga, P. Ferdinandy, L. Liudet et P. Pacher**, «Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity,» *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 309, pp. H1453-H1467, 2015.
- [33] **A. Bettaieb**, «Mécanismes d'induction de l'apoptose par le choc thermique et effet protecteur de la thermotolérance induite à 40°C.,» Thèse de doctorat. Université du Québec à Montréal, 2009.
- [34] **P. Angsutararux, S. Luanpitpong et S. Issaragrisil**, «Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of,» *Hindawi Publishing Corporation*, vol. 13, 2015.
- [35] **T. Metin, A. Turk et A. Yalcin**, «T. Metin, A. Turk, et A. Yalcin, « Beta-glucan: A powerful antioxidant to overcome cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats », *Med-Science*, vol. 11, no 3, p. 1431, 2022.
- [36] **M. Giovanelli**, «Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine,» these de doctorat Université de Lorraine, 2015.
- [37] **J. Kim et J. J. Chan**, «Cyclophosphamide in dermatology,» *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 58, p. 5–17, 2016.
- [38] **S. S. Kamel, N. A. Abdel Baky, M. M. Sayed-Ahmed, R. M. Karkeet, A. M. M. Osman et M. A. Fouad**, «Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity.,» *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, vol. 2, no 2, pp. 1-8, 2022.
- [39] **C. Caglayan**, «The effects of naringin on different cyclophosphamide-induced,» *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 26, no 26, p. 26664–26673, 2019.

- [40] **C. M. Stork et S. M. Schreffler**, «Cyclophosphamide,» *Encyclopedia of Toxicology*, vol. 2, p. 1111–1113, 2014.
- [41] **J. Zhang, Q. Tian et S. F. Zhou**, «Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide and Ifosfamide,» *Current Drug Therapy*, vol. 1, pp. 55-84, 2006.
- [42] **M. J. Moore**, «Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide,» *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 20 , no 3, pp. 194-208, 1991.
- [43] **S. M. Yule, L. Price, A. D. J. Pearson et A. V. Boddy**, «Cyclophosphamide and Ifosfamide Metabolites in the Cerebrospinal fluid of children,» *Clinical Cancer Research*, vol. 3, pp. 1985-1992, 1997.
- [44] **T. K. H. Chang, G. F. Weber, C. L. Crespi et D. J. Waxman** , «Differential Activation of Cyclophosphamide and Ifosfamide by Cytochromes P-450 2B and 3A in Human Liver Microsomes,» *CANCER RESEARCH*, vol. 53, pp. 5629-5637, 1993.
- [45] **S. Steinbrecht, J. Kiebist, R. König, M. Thiessen, K. Schmidtke, S. Kammerer, J. Küpper et K. Scheibner**, «Synthesis of cyclophosphamide metabolites by a peroxygenase from *Marasmius rotula* for toxicological studies on human cancer cells,» *AMB Expr*, vol. 10, p. 1_13, 2020.
- [46] **M. E. De Jonge, . R. A. A. Mathôt, S. M. Van Dam, J. H. Beijnen et S. Rodenhuis**, «Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin,» *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 50, no 3, pp. 251-255, 2002.
- [47] **L. Marotel**, «L'histoire des gaz moutarde, de la substance toxique à la substance thérapeutique: exemple du cyclophosphamide,» Thèse de doctorat. Université de Lorraine., 2020.
- [48] **A. Emadi, R. J. Jones et R. A. Brodsky**, «Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary,» *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 6 , no 11, p. 638–647, 2009.
- [49] **H. Dirven, B. v. Ommen et P. van Bladeren**, «Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione,» *Cancer research*, vol. 54, no 23, pp. 6215-6220., 1994.
- [50] **C. Lindley, G. Hamilton, J. S. Mccune, S. Faucette, S. S. Shord, R. L. Hawke, . H. Wang, D. Gilbert, S. Jolley, . B. Yan et E. L. Lecluyse**, «The effect of cyclophosphamide with and without dexamethasone on cytochrome P450 3A4 and 2B6 in human hepatocytes,» *Drug metabolism and disposition*, vol. 30, no 7, pp. 814-822, 2002.
- [51] **W. Ma, S. Wei, B. Zhang Et . W. Li**, «Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity,» *Frontiers in cell and developmental biology*, vol. 8, p. 434, 2020.
- [52] **A. Korkmaz, T. Topal Et S. Oter**, «Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and

