



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale.** قسم : **بيولوجيا الحيوان**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

**L'activité de l'extrait butanolique de la plante
Genista sp. vis -a- vis de la toxicité induite par la
doxorubicine.**

Présenté et soutenu par :

Boukhalfa Khouloud

Le : **27 /06/2018**

Talbi Amina

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr K.LALAOUI.

Prof. Université Mentouri-Constantine

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI.

MC. Université Mentouri-Constantine

Examineurs : Y. ZOUAGHI

MC. Université Mentouri-Constantine

N. DEHILI

MAT. Université Mentouri-Constantine

*Année universitaire
2017- 2018*

Remerciements

Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage et la patience la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail

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

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

*Notre cher professeur **Mr LAALAOUI** à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury
Monsieur ZOUAGHI Youcef maitre de conférences et **Madame DEHILI Nedjwa** maitre assistante à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.*

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

*Les paroles ne suffisent pas pour remercier Melle **Laaraba Meriem** qui nous a toujours encouragé et aidé aux moments difficiles au cours de la réalisation de ce mémoire, Merci pour sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

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

Dédicace

A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce

travail que je dédie :

A mes chers parents pour leurs dévouements, leurs amours,

leurs sacrifices et leurs encouragements et sans qui ne je

serais pas là aujourd'hui. Que ce travail soit, pour eux, un

faible témoignage de ma profonde affection et

tendresse. Qu'Allah leurs prête Santé.

A mes chères sœurs Rayane et Chaima.

A mon cher frère Adel

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre
tour vos vœux les plus chers.*

A mon très cher mari Walid

*en signe d'amour et de gratitude pour m'avoir supporté, soutenu et surtout
compris en permanence, pour ces sacrifices, ces encouragements, sa fidélité et
sa gentillesse. Sans lui, je ne saurais pu progresser et en arriver à
l'achèvement de ce travail.*

A toute ma famille ancres, tantes, cousins et cousines

A mes meilleurs amis(es) : Yasmine, Asma et Abir

A mon adorable binôme et amie Khouloud et sa famille.

A tous mes amis(e) de près ou de loin.

A tous ceux que j'aime, sans lesquels tout ceci n'aurait aucun sens...

Amina

Dédicace

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

*A mes chers parents pour leurs dévouements, leurs amours,
leurs sacrifices et leurs encouragements et sans qui ne je
serais pas là aujourd'hui. Que ce travail soit, pour eux, un
faible témoignage de ma profonde affection et
tendresse. Qu'Allah leurs prête Santé.*

A ma chère sœur Malak.

A mon cher frère Khaled

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre
tour vos vœux les plus chers.*

*A toute ma famille ancies, tantes, cousins et cousines
A mes meilleurs amis(es) : Imen et Ahmed*

*A mon adorable binôme et amie Amina et sa famille.
A tous mes amis(e) de près ou de loin.*

A tous ceux que j'aime, sans lesquels tout ceci n'aurait aucun sens...

Khouloud

Liste des abréviations

ALT	Alanine Transaminase (GPT/ Glutamate Pyruvate Transaminase)
Apaf-1	Apoptosis activating factor-1
AST	Aspartate Transaminase (GOT/ Glutamate Oxaloacetate Transaminase)
Bax	Bcl-2 Associated X protein
Bcl-xL	B- cell lymphoma XI
Cu/Zn-SOD	Superoxyde dismutase
DOX	Doxorubicine
DPPH	2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl
DTNB	L'acide 5, 5'- Dithiobis 2-nitrobenzoïque
ERO/ROS	Espèces réactives oxygénées
GPx	Glutathion peroxydase
GR	Glutathione réductase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathion oxydé
H⁺	Ion hydrogène
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HO·	Radical hydroxyle
HO₂·	Radical perhydroxyle
HOCl	Acide hypochlorique
IC50	Concentration inhibitrice de 50 %
IRP	Ironregulating protéine
KCl	Chlorure de potassium
MDA	Malondialdéhyde
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène
NADPH	Nicotinamide-Adénine-dinucléotide-Phosphate
NO·	Monoxyde d'azote
NO₂	Dioxyde d'azote
¹O₂	Oxygène singulet
O₂	Oxygène
O₂⁻	Anion superoxyde.
ONOO⁻	Peroxynitrite
ONOOH	Nitroperoxyde
P53	Protéine facteur de transcription

Liste des abréviations

Redox	Reduction-Oxidation
RO·	Radicaux alcoyles
ROO·	Radical peroxyde
ROOH	Radical hydroperoxyde
SOD	Superoxyde dismutase
TBA	Acide thiobarbiturique
TCA	Acide trichloroacétique
TNB	Thionitrobenzoïque
Topo II	Topoisomerase II

Liste des figures

Figure 1 :	Structure de la anthracycline.....	3
Figure 2 :	Structure de la doxorubicine	4
Figure 3 :	Biotransformation de la doxorubicine	6
Figure 4 :	Mécanisme d'action de la topoisomérase II	8
Figure 5 :	Mécanisme d'action de l'apoptose	9
Figure 6 :	Déséquilibre Antioxydant /Oxydant	10
Figure 7 :	Les systèmes antioxydants enzymatiques et systèmes non enzymatiques.....	11
Figure 8 :	Cycle oxydo-réducteur du glutathion	13
Figure 9 :	Induction d'un stress oxydant	16
Figure 10 :	Différentes familles de polyphénols	20
Figure 11 :	Structures de base des flavonoïdes	21
Figure 12 :	Structures de base des flavones et flavonols.....	23
Figure 13 :	Squelettes de base des flavanones et dihydroflavonols	24
Figure 14 :	Structures de base des flavan-3-ols et anthocyanidols	25
Figure 15 :	Structures de base des chalcones et aurones	25
Figure 16 :	Structures de base des isoflavones	26
Figure 17 :	L'activité antiradicalaire de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> et la vitamine C vis à- vis du radical libre DPPH. (moyenne de trois répétition).....	35
Figure 18 :	Effet de la Doxorubicine et l'extrait <i>butanolique</i> sur la fonction hépatique et sa libération des transaminases ASAT et ALAT.....	36
Figure 19 :	Influence de l'administration de l'extrait butanolique sur le taux du cholestérol et triglycéride chez les différents lots.....	37
Figure 20 :	Influence de l'administration de l'extrait butanolique sur la concentration en MDA (foie et cœur)....	38
Figure 21 :	Effet de l'extrait butanolique sur le niveau de GSH dans le (foie et cœur).....	39
Figure 22 :	Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la GPx dans le (foie et cœur).....	39

Figure 23 :	Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats du lot témoin.....	40
Figure 24:	Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats du lot DOX.....	41
Figure 25:	Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats prétraité par l'extrait butanolique et doxorubicine.....	41

Liste des tableaux

Tableau 1:	Sources alimentaires des flavonoïdes.....	22
-------------------	---	----

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	01
Partie I : synthèse bibliographique	
I. Généralité sur les antracyclines.....	03
II. La doxorubicine.....	04
II.1. Définition de la doxorubicine.....	04
II.2. Structure moléculaire.....	04
II.3. La pharmacocinétique de la Doxorubicine.....	05
II.3.1. Absorption et distribution.....	05
II.3.2. Métabolisme	05
II.3.3.Élimination.....	06
II.4.Mode d'action.....	07
II.4.1. Intercalation dans la molécule d'ADN.....	07
II.4.2. Inhibition de l'enzyme hélicase.....	07
II.4.3. Inhibition de l'enzyme topo-isomérase.....	07
II.4.4. Production des radicaux libres.....	08
II.4.5. Apoptose.....	09
III. stress oxydant	10
III.1.Définition.....	10
III.2. Espèces réactives de l'oxygène.....	10
III.3.Les sources des ERO.....	10
III.1.3.1 Sources endogènes	10
III.1.3.2. Sources exogènes.....	11
III.4. Les antioxydants.....	11
III.4.1.Antioxydant enzymatiques.....	12
III.4.2.Antioxydants non enzymatiques.....	13
IV. Effet secondaire de traitement de la doxorubicine.....	14
IV.1. La cardiotoxicité de la doxorubicine.....	14
IV.1.1Définition.....	14
IV.1.2.Mécanisme de la cardiotoxicité.....	15