- nitrogen species as well as PARP activation,» *Cell biology and toxicology*, vol. 23, pp. 303-312, 2007.
- [53] **L. Wang, . Y. Sun, M. Asahi et K. Otsu**, «Acrolein, an Environmental Toxin, Induces Cardiomyocyte Apoptosis via Elevated Intracellular Calcium and Free Radicals,» *Cell biochemistry and biophysics*, vol. 61, pp. 131-136, 2011.
- [54] **A. Favier**, «Le stress oxydant,» *L'actualité chimique*, vol. 108, no 10, pp. 863-832, 2003.
- [55] **E. Yilmaz, R. Melekoglu, O. Ciftci, S. Eraslan, A. Cetin et N. Basak**, «The therapeutic effects of curcumin and capsaicin against cyclophosphamide side effects on the uterus in rats.,» *Acta chirurgica brasileira.*, vol. 33, pp. 499-507, 2018.
- [56] **S. C. Shabalala, R. Johnson, A. K. Basson, K. Ziqubu, N. Hlengwa, S. X. H. Mthembu, S. E. Mabhida, S. E. Mazibuko-Mbeje, S. Hanser, I. Cirilli, L. Tiano et P. V. Dlodla**, «Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants,» *Antioxidants*, vol. 11, p. 2071, 2022.
- [57] **S. Servais**, «Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : Effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3,» Thèse de doctorat. Université Claude Bernard-Lyon I., 2004.
- [58] **M. Valko, . D. Leibfritz, J. Moncol , M. T. Cronin, M. Mazur et J. Telser**, «Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,» *The international journal of biochemistry & cell biology*, vol. 39, no 1, pp. 44-84, 2007.
- [59] **T. Maeshima, . K. Honda, M. Chikazawa, T. Shibata, Y. Kawai, M. Akagawa et K. Uchida**, «Quantitative analysis of acrolein-specific adducts generated during lipid peroxidation—modification of proteins in vitro: Identification of N τ -(3-propanal) histidine as the major adduct,» *Chemical Research in Toxicology*, vol. 25, pp. 1384-1392, 2012.
- [60] **J. G. Omole , O. A. Ayoka, Q. . K. Alabi, M. . A. Adefisayo, M. . A. Asafa , B. O. Olubunmi et B. A. Fadeyi ,** «Protective Effect of Kolaviron on Cyclophosphamide-Induced Cardiac Toxicity in Rats,» *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, vol. 23, pp. 1-11, 2018.
- [61] **J. D. Adams Jr et . L. K. Klaidman**, «Acrolein-induced oxygen radical formation.,» *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 15, pp. 187-193, 1993.
- [62] **D. J. Conklin, . P. Haberzettl, G. Jagatheesan, S. Baba, . M. L. Merchant, R. A. Prough, J. D. Williams, . S. D. Prabhu et . A. Bhatnagar**, «Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice,» *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 285, no 2, pp. 136-148, 2015.