IV.1.2.1. Stress oxydatif.....	15
IV.1.2.2. L'homéostasie calcique.....	17
IV.1.2.3. Liaison avec les phospholipides	17
IV.1.2.4. Production des métabolites.....	17
IV.2. L'hépatotoxicité.....	18
IV.3. La néphrotoxicité.....	18
V. Généralité sur les plantes médicinales.....	18
VI. Les polyphénols.....	19
VI.1. Généralité.....	19
VI.2. Les différentes familles chimiques de polyphénols.....	20
VI.2.1. Les flavonoides.....	21
VI.2.1.1. Généralité.....	21
VI.2.1.2. Distribution et localisation.....	21
VI.2.1.3. Classification.....	23
VI.2.1.3.1. Flavones et flavanols.....	23
VI.2.1.3.2. Flavanones et dihydroflavonols.....	24
VI.2.1.3.3. Flavan-3-ols et anthocyanidol.....	24
VI.2.1.3.4. Chalcon et aurones.....	25
VI.2.1.3.5. Isoflavone	26
VI.2.1.3.6. Tannin.....	26
VI.2.1.4. Propriété des flavonoides.....	26
VI.2.1.4.1. Activité antioxydante.....	26
VI.2.1.4.2. Piégeage des radicaux libres.....	27
VI.2.1.4.2.1. Auto oxydation lipidique.....	27
VI.2.1.4.2.2. Métaux chélatants.....	27
VI.2.1.4.3. Inhibition de l'enzyme.....	28
Deuxième partie : Etude expérimentale in vitro et in vivo.....	29
II.1. Préparation des extraits.....	29
II.2. Détermination de la teneur totale de l'extrait en phénols.....	29
II.3. Détermination de la teneur totale de l'extrait en flavonoïdes	29
II.4. Evaluation du pouvoir antiradicalaire.....	30
II.5. Expérimentations animales.....	30

II.5.1. Effet préventif de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> Sur la toxicité aiguë induite par la doxorubicine (15mg/kg).....	30
II.5.2. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes.....	30
II.5.3. Préparation d'homogénat et de cytosol.....	31
II.5.4. Dosage de MDA au niveau d'homogénat.....	31
II.5.5. Dosage du glutathion (GSH).....	31
II.5.6. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx).....	32
II.5.7. Évaluation de l'activité enzymatique d'aspartate transaminase.....	32
II.5.8. Dosage du cholestérol	32
II.5.9. Dosage des triglycérides.....	32
II.5.10. Etude histologique.....	33
II.6. Evaluation statistique.....	34
Partie III : RESULTATS ET DISCUSSION:	
III. Intèrpretation des résultats.....	35
III.1. Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux.....	35
III.2. Evaluation du pouvoir anti radicalaire.....	35
III.3. L'Effet protecteur de l'extrait butanolique de la plante <i>Genista sp.</i> vis-à-vis la toxicité aiguë induite par la doxorubicine (15mg/kg).....	36
III.3.1. Les enzymes transaminase AST et ALT.....	36
III.3.2. L'effet des différents traitements sur le taux du cholestérol et les triglycérides.....	37
III.3.3. L'effet sur la peroxydation lipidique (taux d'MDA) dans le foie et le cœur.....	38
III.3.4. L'effet sur le glutathion réduit (GSH) du foie et le cœur.....	38
III.3.5. L'effet sur l'activité de la GPx du foie et le cœur.....	39
III.4. L'analyse histopathologique.....	40
Discussion	43
Conclusion	47
Résumé	
Références bibliographique	

Introduction

Le cancer est une maladie intrinsèque de la cellule. Contrairement à de nombreuses maladies qui sont la conséquence du développement au sein de notre organisme d'un agent venu de l'extérieur (virus, bactéries, parasites), le cancer provient du fait que certaines de nos propres cellules ont perdu la capacité de contrôler leur prolifération et ont réussi à échapper aux mécanismes de surveillance qui, dans ces circonstances, les conduiraient normalement à la mort. Les cellules cancéreuses ne cessent de se diviser; devenues immortelles et insensibles aux signaux venus de l'extérieur, elles se multiplient à l'infini, essaient et finissent par envahir l'organisme entier (Gunzburg, 2000).

La majorité des patients atteints de cancer dans le monde au jour d'hui ne sont pas guéris. Lorsque le cancer n'est pas curable, il est néanmoins possible d'améliorer considérablement la qualité de vie du patient grâce à des traitements anticancéreux optimaux (chimiothérapie, radiothérapie) (Jézéquel, 2014). L'apport des anthracyclines dans le traitement de nombreux cancers a été considérable (Ferrari et al., 1996).

La doxorubicine (DOX) est un agent anticancéreux de la famille des anthracyclines de première génération. Les effets antitumoraux comprennent des mécanismes liés aux altérations de l'ADN et à la production de radicaux libres. Cette molécule est très utilisée dans l'arsenal thérapeutique actuel, son utilisation en chimiothérapie a été limitée en grande partie en raison de ses diverses toxicités, y compris la toxicité cardiaque, hépatique. Cette toxicité qui est dose dépendante et cumulative oblige à respecter une posologie stricte pour cette molécule (Pothier, 2010 ; Mohan et al., 2010).

Cependant, la doxorubicine est proposée pour perturber la biosynthèse macromoléculaire par divers mécanismes, y compris l'intercalation de l'ADN et l'inhibition de la topoisomérase. La doxorubicine peut également induire des dommages à l'ADN par la génération des radicaux libres qui réagissent avec une variété de macromolécules, inhibant ainsi la prolifération cellulaire ou causant l'apoptose (Xu et al., 2005). L'hépatotoxicité est l'un des principaux effets secondaires associés au traitement par la doxorubicine. Plusieurs études ont montré que la combinaison du processus inflammatoire, du stress oxydatif par les radicaux libres et de la peroxydation lipidique est fréquemment associée à des lésions hépatiques induites par des agents toxiques tels que la DOX (Mohan et al., 2010).

La principale cause de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie est l'anthracycline. En fait, il a été démontré que l'interaction de DOX avec la topoisomérase, qui est la clé de l'effet antitumoral des anthracyclines, est également pertinente pour la cardiotoxicité. D'autres mécanismes comprennent des altérations persistantes de la compartimentation calcique, la production des métabolites, la promotion des réactions radicalaires au-delà de la défense antioxydante limitée des cardiomyocytes. Ce dernier mécanisme a une grande attention, car un certain nombre d'études ont montré que l'activation réductrice du fragment quinone de DOX par un certain nombre de réductases, aboutit finalement à la formation d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pouvant provoquer un stress oxydatif et une lésion cellulaire dans les cardiomyocytes (Zhang et al., 2016).

Pour cette raison, les plantes médicinales sont de plus en plus utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires en raison de leurs propriétés multifformes. Ils représentent une source inépuisable des composés bioactifs tels que les composés phénoliques antioxydants naturels (Cheurfa and Allem, 2015; Najafi et al., 2018).

Et à partir de ça, les polyphénols sont capables de piéger des espèces radicalaires et de chélater les métaux de transition comme le Fer et le Cuivre qui permettent de catalyser les oxydations. Ils sont cependant présents en faible concentration dans le plasma et sont principalement retrouvés sous forme conjuguée et donc n'ont probablement que des effets indirects *in vivo*. Il paraît néanmoins que les polyphénols interagissent avec des cibles protéiques ce qui leur assure des effets anti-cancérogènes...ect (Stevenson and Hurst, 2007).

Les flavonoïdes sont l'un des substances naturelles qui acquièrent diverses propriétés pharmacologiques et des applications thérapeutiques. De plus, les flavonoïdes sont une classe de composés naturels, qui possèdent d'excellentes propriétés de chélation et de piégeage des radicaux. Par conséquent, les flavonoïdes peuvent être un modulateur efficace pour la toxicité induite par la DOX (Xiaoliang et al., 2017).

Ces dernières années, l'étude du rôle protecteur de l'extrait *n*-butanolique de la plante médicinale sur la toxicité induite par la doxorubicine a été largement mise en évidence. La présente étude est basée sur l'évaluation *in vivo* de l'activité antioxydante de l'extrait *n*-butanolique de la plante *Genista sp.* contre le stress oxydant causée par la doxorubicine par l'évaluation des paramètres biochimiques, la mesure du niveau des indicateurs du stress oxydant et l'étude histologique du foie. Ainsi, notre étude a pour but d'estimer l'activité antioxydante de l'extrait *n*-butanolique (test DPPH) *in vitro* et l'estimation de la quantité des flavonoïdes et polyphénols.

I- Généralité sur les anthracyclines

Les anthracyclines, que l'on appelle également antibiotiques anticancéreux, ont été initialement développées comme antibactériens, forment un groupe de polycétides microbiens aromatiques rouges (Krohn, 2009), elles font partie d'une des plus importants classes de médicaments cytotoxique (Morère et al., 2011). Les anthracyclines sont une classe de médicaments, y compris la doxorubicine, l'épirubicine et l'idarubicine, daunorubicine (Zhang et al., 2015) (figure1).