- [63] **A. Stankiewicz, E. Skrzydlewska et M. Makiela**, «Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats,» *Drug metabolism and drug interactions*, vol. 19, no 2, pp. 67-82, 2002.
- [64] **M. Kohlhaas, A. G. Nickel et C. Maack**, «Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart.,» *The Journal of physiology*, vol. 595, no 12, pp. 3753-3763, 2017.
- [65] **M. L. Crouch, G. Knowels, R. Stuppard, N. G. Ericson, J. H. Bielas, D. J. Marcinek et K. L. Syrjala**, «Cyclophosphamide leads to persistent deficits in physical performance and in vivo mitochondria function in a mouse model of chemotherapy late effects,» *PloS one*, vol. 12, no 7, p. e0181086., 2017.
- [66] **C. Migdal et M. Serres**, «Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant,» *médecine/sciences*, vol. 27, no 4, pp. 405-412, 2011.
- [67] **S. Fogli, P. Nieri et M. C. Breschi**, «The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage,» *The FASEB Journal*, vol. 18, no 6, pp. 664-675, 2004.
- [68] **J. L. Beaudoux , J. Delattre, P. Therond, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand et J. Peynet**, «Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose,» *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, vol. 21, no 13, pp. 144-150., 2006.
- [69] **D. S. El-Agamy, M. A. Elkablawy et H. M. Abo-Haded**, «Modulation of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity by methyl palmitate,» *Cancer chemotherapy and pharmacology*, vol. 79, pp. 399-409, 2017.
- [70] **G. Santulli, . W. Xie, . S. R. Reiken et A. R. Marks**, «Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no 36, pp. 11389-11394., 2015.
- [71] **D. N. Tripathi et . G. B. Jena**, «Effect of melatonin on the expression of Nrf2 and NF- κ B during cyclophosphamide-induced urinary bladder injury in rat,» *Journal of pineal research*, vol. 48, no 4, pp. 324-331, 2010.
- [72] **J. Bremer**, «Carnitine--metabolism and functions,» *Physiological reviews*, vol. 63, no 4, pp. 1420-1480., 1983.
- [73] **Y. Cao, X. Wang, S. Li, H. Wang, L. Yu et P. Wang**, «The effects of l-carnitine against cyclophosphamide-induced injuries in mouse testis.,» *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, vol. 120, no 2, pp. 152-158., 2017.
- [74] **M. M. Sayed-Ahmed, M. L. Aldelemy , O. A. Al-Shabanah, M. M. Hafez, K. A. Al-Hosain, N. O. Al-Harbi, S. D. Al-Sharary et M. M. Al-Harbi**, «Inhibition of gene expression of carnitine palmitoyltransferase I and heart fatty acid binding protein in cyclophosphamide and ifosfamide-induced acute cardiotoxic rat models.,» *Cardiovascular Toxicology*, vol. 14, pp. 232-242, 2014.

- [75] **L. Liaudet**, «Biologie oxydative et implications cliniques du peroxy-nitrite.» *Revue médicale suisse*, no 137, pp. 2840-2843, 2007.
- [76] **H. U. Simon, A. Haj-Yehia et F. Levi-Schaffer**, «Francesca. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction.» *Apoptosis*, vol. 5, pp. 415-418, 2000.
- [77] **S. J. Korsmeyer, M. C. Wei, M. Saito, S. Weiler, K. J. Oh Et P. H. Schlesinger**, «Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c.» *Cell Death & Differentiation*, vol. 7, no 12, pp. 1166-1173, 2000.
- [78] **A. Moghe, S. Ghare, B. Lamoreau, M. Mohammad, S. Barve, C. McClain et S. Joshi-Barve**, «Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease.» *Toxicological Sciences*, vol. 143, no 2, pp. 242-255, 2015.
- [79] **L. Sun, C. Luo, J. Long, D. Wei et J. Liu**, «Acrolein is a mitochondrial toxin: effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria.» *Mitochondrion*, vol. 6, no 3, pp. 136-142, 2006.
- [80] **A. Iqbal, M. K. Iqbal, S. Sharma, M. A. Ansari, A. K. Najmi, S. M. Ali, J. Ali et S. E. Haque**, «Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision.» *Life sciences*, vol. 218, pp. 112-131, 2019.
- [81] **U. C. S. Yadav et K. V. Ramana**, «Regulation of NF- κ B-induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes.» *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 1–11, 2013.
- [82] **O. m. d. I. Santé**, *Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*, Organisation mondiale de la Santé, 2013.
- [83] **L. Mandrich, A. V. Esposito, S. Costa et E. Caputo**, *Chemical Composition, Functional and Anticancer Properties of Carrot.*, vol. 28, 2023, p. 7161.
- [84] **Y. Lixin, H. Huyin et P. Shengji**, «Medicinal plants and their conservation in china with reference to the Chinese Himalayan region.» vol. 5, n 2, pp. 273-290, 2009.
- [85] **R. A. Street, J. Sidana et G. Prinsloo**, «Cichorium intybus: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology.» *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, 2013.
- [86] **O. Laccourreye, A. Werner et L. Laccourreye**, «Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology.» *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, vol. 134, no 2, pp. 95-99, 2017.
- [87] **M. Chakraborty, A. Bhattacharjee et J. V. Kamath**, «Cardioprotective effect of curcumin and piperine combination against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity.» *Indian journal of pharmacology*, vol. 49, no 1, pp. 65-70, 2017.