En 1963, Di Marco détecta une activité antitumorale d'une nouvelle classe d'antibiotiques sur certains modèles de tumeurs murines (Pai and Nahata, 2000). La doxorubicine, découverte à la même époque par des équipes italienne et française, a été la première anthracycline utilisée notamment dans les traitements de leucémies et de lymphomes (Di Marco and Bertazzoli, 1963; Dubost et al., 1963). À ce jour, la doxorubicine forme ainsi les anthracyclines de première génération.

Afin de réduire la cardiotoxicité de la doxorubicine, une deuxième génération (épirubicine et idarubicine), puis une troisième (amrubicine) ont par la suite été développées (Delemasure et al., 2006). Ces produits de deuxième et troisième générations permettent à doses comparables de diminuer la cardiotoxicité sans atténuer l'activité antitumorale de la doxorubicine (Conway et al., 2015).

La doxorubicine est la molécule de référence la plus utilisée en chimiothérapie malgré sa cardiotoxicité élevée. Elle possède un large spectre anticancéreux y compris les leucémies, les lymphomes (maladie de Hodgkin) et les tumeurs solides (cancer du sein et de l'ovaire, sarcomes osseux et tissulaires et neuroblastomes) (Tacar, 2013).

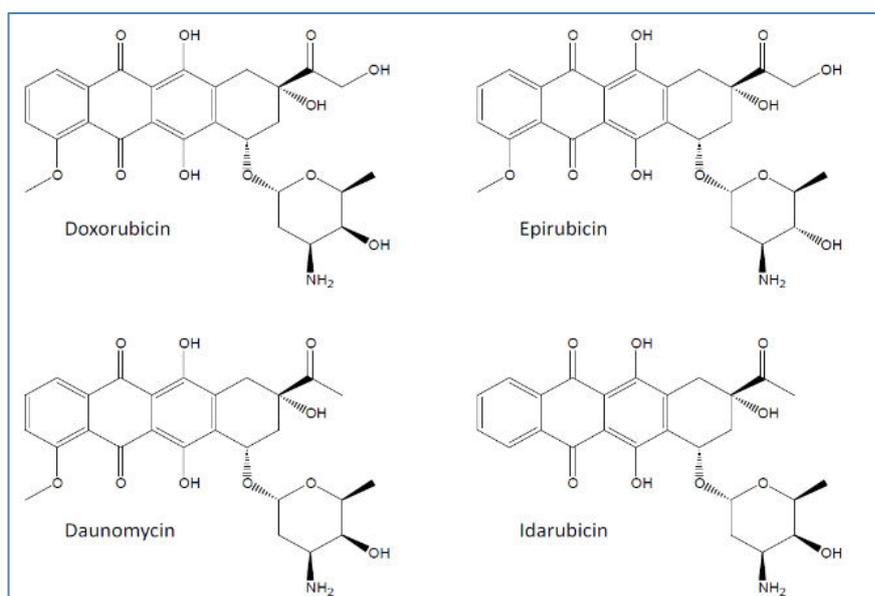


Figure 1: Structure de la anthracycline (Centelles, 2014).

II- La doxorubicine

II-1-Définition

La doxorubicine (ou adriamycine) est un médicament antibiotique anticancéreux de la famille des anthracyclines. Leur suffixe *rubicine* rappelle leur couleur rouge intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable (Minotti, 2004).

La doxorubicine est une anthracycline chez laquelle les dommages à l'ADN sont considérés comme étant la première cause d'induction de mort cellulaire. En fait, la doxorubicine est considérée comme étant un inhibiteur de la topoisomérase II grâce à sa capacité de former un complexe avec celle-ci et l'ADN afin de créer une hélice compacte d'ADN torsadé, menant à une éventuelle cassure de l'ADN (Burden and Osheroff, 1998).

II-2-Structure moléculaire

La DOX possède la même structure chimique de la famille des anthracyclines (figure 2). Elle est composée de quatre noyaux chromophores aromatiques (tétracycline) correspondant à la portion aglycone (anthraquinone) hydrophobe faible quasi plan portant des fonctions quinones et hydroquinones adjacents, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons, attachés à une partie glucique, la daunosamine, par une liaison O-glycosidique (Minotti, 2004; Regev et al., 2005).

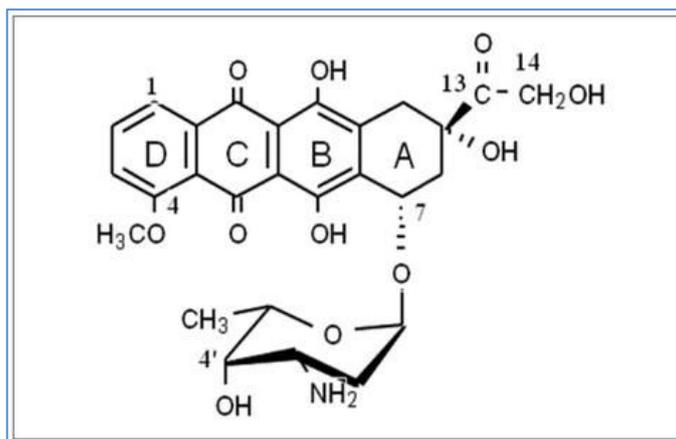


Figure 2: Structure de la doxorubicine (Morère et al., 2011).

II-3-Pharmacocinétique de la doxorubicine

II-3-1-Absorption et distribution

La doxorubicine comme toutes les autres anthracyclines, son administration se fait par voie intraveineuse afin d'atteindre rapidement la tumeur sans être trop dégradée (Hande, 1998). Leur schéma d'administration est modulé par la dose, selon leur toxicité cardiaque potentielle, et la modalité d'injection en *bolus* ou en perfusion (Robert and Gianni, 1993), elle est rapidement captée par différents organes: cœur, reins, poumons, foie et rate, et ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. La doxorubicine se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 74 à 76 %. Toutefois, elle quitte rapidement la circulation sanguine via un phénomène de diffusion passive et va se fixer dans les tissus sous forme active, non métabolisée (Jain, 2000).

II-3-2-Métabolisme

La modification chimique de la doxorubicine dans le corps (biotransformation) se produit dans le foie par différents voies de métabolisme (figure 3) parmi les quelles:

- Ledoxorubicinol (13-dihydrodoxorubicine) est le principal métabolite actif de la DOX qui est produit par réduction de la Fonction carbonyle (C = O) de l'atome de carbone numéro 13 dans la chaîne latérale de la DOX en fonction hydroxyle (OH) par l'enzyme la carbonyle réductase, une C13-aldocétoréductase NADPH dépendante (Gambliel, 2002).
- la DOX est convertie en hydroxy aglycone ou déoxy aglycone par déglycosylation en l'activant l'enzyme cytochrome P₄₅₀ réductase NADPH dépendante.
- la DOX et ses métabolites sont excrétés par la bile sous forme de DOX ou doxorubicinol ou bien sous forme de sulfates et glucuronides (Octavia et al., 2012).

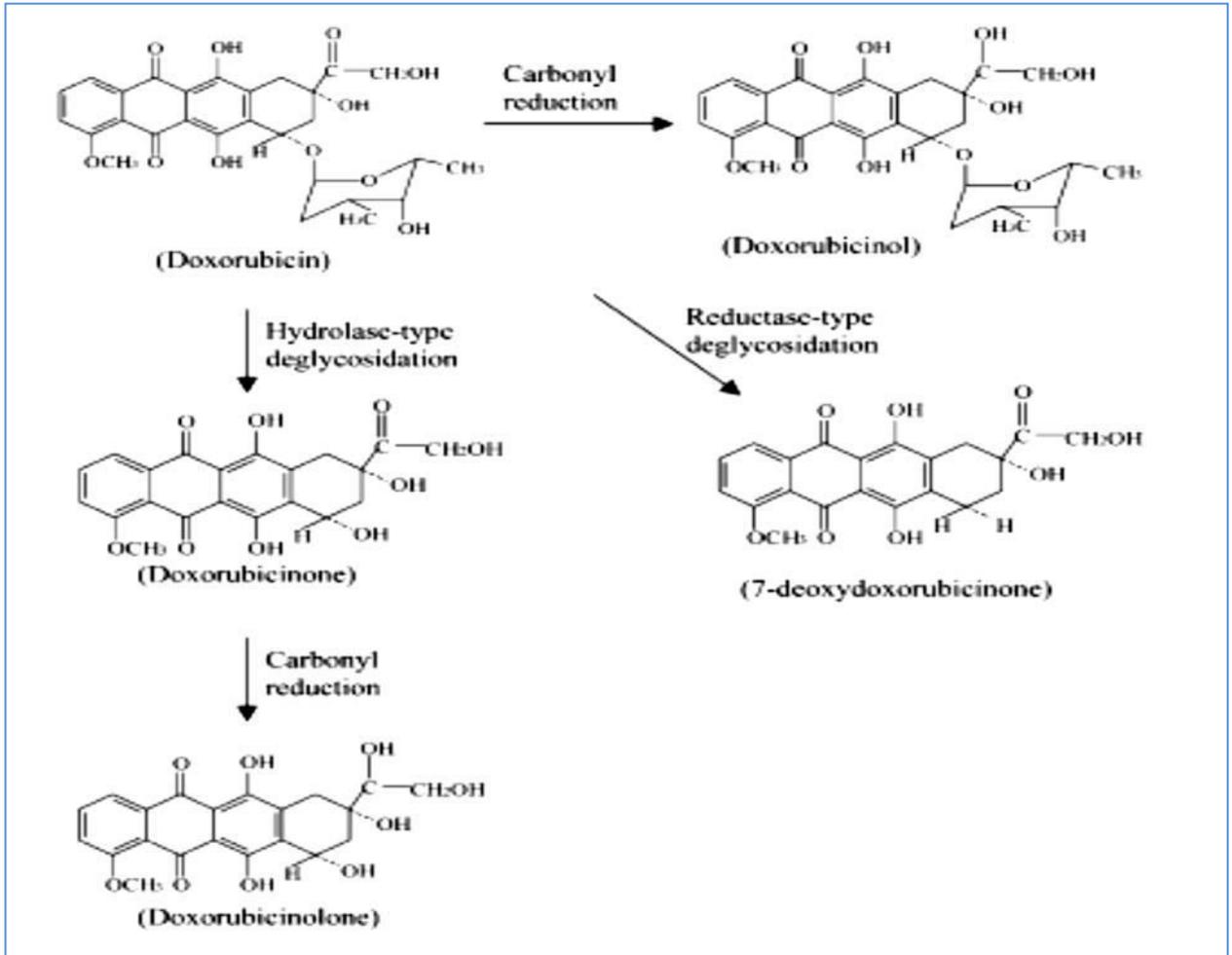


Figure 3: Biotransformation de la doxorubicine (Zhou, 2002).

II-3-3-Élimination

La courbe d'élimination de la doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. La doxorubicine ainsi que ses métabolites seraient excrétés majoritairement par la bile, à raison de 40 – 50 % sous forme inchangée et de 23% sous forme de doxorubicinol. L'excrétion urinaire est beaucoup moins importante (5 à 15 %) et sous forme inchangée, ce qui expliquerait la coloration rouge de l'urine, soit la couleur de ce médicament, quelques jours après le traitement (Marcot, 1997; Tannock and Hill, 1998).

II-4-Mode d'action de la doxorubicine

II-4-1-Intercalation dans la molécule d'ADN

La doxorubicine agirait sur les cellules selon plusieurs modes d'action. Tout d'abord, près de 99.8% de son accumulation se ferait au niveau du noyau chez des cellules sensibles à cause de sa très grande affinité avec l'ADN (Cutts and Phillips, 1995). La doxorubicine se lie de façon covalente aux doubles-brins de l'ADN pour former un complexe [ADN-doxorubicine] (Priebe and Perez, 1993), et d'y contracter des liaisons hydrophobes qui impliquent la structure anthraquinone de la DOX, par l'intermédiaire des cycles aromatiques B, C et D, et les paires de bases de l'ADN (Booser and Hortorbagyi, 1994), et des interactions électrostatiques qui impliquent d'une part, le groupe amine chargé positivement en C3' de la daunosamine, et d'autre part le groupe phosphate chargé négativement de l'ADN. La DOX modifie la structure de l'ADN, cette modification conduit à l'obstruction de la fixation des enzymes de réplication (ADN polymérase), les enzymes de transcription (ARN polymérase) et les enzymes de réparation (Cutts and Phillips, 1995).

II-4-2-Inhibition de l'hélicase

La mise en évidence de l'altération, par les anthracyclines, de l'enroulement ou de la séparation des brins de l'ADN par inhibition de l'hélicase a été effectuée uniquement dans des expérimentations en solution sans cellule (Gewirtz, 1999).

II-4-3-Inhibition de la topoisomérase II

Les topoisomérases sont des enzymes essentielles des cellules procaryotes et eucaryotes impliquées dans la régulation de la topologie de l'ADN au cours des nombreux processus du métabolisme de l'ADN (réplication, transcription, recombinaison, réparation, remodelage de la chromatine, condensation et ségrégation des chromosomes...) (Wang, 1996; Osheroff, 1998). La topoisomérase I, nécessaire à la relaxation de l'ADN, réalise des coupures simple-brin de l'ADN, alors que les topoisomérases II α et β , nécessaires aussi à la relaxation, réalisent des coupures double-brin de l'ADN (Roger Lacave et al., 2005).

La doxorubicine peut être considérée comme un inhibiteur de la topoisomérase II, rappelons que la topoisomérase II permet la scission réparation temporaire du double brin d'ADN. Ce déroulement de la double hélice d'ADN est un phénomène essentiel à la réplication. Pour ce faire, la topoisomérase II forme avec les brins d'ADN un complexe temporaire, donc clivable (Lanore and Delprat, 2002). La DOX en s'intercalant à l'ADN stabilise le complexe de clivage ADN/ topoisomérase II lorsque les coupures sur les chaînes sont induites, et empêche la

topoisomérase II de réassembler les extrémités libres des segments coupés de l'ADN (Dal Ben et al., 2007; Chen et al., 2013).

L'inhibition de cette enzyme provoque un arrêt du cycle cellulaire en G₂/M, puis des aberrations chromosomiques, des échanges entre chromatides sœurs et la mort cellulaire (Capranico et al., 1990).

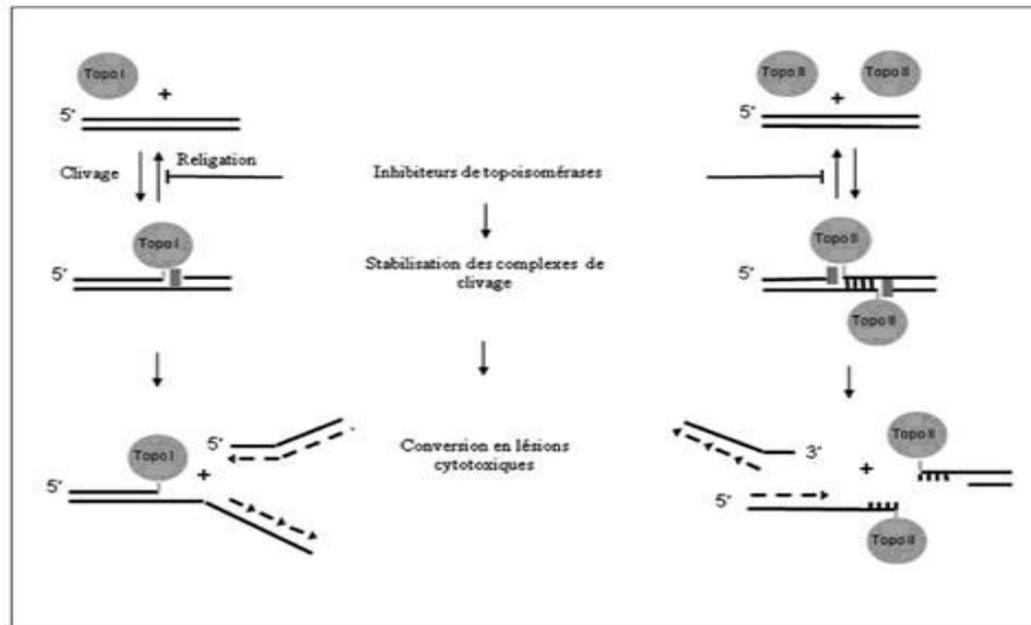


Figure 4 : Mécanisme d'action de la topoisomérase II (Morère et al., 2011).