- [88] **K. U. Bindseil, . J. Jakupovic, D. Wolf, J. Lavayre, D. Van Der Pyl et . J. Leboul,** «Pure compound libraries; a new perspective for natural product based drug discovery,» *Drug Discovery Today*, vol. 6, no 16, pp. 840-847, 2001.
- [89] **F. E. Koehn et G. T. Carter,** «The evolving role of natural products in drug discovery.,» *Nature reviews Drug discovery*, vol. 4, no 13, pp. 206-220, 2005.
- [90] **Z. Rasines-Perea et P. L. Teissedre,** «Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes,» *Molecules*, vol. 22, no 1, p. 68, 2017.
- [91] **R. A. Syahputra, . U. Harahap, A. Dalimunthe, M. Pandapotan Nasution et D. Satria,** «The role of flavonoids as a cardioprotective strategy against doxorubicin-induced cardiotoxicity,» *Molecules*, vol. 27, no 4, p. 1320, 2022.
- [92] **C. Liu et Y. Huang,** «Chinese herbal medicine on cardiovascular diseases and the mechanisms of action,» *Frontiers in pharmacology*, vol. 7, p. 230817, 2016.
- [93] **S. M. A. Shah, M. Akram, M. Riaz, N. Munir et G. Rasool,** «Cardioprotective potential of plant-derived molecules: a scientific and medicinal approach,» *Dose-response*, vol. 17, no 2, p. 1559325819852243, 2019.
- [94] **F. C. F. De Luna, . W. A. S. Ferreira, S. M. M. Casseb et E. H. Correa De Oliveira,** «Anticancer Potential of Flavonoids : An Overview with an,» *Pharmaceuticals*, vol. 16, no 9, p. 1229, 2023.
- [95] **S. Xu, B. Wu, B. Zhong, L. Lin, Y. Ding, . X. Jin , . Z. Hua, M. Lin, . H. Wu et D. Xu,** «Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2) /System xc- /glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis,» *Bioengineered*, vol. 12, n° %12, pp. 10924-10934, 2021.
- [96] **Y. Li, B. He, C. Zhang, C. Zeng , T. Xia et Y. He,** «Naringenin attenuates isoprenaline-induced cardiac hypertrophy by suppressing oxidative stress through the AMPK/NOX2/MAPK signaling pathway,» *Nutrients*, vol. 15, no 6, p. 1340, 2023.
- [97] **Q. Yan, Y. Li, J. Yan, . Y. Zhao, Y. Liu et . S. Liu,** « Luteolin improves heart preservation through inhibiting hypoxia-dependent L-type calcium channels in cardiomyocytes ,» *Experimental and therapeutic medicine*, vol. 17, no 3, pp. 2161-2171, 2019.
- [98] **I.-C. Wang, J.-H. Lin,, W.-S. Lee, . C.-H. Liu, . T.-Y. Lin et K.-T. Yang ,** «Baicalein and luteolin inhibit ischemia/reperfusion-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes,» *International Journal of Cardiology*, vol. 375, pp. 74-86, 2023.
- [99] **T. Shilu Deepa, N. K. JHA, S. K. JHA, B. Sadek et S. OjhA,** «Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin,» *Nutrients*, vol. 15, no 2, p. 385, 2023.
- [100] **S. A. Bhat, S. K. Hasan, . Z. A. Parray, . I. S. Zaheenul, . A. Shabnam, . A. Ayesha, . S. Khan, . A. Fatima, . M. Mahboubbeh, . I. Asimul, M. Zarrin et K. Syed Naqui ,**