II-4-4-Production de radicaux libres

La doxorubicine est susceptible de conduire à la production des ROS variées au sein de la cellule (Minotti et al., 2004). L'oxydation de la structure quinone de la doxorubicine par différentes enzymes entraînerait la formation de radicaux libres tels que l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle (Yang et al., 2014). Ces formes radicalaires conservent une affinité pour l'ADN et les membranes, les ROS se forment à proximité des macromolécules biologiques cible. Les ROS induisent des cassures des ADN et ARN, la modification de nucléotides, la formation de sites à bases, de pontage ADN-protéine, ou d'adduits par addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le Malondialdéhyde (MDA). Bien qu'au niveau physiologique la mise en évidence de dommages dus aux ROS soit difficile (Minotti et al., 2004).

II-4-5-Apoptose

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée provoquant des changements morphologiques de la cellule en réponse à un signal. Ces changements morphologiques conduisent à la formation de corps apoptotiques éliminés par phagocytose. L'action pro-apoptotique de la DOX par les radicaux libres est basée sur l'activation de l'expression de la protéine p53 qui se fixe sur l'ADN, y active la transcription du gène Bax (médiateur pro-apoptotique), inhibe celle du gène Bcl-XL (médiateur anti-apoptotique). Bax induit la libération du cytochrome C par la mitochondrie, par ouverture du pore mitochondrial. La libération du cytochrome C entraîne la formation de l'apoptosome, complexe effecteur comprenant l'apoptisactivating factor-1 (Apaf-1), le cytochrome c et la pro-caspase-9 (Minotti et al., 2004) (figure 5).

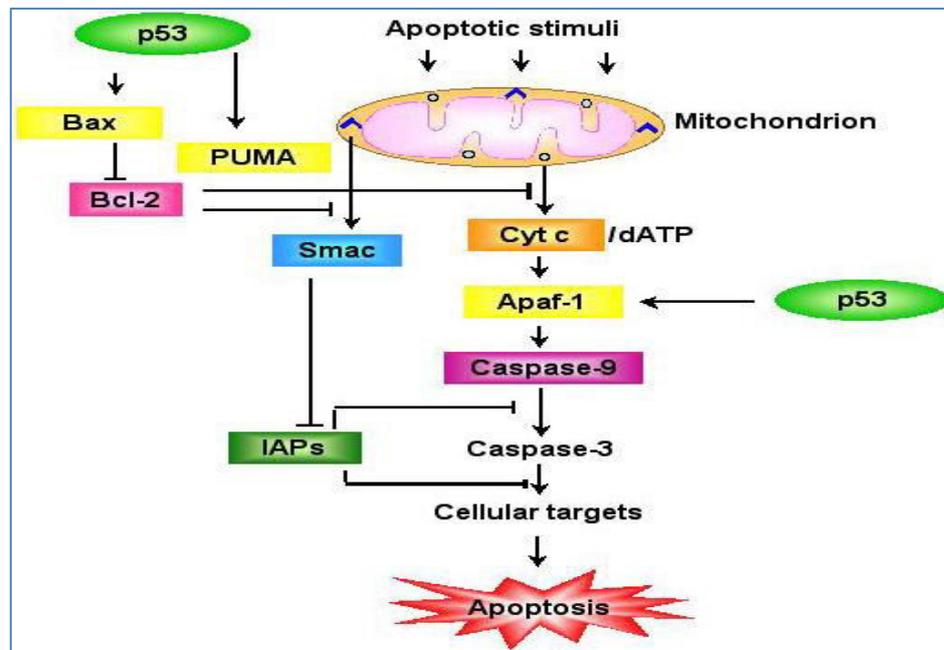


Figure 5 : Mécanisme de l'apoptose (John and Huarte, 2011)

III-stress oxydant

III-1-Définition

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre la production d'oxydants, ou ROS, et les molécules antioxydantes en faveur des oxydants (Wiseman and Halliwell, 1996), que se soit par déficit en antioxydants, par suite d'une sur production de radicaux libres ou une combinaison de ces deux facteurs (Ece et al., 2007). L'organisme humain a développé des systèmes de défense pour traiter ce phénomène (stress oxydant) et lutter contre les espèces réactives qui sont préjudiciables à la vie humaine (Prior and Cao, 1999 ; Laguerre et al., 2007) (figure 6).

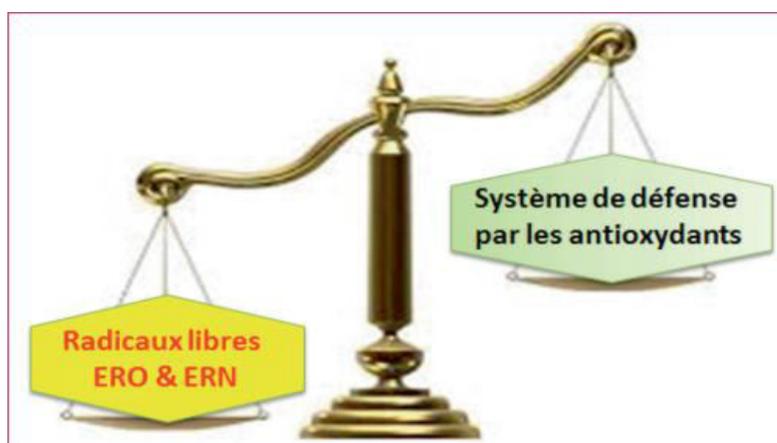


Figure 6: Déséquilibre Antioxydant /Oxydant (Belaïch and Boujraf, 2016).

III-2-Espèces réactives d'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS) sont des dérivés de l'oxygène où certains électrons se trouvent dans un état énergétique excité et très réactionnel (Valko et al., 2007). Le terme ROS fait référence à plusieurs types de métabolites réactifs à l'oxygène tels que les radicaux libres et d'autres non-radicalaires (Wiseman and Halliwell, 1996).

III-3-Les sources des ERO

III-3-1 Sources endogènes

La production des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources essentiellement d'origine enzymatique. La mitochondrie au cours du transfert d'électrons dans sa chaîne respiratoire pendant le métabolisme énergétique cellulaire, est été identifiée comme responsables de l'initiation de la plupart des réactions des radicaux libres se produisant dans les

cellules. Les peroxysomes qui possèdent plusieurs enzymes sources de peroxyde d'hydrogène (Delattre et al., 2005; Borg and Reeber, 2008).

Par ailleurs, au cours de la défense antibactérienne, les cellules phagocytaires activées par une réaction inflammatoire vont produire un grand nombre d'ERO. Il y a également d'autres sources cellulaires des radicaux libres telles que l'enzyme xanthine oxydase, les réactions de désintoxication catalysées par le cytochrome P₄₅₀ dans le cytoplasme et dans le réticulum endoplasmique, lipoxygénases, NADPH oxydase et les NO synthèses, à l'origine du radical NO[•] peuvent sous certaines conditions produire également des anions superoxydes (Delattre et al., 2005; Valko et al., 2006).

III-3-2-Sources exogènes

Des facteurs exogènes liés à l'environnement ou au mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans l'organisme par l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme, tel que les xénobiotiques, les composés chlorés, les agents environnementaux, les métaux (redox et non redox), les ions et les rayonnements. L'ingestion d'alcool, l'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) présents dans notre mode de vie (tabagisme, radiations ionisantes, champs électriques, polluants industriels) (Chen et al., 2012).

III-4-Les antioxydants

L'organisme se protège en permanence contre la formation et l'agression de ces oxydants grâce à divers mécanismes de défense tant enzymatiques que non enzymatiques (figure 7), les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce substrat (Cano et al., 2007).

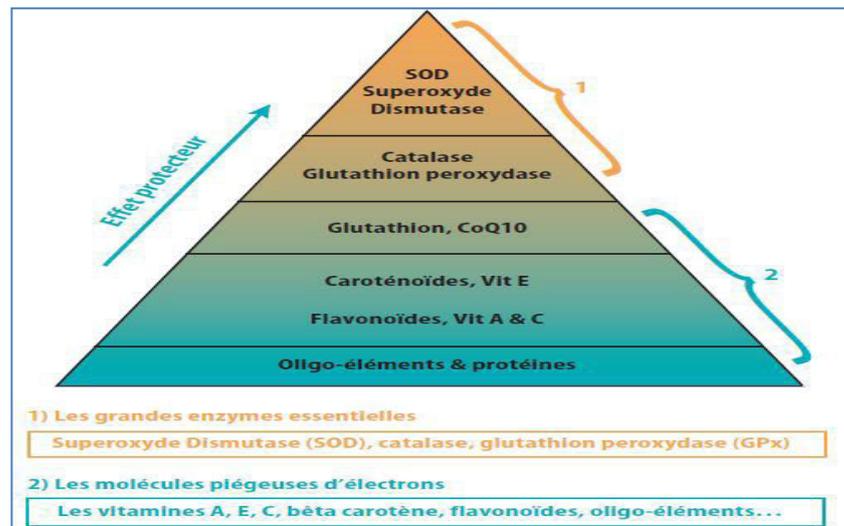


Figure 7 : Les systèmes antioxydants enzymatiques et systèmes non enzymatiques (Menvielle-Bourg, 2005).

III-4-1-Antioxydant enzymatiques

- **La super oxyde dismutase (SOD)**

La SOD est une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydante, elle est une métallo enzyme intracellulaire qui assure la première ligne de défense contre le stress oxydant, elle catalyse la dismutation de deux anions superoxydes en dioxygène et en peroxyde d'hydrogène, Il existe trois types de SOD à savoir, la Cu/Zn-SOD cytosolique, la Mn-SOD mitochondriale et la Cu/Zn-SOD extracellulaire (Zelko et al., 2002 ; Masella et al., 2005).

- **La glutathion peroxydase**

Les GPxs sont une grande famille des isoenzymes qui catalysent la réduction des hydroperoxydes organiques et lipidiques et de H_2O_2 , cette réaction met en jeu une molécule antioxydant non enzymatique, le glutathion, sous sa forme réduite GSH, le GSH sera oxydé en glutathion oxydé (GSSG). La régénération du GSH est catalysée par la glutathion réductase (GR) (Serdar et al., 2006) (figure 8).

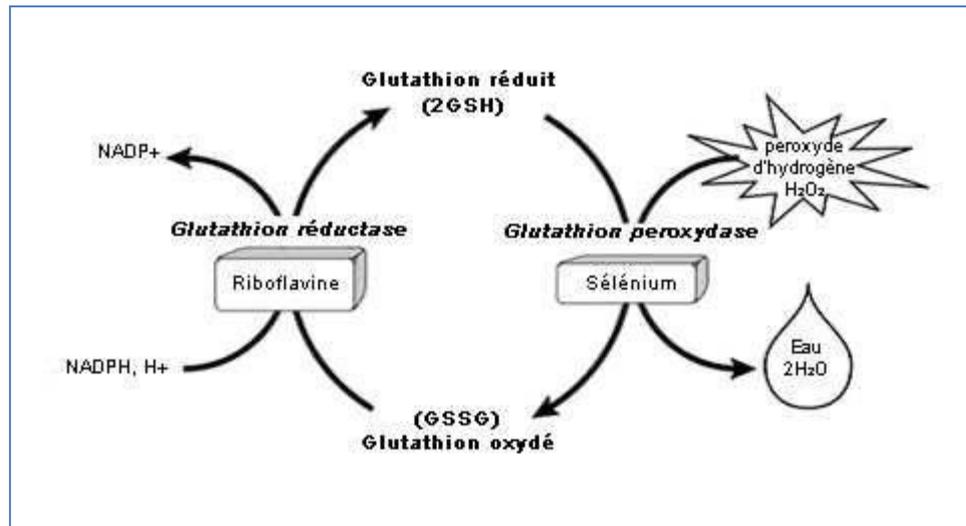
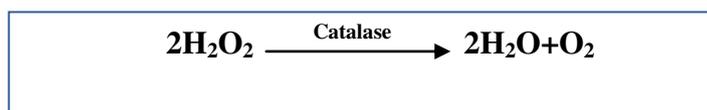


Figure 8: Cycle oxydo-réducteur du glutathion (Hagen et al., 1990)

- **Catalase**

La catalase est une enzyme peroxysomale assurant la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en dioxygène, son utilisation devenant importante quand les quantités d' H_2O_2 sont élevées. Elle est localisée principalement dans les peroxysomes et les mitochondries, cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges (Deaton and Marlin, 2003).



III-4-2-Antioxydants non enzymatiques

- **Glutathion**

Le glutathion est un tripeptide dont la concentration intracellulaire est importante puisqu'elle est de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-3} mol.L⁻¹. La fonction thiol confère au glutathion un rôle d'antioxydant, c'est-à-dire de réducteur (donneur d'électron ou d'atome H), qu'il exerce vis-à-vis de nombreuses espèces oxydées, la forme réduite du glutathion (GSH) est le régulateur majeur du redox intracellulaire. Le GSH, sous l'action de la GPx il désintoxique les ROS en formant du glutathion oxydé (GSSG), ce dernier est accumulé à l'intérieur de la cellule et le rapport de GSH/GSSG représente un bon indice du stress oxydant d'un organisme, le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydants : la vitamine E et la vitamine C (Powers and Jackson, 2008; Douris et al., 2009).

- **Vitamine E**

Parmi les tocophérols naturels (d- α , d- β , d- γ et d- δ -tocophérols), le d- α -tocophérol (vitamine E) est celui qui est le plus efficace *in vivo*. C'est un antioxydant liposoluble, localisé parmi les chaînes d'acides gras des phospholipides constituant les membranes et les lipoprotéines. Le rôle essentiel de la vitamine E est de capter les radicaux peroxydes lipidiques RO₂[·] qui propagent les chaînes de peroxydation. De plus, l' α -tocophérol capte les radicaux superoxydes (sous leur forme protonée HO₂[·]), les radicaux hydroxyles [·]OH, ainsi que l'oxygène singulet ¹O₂ (espèce réactive de l'oxygène, non radicalaire) (Gardès-Albert et al., 2003).

- **Vitamine C**

La vitamine C ou acide ascorbique est une molécule hydrosoluble présente dans la plupart des fruits et légumes (non synthétisée par l'Homme), l'ascorbate est un très bon capteur de radicaux libres oxygénés puisqu'il réagit non seulement avec les radicaux hydroxyles [·]OH, mais aussi avec les radicaux superoxydes O₂^{·-} (et leur forme protonée HO₂[·]), ce qui est tout à fait remarquable puisque ces derniers sont connus pour être très peu réactifs. La vit C peut également contribuer avec les enzymes antioxydantes, cette vitamine permet de piéger différentes ERO, et aussi de régénérer la vitamine E (Powers and Jackson, 2008).

- **Les caroténoïdes**

Il existe plusieurs membres dans le groupe des caroténoïdes, mais le caroténoïde le plus connu et étudié est le β -carotène, les caroténoïdes sont des pigments végétaux lipophiles formant une famille de plus de 600 molécules (Gill and Tuteja, 2010), ils sont une source importante de la vitamine A. En outre, les caroténoïdes ont un rôle spécifique de capteur d'oxygène singlet, ¹O₂, ce qui leur permet d'exercer une protection vis-à-vis des dommages induits par les rayons ultraviolets de la lumière solaire (Gardès-Albert et al., 2003).

IV- Effet secondaire de traitement de la doxorubicine

IV-1-La cardiotoxicité de la doxorubicine

IV-1-1-Définition

La toxicité cardiaque des anthracyclines justifie la réalisation d'un bilan cardiologique avant administration de ces agents. La toxicité aigue, réversible, généralement bénigne, survient quelques heures après l'injection et se manifestant par une arythmie et des anomalies de la conduction.

Il existe surtout une toxicité cumulée, grave, dont la survenue n'est pas corrélée avec l'intensité des troubles aigus préalables, cette toxicité se manifeste par une défaillance cardiaque

congestive. Le risque de survenue est corrélé à une dose cumulée variable selon les agents. Par ailleurs, les anthracyclines ont un effet radio sensibilisant; elles augmentent notablement la sensibilité des tissus à la radiothérapie et leur administration doit être suspendue si une radiothérapie est entreprise.

Signalons enfin que les tubulures d'injection ne doivent pas contenir d'héparine, qui interagit avec les anthracyclines et entraîne des risques de précipitation (Soria et al., 2014).

IV.1.2.Mécanisme de la cardiotoxicité

Malgré l'utilisation de la doxorubicine, comme référence dans le traitement de plusieurs types de cancer, il est important de comprendre les mécanismes qui induisent le développement d'effets cardiotoxiques. Les mécanismes par lesquels la doxorubicine induit une cardiotoxicité ne sont pas complètement élucidés, mais plusieurs mécanismes ont été énoncés: le stress oxydatif, la dérégulation de l'homéostasie calcique, l'inhibition de la cardiolipine et la production de métabolites.