- «Potential antiviral activities of chrysin against hepatitis B virus,» *Gut Pathogens*, vol. 15, no 1, p. 11, 2023.
- [101] **P. Pandey, F. Khan, H. A. Qari et M. Oves**, «Rutin (Bioflavonoid) as cell signaling pathway modulator: Prospects in treatment and chemoprevention,» *Pharmaceuticals*, vol. 14, no 11, p. 1069, 2021.
- [102] **V. Gelen, E. Şengül, S. Gedikli, C. Gur, A. Kara, F. Çeleb, A. Çınar et S. Özkanlar**, «The effects of quercetin on cyclophosphamide-induced Cardiotoxicity in Rats,» 2021.
- [103] **N. Miękus, . A. Iqbal, . K. Marszałek, C. Puchalski et A. Swiergiel**, «Green chemistry extractions of carotenoids from *Daucus carota* L.—Supercritical carbon dioxide and enzyme-assisted methods,» *Molecules*, vol. 24, no 23, p. 4339, 2019.
- [104] **P. Seridou, S. Monogyiou, E. Syranidou et N. Kalogerakis**, «Capacity of nerium oleander to phytoremediate sb-contaminated soils assisted by organic acids and oxygen nanobubbles,» *Plants*, vol. 12, no 1, p. 91, 2022.
- [105] **A. M. Khan, A. Mobli, J. A. Werth et B. S. Chauhan**, «Germination and seed persistence of *Amaranthus retroflexus* and *Amaranthus viridis*: Two emerging weeds in Australian cotton and other summer crops,» *PLoS One*, vol. 17, no 12, p. e0263798, 2022.
- [106] **G. Baliutyte, R. Baniene, S. Trumbeckaite, V. Borutaite et A. Toleikis**, «Effects of Ginkgo biloba extract on heart and liver mitochondrial functions: mechanism (s) of action.,» *Journal of bioenergetics and biomembranes*,, vol. 42, pp. 165-172, 2010.
- [107] **S. Dwivedi Et D. Chopra**, «Revisiting Terminalia arjuna—an ancient cardiovascular drug,» *Journal of traditional and complementary medicine*, vol. 4, n° %14, pp. 224-231, 2014.
- [108] **J. Ren, L. Fu, S. H. Nile, J. Zhang et G. Kai** , «Salvia miltiorrhiza in treating cardiovascular diseases: a review on its pharmacological and clinical applications,» *Frontiers in pharmacology*, vol. 10, p. 463061, 2019.
- [109] **G. Sun, X. Li, . J. Wei, T. Zhang, . B. . Li, . M. Chen, Y. Wang, K. Chen et . Y. Li**, «Pharmacodynamic substances in *Salvia miltiorrhiza* for prevention and treatment of hyperlipidemia and coronary heart disease based on lipidomics technology and network pharmacology analysis,» *Biomedicine & Pharmacotherapy*, no 141, p. 111846, 2021.
- [110] **P. R. Rao, V. K. Kumar, . R. K. Viswanath et G. V. Subbaraju**, «Cardioprotective activity of alcoholic extract of *Tinospora cordifolia* in ischemia-reperfusion induced myocardial infarction in rats,» *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 28, no 12, pp. 2319-2322, 2005.
- [111] **R. A. Khan, M. R. Khan Et S. Sahreen**, «Protective effects of *Sonchus asper* against KBrO₃ induced lipid peroxidation in rats,» *Lipids in health and Disease*, vol. 11, pp. 1-8, 2012.