IV-1-2-1-Stress oxydatif

Le mécanisme de cardiotoxicité induite par la doxorubicine le plus largement étudié est la génération d'un stress oxydant. Le stress oxydatif peut être produit par deux voies différentes :

-La première voie induisant le stress oxydatif est une voie enzymatique qui produit des superoxydes, particulièrement des radicaux hydroxyles et du peroxyde d'hydrogène. La structure quinone de la doxorubicine peut subir une réduction, catalysée par les flavines réductases (NADH déshydrogénase, NADPH cytochrome P₄₅₀ réductase), pour aboutir à la formation d'un dérivé semi-quinone radicalaire. Ce dérivé peut reformer la molécule initiale en présence d'oxygène. Cette réaction réduit la molécule d'oxygène et forme des radicaux superoxydes (Delemasure et al., 2006) qui sera également éliminés ou tout au moins maintenus à un niveau de concentration assez bas par des enzymes appelées superoxyde dismutase (SOD) qui catalysent sa disparition par dismutation. Cette réaction aboutie à la formation du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier a une capacité de générer le radical hydroxyle, qui est particulièrement délétère vis-à-vis des matériaux biologiques, mais peut aussi être éliminé par la catalase et le glutathion peroxydase.

- La deuxième voie d'induction de stress oxydant implique la formation de complexes Dox-Fer (Simunek et al., 2009). En effet, le complexe Dox-Fe³⁺ peut être réduit en complexe Dox-Fe²⁺ en présence d'agents réducteurs tels que la NADPH cytochrome P₄₅₀ réductase, le glutathion et la cystéine. Ces réactions sont accompagnées de la formation et de la conversion de fragments d'anthracycline quinone en radicaux libres de semi quinone. Grâce à la réaction de Haber-

Weisscatalysée par le fer, H_2O_2 et des radicaux hydroxyles extrêmement réactifs sont générés. Le radical semi quinone peut se transformer en un radical aglycone centré en C7, qui est un agent d'alkylation puissant (Xu et al., 2005) (figure 9).

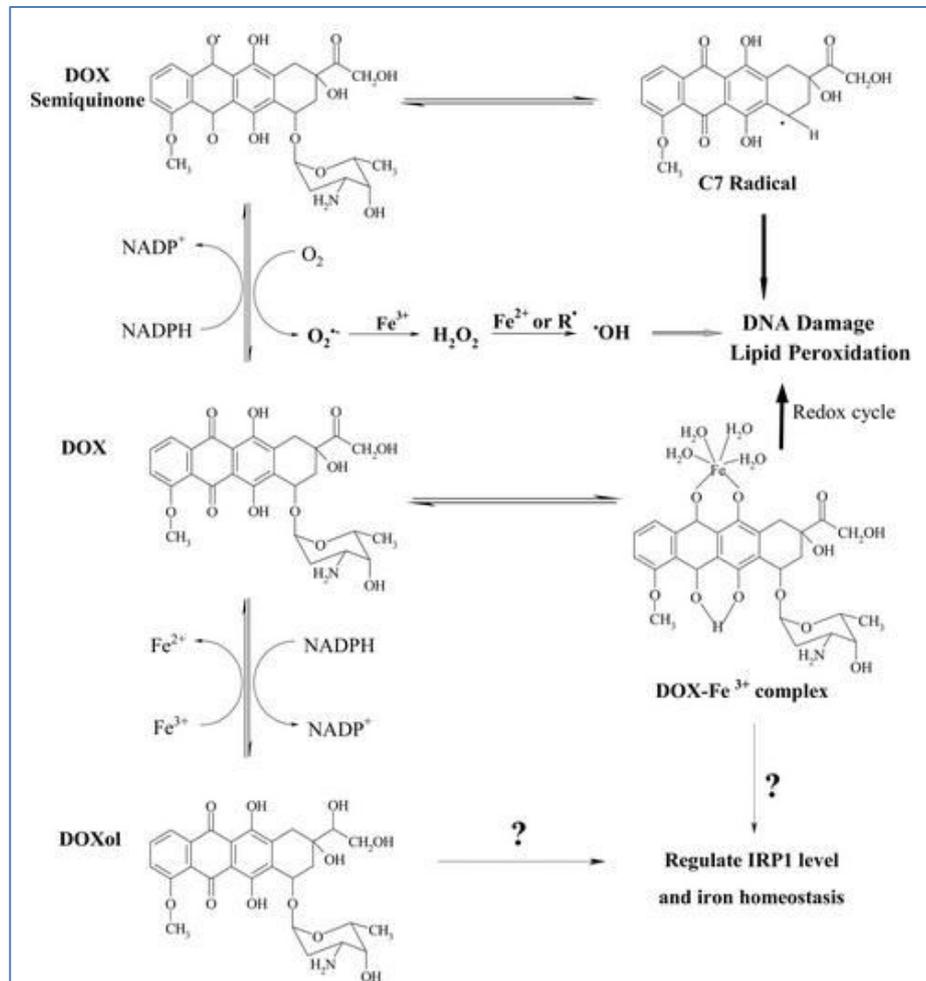


Figure 9: Induction d'un stress oxydant (Xu et al., 2005).

La relation entre le fer et la cardiotoxicité des anthracyclines peut être liée à la perturbation de l'homéostasie du fer cardiaque obtenu au moyen d'une interaction ciblée de DOX avec des protéines régulatrices du fer (IRP1 et IRP2).

Dans des conditions de pénurie de fer, la liaison des IRP à l'IRE réprime la traduction des ARNm de ferritine et en même temps augmente la demi-vie de l'ARNm de Tfr1. Cela entraîne une augmentation de la disponibilité du fer pour les besoins de la cellule. Au contraire, lorsque le fer est abondant, l'activité de l'IRP est diminuée, et ainsi les ARNm de ferritine sont traduits tandis que l'ARNm de Tfr1 est dégradé; par conséquent, ce mécanisme facilite le stockage du fer (Gammella et al., 2014).

La doxorubicine peut également altérer le métabolisme du fer et ses protéines. La DOX inactive les protéines IRP1 et 2 (Iron regulating protéine) et augmente *in vivo* la synthèse de ferritine (protéine permettant le stockage du fer). L'augmentation de la synthèse en ferritine serait ainsi un mécanisme de défense limitant l'accumulation de fer qui peut être délétère. En effet, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'accumulation de fer potentialise la cardiotoxicité induite par la DOX (Minotti et al., 2001; Gammella et al., 2014).

IV-1-2-2-L'homéostasie calcique

La DOX est la cause principale d'un dérèglement de l'homéostasie calcique des cellules. Elle a la capacité d'activer directement les canaux calciques et de libérer le calcium du réticulum endoplasmique (Octavia et al., 2012). L'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracytoplasmique conduit à l'ouverture des pores de transition de la perméabilité membranaire, responsable de la perte de potentiel mitochondrial, du gonflement de la mitochondrie et de la rupture de la membrane externe. On observe alors le relargage du cytochrome c et de l'apoptosis inducing facteur (AIF) dans le cytoplasme, à l'origine de l'apoptose cellulaire (Childs et al., 2002).

IV-1-2-3-Liaison avec les phospholipides

La DOX possède une affinité pour les phospholipides polyinsaturés et plus particulièrement pour la cardiolipine. La présence de la cardiolipine est essentielle pour le bon fonctionnement de la mitochondrie, car elle interagit avec plusieurs protéines pour une activité optimale, principalement au niveau de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative. La doxorubicine en s'associant avec la cardiolipine, interfère avec sa capacité d'interagir avec les autres protéines et modifie ainsi le fonctionnement de la mitochondrie à produire l'énergie (Jung and Reszka, 2001 ; Paradies et al., 2014).

IV-1-2-4-Production des métabolites

La doxorubicine est principalement métabolisée dans le cœur pour former un métabolite de l'alcool que l'on nomme la doxorubicinole. La molécule est métabolisée par une enzyme appelée carbonyle réductase. Elle est moins active que la molécule mère (doxorubicine) sur le plan tumoral mais plus toxique sur le cœur. Le métabolite ainsi formé semble jouer un rôle plus important que la doxorubicine dans l'homéostasie des ions fer, en dérégulant la disponibilité des ions ferriques et en produisant ainsi un stress oxydatif (Zucchi and Danesi, 2003).

IV-2-L'hépatotoxicité

La doxorubicine (DOX) est très efficace drogue et montre une vaste gamme de l'activité antitumorale dans de nombreux types de cancers. Toutefois, l'utilisation clinique de DOX est limitée en raison de ses effets secondaires toxiques graves (Zolfagharzadeh and Roshan, 2015). Effets cytotoxiques sur les cellules malignes, mais, sont confondus par une amélioration du risque de hépatotoxicité. Bien que, les mécanismes sous-jacents des hépatotoxicité induites par DOX n'ont pas encore été élucidés en détail (Bengaied et al., 2017). Il a été montré que l'administration de DOX à des rats diminue l'activité catalytique de plusieurs enzymes hépatiques P₄₅₀, bien qu'elle ne provoque pas d'inactivation de ces enzymes par mécanisme.