- [112] **G. X. De Paula Filho, T. F. Barreira Et H. M. Pinheiro-Sant'ana**, «Chemical composition and nutritional value of three *Sonchus* species.,» *International Journal of Food Science*, vol. 2022, 2022.
- [113] **A. Epure, . A. E. Pârvu, L. Vlase, D. Benedec, D. Hanganu, M. Gheldiu, V. A. Toma et I. Oniga**, «Phytochemical profile, antioxidant, cardioprotective and nephroprotective activity of romanian chicory extract,» *Plants*, vol. 10, no 1, p. 64, 2020.
- [114] **M. Sharma, A. Afaque, S. Dwivedi, Z. S. Jairajpuri, Y. Shamsi, M. F. Khan, M. I. Khan et . A. Danish**, «attenuates streptozotocin induced diabetic cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response in rats,» *Interdisciplinary toxicology*, vol. 12, no 3, pp. 111-119, 2019.
- [115] **M. K. Bunaimr, Y. Kamisah, M. N. Mohd Mustazil, J. S. Fadhlullah Zuhair, A. H. Juliana Et N. Muhammad**, «prevents hypertension and protects the heart in chronic nitric oxide deficiency rat model,» *Frontiers in pharmacology*, vol. 12, p. 742562, 2021.
- [116] **Z. A. Tykheev, . O. A. Anenkhnov, . S. V. Zhigzhitzhapova, V. V. Taraskin, L. D. Radnaeva et F. Zhang**, «Do Compositions of Lipid Fraction Correspond to Species Differentiation in *Bupleurum L.*(Apiaceae),» *Plants*, vol. 9, no 11, p. 1407, 2020.
- [117] **M. Li, M. Li, L. Wang, M. Li et J. Wei**, «Apiaceae medicinal plants in China: A review of traditional uses, phytochemistry, bolting and flowering (BF), and BF control methods,» *Molecules*, vol. 28, no 11, p. 4384, 2023.
- [118] **M. D. Nešić, I. L. Raca et N. S. Radulović**, «Essential-oil composition of plant species of the genus *Bupleurum*,» *Facta universitatis-series: Physics, Chemistry and Technology*, vol. 21, no 1, pp. 1-26, 2023.
- [119] **S. Snogerup et B. Snogerup**, «*Bupleurum L.*(Umbelliferae) in Europe—1. The annuals, B. sect. *Bupleurum* and sect. *Aristata*,» *Willdenowia*, vol. 31, pp. 205-308, 2001.
- [120] **M. Zohary**, «*Flora Palaestina/2. Platanaceae to umbelliferae.*,» *Flora Palaestina*, 1972.
- [121] **S. Mifsud**, « *Bupleurum lancifolium* - datasheet created on Dec-2007,» 2022. [En ligne]. Available: https://www.maltawildplants.com/APIA/Bupleurum_lancifolium.php. [Accès le 26 mai 2024].
- [122] **A. Achouri, S. Derbré, K. Medjroubi, H. Laouer, D. Séraphin Et S. Akkal**, «Two new triterpenoid saponins from the leaves of *Bupleurum lancifolium* (Apiaceae),» *Natural Product Research*, vol. 31, no 19, pp. 2286-2293, 2017.
- [123] **N. Jaradat, . M. Al-Masri, . F. Al-Rimawi, M. M. Saboba, F. Hussein, A. Aker, D. Qasem et S. Hejazi**, «Investigating the impacts of various solvents fractions of

- Bupleurum lancifolium on the antimicrobial and antioxidant potentials,» *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 2017.
- [124] **A. Shafaghat**, «Antioxidant, antimicrobial activities and fatty acid components of leaf and seed of Bupleurum lancifolium Hornem,» *J Med Plants Res*, vol. 5, pp. 3758-3762, 2011.
- [125] **B. F. Juan**, «plantnet,» 21 juillet 2023. [En ligne]. Available: <https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/observations/1013452274>. [Accès le 7 Juin 2024].
- [126] **Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN) et Office Français de la Biodiversité (OFB)**, «Inventaire national du patrimoine naturel (INPN),» [En ligne]. Available: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87065/tab/taxo. [Accès le 27 mai 2024].
- [127] **H. Ohkawa, N. Ohishi et K. Yagi**, «Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction,» *Analytical biochemistry*, vol. 95, no2, pp. 351-358, 1979.
- [128] **G. L. Ellman**, «Tissue sulfhydryl groups,» *Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 82, no 1, pp. 70-77, 1959.
- [129] **L. Flohé et F. ötting**, «Superoxide dismutase assays. In : Methods in enzymology,» *Academic press*, pp. 93-104, 1984.
- [130] **B. Chance et A. Maehly**, «Assay catalase and peroxidase,» *Methods in Enzymology*, pp. 764-775, 1955.
- [131] **W. H. Habig, M. J. Pabst et W. B. Jakoby**, «Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation,» *Journal of biological Chemistry*, vol. 249, no 22, pp. 7130-7139, 1974.
- [132] **A. Achouri Èp Toufouti Et S. Akkal**, Contribution à l'étude phytochimique et biologique de l'espèce Bupleurum lancifolium Hornem, Université Frères Mentouri-Constantine 1, 2018.
- [133] **M. Ahlmann et G. Hempel**, «The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy,» *Cancer chemotherapy and pharmacology*, vol. 78, pp. 661-671, 2016.
- [134] **A. V. Swamy, U. M. Patel, B. C. Koti, P. C. Gadad, N. L. Patel et A. H. M. Thippeswamy**, «Cardioprotective effect of Saraca indica against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats: a biochemical, electrocardiographic and histopathological study,» *Indian journal of pharmacology*, vol. 45, no 1, pp. 44-48, 2013.
- [135] **F. F. Elsayed, W. M. Elshenawy, . E. M. Khalifa, M. R. Rizq et R. R. Abdelaziz**, «Ameliorative effect of flavocoxid on cyclophosphamide-induced cardio and

neurotoxicity via targeting the GM-CSF/NF- κ B signaling pathway,» *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 29, no 46, pp. 69635-69651, 2022.

- [136] **H. A. Alhaithloul, M. F. Alotaibi, M. Bin-Jumah, H. Elgebalya et A. M. Mahmoud**, «*Olea europaea* leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney,» *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 111, pp. 676-685, 2019.
- [137] **E. H. Hassanein, O. A. Abd El-Ghafar, M. A. Ahmed, A. M. Sayed, W. M. Gad-Elrab, J. S. Ajarem, A. A. Allam et A. M. Mahmoud**, «Edaravone and acetovanillone upregulate Nrf2 and PI3K/Akt/mTOR signaling and prevent cyclophosphamide cardiotoxicity in rats,» *Drug Design, Development and Therapy*, pp. 5275-5288, 2020.
- [138] **A. A. Attia, J. M. Sorour, N. A. Mohamed, T. T. Mansour, R. A. Al-Eisa et N. S. El-Shenawy**, «Biochemical, histological, and ultrastructural studies of the protective role of vitamin E on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in male rats,» *Biomedicines*, vol. 11, no 2, p. 390, 2023.
- [139] **Y. Wang, Y. Zhang, B. Sun, Q. Tong et L. Ren**, «Rutin protects against pirarubicin-induced cardiotoxicity through TGF- β 1-p38 MAPK signaling pathway,» *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, 2017.

Abstract

Cyclophosphamide (CPA), an anticarcinogenic agent widely used in chemotherapy, causes fatal cardiomyopathy with acute cardiotoxicity. The aim of this study was to investigate the cardio-protective action of *n*-BuOH extract of *Bupleurum lancifolium* against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. The model of cardiotoxicity was established by administration of single dose of CPA (500 mg/kg). Results showed that cyclophosphamide-induced cardiotoxicity which manifested as an increase in biomarker enzymes (CKMB, LDH, ALT, AST, and troponin), enhancement of the MDA levels, a decrease of the GSH level and the activities of SOD, GSH, CAT, and GST in heart tissue. Histopathological study confirmed the presence of necrosis, degenerated cells of the deformed heart muscle and cardiac myofibrille. Interestingly, pretreatment with *n*-BuOH extract (200 mg/kg, ten days) of *B. lancifolium* significantly prevented these deleterious effects of cyclophosphamide. The cardioprotective effect could be attributed to the antioxidant activity of linked to the constituents of *B. lancifolium* extract. However, this requires further in-depth understanding.

Keywords: Cyclophosphamide, Cardioprotective, Cardiac biomarkers, *Bupleurum lancifolium*, Oxidative Stress.

RESUME

Le cyclophosphamide (CPA), un agent anticancérigène largement utilisé en chimiothérapie, provoque une cardiomyopathie mortelle avec cardiotoxicité aiguë. L'objectif de cette étude était l'étude l'action cardio-protectrice de l'extrait *n*-BuOH de *Bupleurum lancifolium* vis-à-vis la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide. Ce modèle de cardiotoxicité a été réalisé via l'administration d'une dose unique de CPA (500 mg/kg). Les résultats obtenus ont montré que la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide se manifestent par une augmentation des biomarqueurs cardiaques (CKMB, LDH, ALT, AST et troponine), une augmentation des taux du MDA, une diminution du taux du GSH et la réduction des activités de SOD, GSH, CAT et GST dans le tissu cardiaque. L'étude histopathologique a confirmé la présence d'une nécrose, de cellules dégénérées du muscle cardiaque déformé et de la myofibrille cardiaque. Le prétraitement avec l'extrait de *n*-BuOH (200 mg/kg, dix jours) de *B. lancifolium* a empêché d'une manière significative les effets nocifs du cyclophosphamide. L'effet cardioprotecteur pourrait être attribué à l'activité antioxydante liée aux constituant de l'extrait *B. lancifolium*. Toutefois, cela nécessite une compréhension plus approfondie.

Mots clés : Cyclophosphamide, Cardioprotecteur, Biomarqueurs cardiaques, *Bupleurum lancifolium*, Stress oxydatif.

الملخص

يستعمل السيكلوفوسفاميد (CPA) المضاد للسرطان على نطاق واسع في العلاج الكيميائي، غير أنه يكون سببا في اسحداث سمية قلبية مميتة. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الأثر الوقائي للمستخلص البيتانولي للنبتة *Bupleurum lancifolium* تجاه السمية القلبية المستحدثة بالسيكلوفوسفاميد لدى الجرذان بجرعة مفردة 500 مغ/كغ من السيكلوفوسفاميد. تشير نتائج هذه الدراسة أن سمية السيكلوفوسفاميد يعكسها ارتفاع مؤشرات سمية القلب (LDH، CKMB، ALT، AST، والتروبونين) والذي تجلى في زيادة العلامات الحيوية (LDH، ALT، AST، والتروبونين)، واختلال مؤشرات مضادات الأكسدة (ارتفاع مستوياتMDA، انخفاض مستوىGSH، تراجع في نشاطات الأنزيمات GST، SOD، CAT). كما أنّ الدراسات النسيجية تؤكد ظهور نخر وخلوي وتشوه بخلايا العضلة القلبية. من المثير للاهتمام أن المستخلص البيتانولي (BEB) (200 مغ/كغ لمدة عشرة أيام) قد أبدى فعلا وقائيا وذلك بصيانة العضلة القلبية ونظامه المضاد للأكسدة وتراجع مؤشرات السمية. ترجح هذه الدراسة أن الفعل الوقائي للمستخلص قد يكون مرده نشاطه المضاد للأكسدة. ومع ذلك تحتاج هذه الدراسة إلى مزيد من الفهم لآلياتها.

الكلمات الدالة : مؤشرات النشاط القلبي، *Bupleurum lancifolium*، الإجهاد التأكسدي، Cyclophosphamide.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : BENTOUBAL Imen
KALI Amira

Effets cardioprotecteurs de l'extrait de *Bupleurum sp* contre les dommages oxydatifs induits par le cyclophosphamide chez les rats

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

Le cyclophosphamide (CPA), un agent anticancérigène largement utilisé en chimiothérapie, provoque une cardiomyopathie mortelle avec cardiotoxicité aiguë. L'objectif de cette étude était l'étude l'action cardioprotectrice de l'extrait *n*-BuOH de *Bupleurum lancifolium* vis-à-vis la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide. Ce modèle de cardiotoxicité a été réalisé via l'administration d'une dose unique de CPA (500 mg/kg). Les résultats obtenus ont montré que la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide se manifestent par une augmentation des biomarqueurs cardiaques (CKMB, LDH, ALT, AST et troponine), une augmentation des taux du MDA, une diminution du taux du GSH et la réduction des activités de SOD, GSH, CAT et GST dans le tissu cardiaque. L'étude histopathologique a confirmé la présence d'une nécrose, de cellules dégénérées du muscle cardiaque déformé et de la myobrille cardiaque. Le prétraitement avec l'extrait de *n*-BuOH (200 mg/kg, dix jours) de *B. lancifolium* a empêché d'une manière significative les effets nocifs du cyclophosphamide. L'effet cardioprotecteur pourrait être attribué à l'activité antioxydante liée aux constituant de l'extrait *B. lancifolium*. Toutefois, cela nécessite une compréhension plus approfondie.

Mots-clefs : Cyclophosphamide, Cardioprotecteur, Biomarqueurs cardiaques, *Bupleurum lancifolium*, Stress oxydatif.

Laboratoires de recherche : laboratoire de biologie et Environnement (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : KARA ALI Wahiba (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : AMEDDAH Souad (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s) : DEKDOUK Nadia (MCB- U Batna 2 Mostefa Ben Boulaid).