En revanche, l'hépatotoxicité induite par DOX est généralement médiée par la génération de radicaux libres (Beshay et al., 2011), ce qui provoque un déséquilibre aux niveaux des enzymes antioxydantes endogènes (Durak et al., 1998). En plus des dommages oxydatifs, il a été démontré que la toxicité de DOX induit des changements inflammatoires dans les tissus cardiaques, rénaux et hépatiques des rats administrés par DOX (Beshay et al., 2011).

IV-3-La néphrotoxicité

Bien que le mécanisme exact de la néphrotoxicité induite par la DOX n'ait pas été entièrement élucidé, on pense qu'il est médié par les dommages oxydatifs induits par la DOX. La néphrotoxicité induite par la DOX entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire et une atrophie glomérulaire (Beshay et al., 2011).

La doxorubicine semble être néphrotoxique: un cas d'insuffisance rénale progressive associée à une protéinurie et à des proliférations glomérulaires endo et extracapillaires. Une étude décrit également une toxicité rénale se manifestant par des lésions tubulaires associées à une protéinurie. Si une toxicité rénale a pu être observée, l'imputabilité reste néanmoins peu claire dans la plupart des cas (Zimmer-Rapuch et al., 2010).

V- Généralité sur les plantes médicinales

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour la majorité des communautés démunies des pays en voie de développement qui en dépendent pour assurer leurs soins de santé primaires et leurs subsistances. Elles utilisent la plupart des espèces végétales, tant ligneuses qu'herbacées, comme médicaments. Une croyance bien répandue est que toute plante soigne.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% des populations africaines ont recours

à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé (Salhi et al., 2010).

Les plantes médicinales sont de plus en plus utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires en raison de leurs propriétés multifformes. Les plantes médicinales représentent une source inépuisable des composés bioactifs tels que les composés phénoliques antioxydants naturels (Cheurfa and Allem, 2015; Najafi et al. , 2018).

VI- Les polyphénols

VI-1-Généralité

Les polyphénols, également dénommés composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal. Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures variées qu'il est difficile de définir simplement. L'élément structural de base est un noyau benzénique auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles, libres ou engagés dans une autre fonction chimique (éther méthylique, ester, sucre,...). Un critère supplémentaire, biosynthétique, permet de mieux cerner les limites de ce groupe. Un composé phénolique est un dérivé non azoté dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique et /ou de celui d'un polycétate (Vercauteren and Chéze, 1998).

Les composés phénoliques jouent un rôle très important dans la protection végétale, leur intérêt comme biopesticides végétaux potentiels nous pousse à mieux cerner les mécanismes biologiques qu'ils exercent dans la résistance des plantes. Aussi, la connaissance de leur mode d'intervention dans le phénomène de résistance des plantes et de leur mécanisme d'action vis-à-vis des micro-organismes phytopathogènes est d'une grande utilité pour la valorisation de ces molécules naturelles en tant que produits phytosanitaires biologique (Regnault-Roger et al., 2008).

L'effet des composés phénoliques alimentaires est actuellement d'un grand intérêt en raison de leurs activités antioxydantes et anticancérigènes possibles (Ghasemzadeh and Ghasemzadeh, 2011).

VI-2-Les différentes familles chimiques de polyphénols

Les polyphénols (8000 composés connus) représentent un groupe de métabolites secondaires complexe, exclusivement synthétisés dans le règne végétal (figure 10), on y retrouve :

- Les flavonoïdes (flavanols, flavanoides , chalcones et dihydrochalcones, anthocyanidines et tannins condensés) ;
- Les acides phénoliques de type benzoïque ou cinnamique et les tannins hydrolysables (gallo et ellagitannins) ;
- Les stilbènes ;
- Les lignines et subérines (Collinet and Crouzet, 2011).

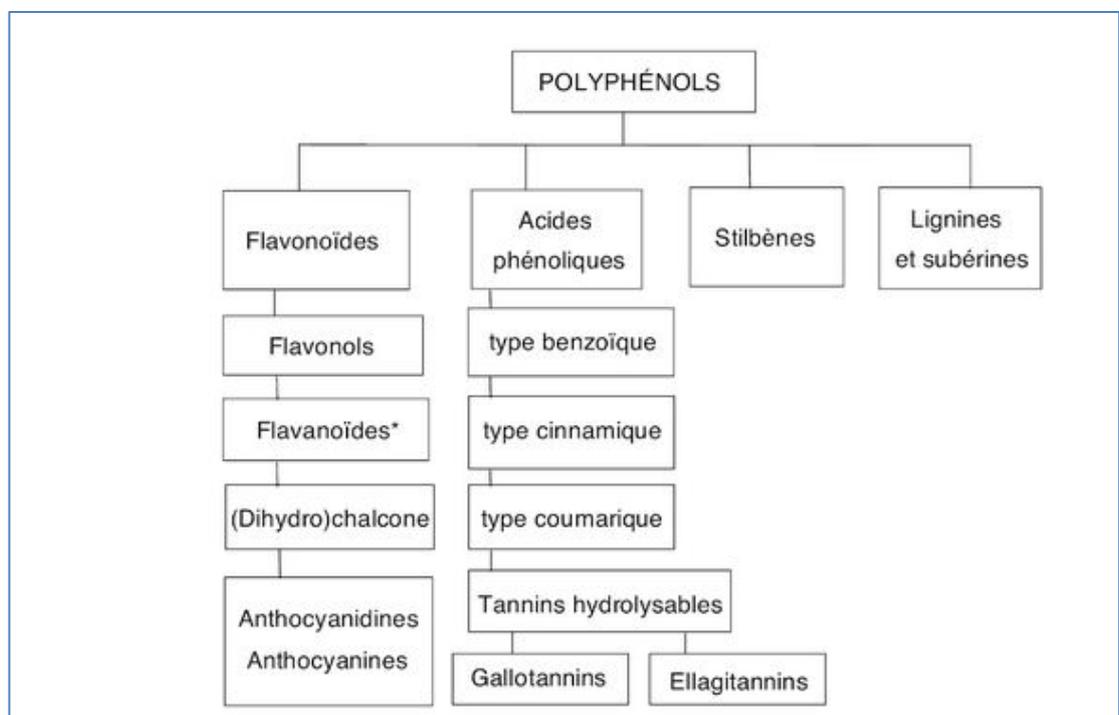


Figure 10 : Différentes familles de polyphénols (Collin and Crouzet, 2011).

VI-2-1-Les flavonoïdes

VI-2-1-1-Généralité

L'ensemble des flavonoïdes, de structure générale en C₁₅ (C₆-C₃-C₆), comprend à lui seul plusieurs milliers de molécules regroupées en plus de dix classes dont certaines ont une très grande importance biologique et technologique: les anthocyanes, pigments rouges ou bleus, les flavones et les flavonols, de couleur crème ou jaune clair, les flavanes dont les produits de condensation sont à l'origine d'un groupe important de tannins et les isoflavones qui jouent un rôle dans la santé humaine (Macheixet al., 2005) (figure 11).

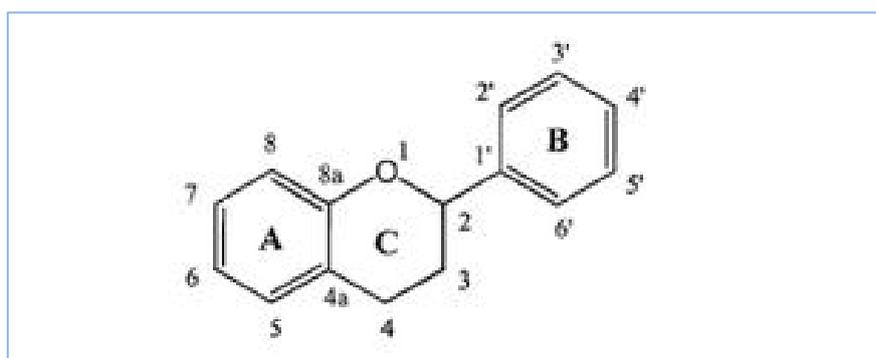


Figure 11: Structures de base des flavonoïdes (Collin and Crouzet, 2011).

VI-2-1-2-Distribution et localisation

La présence de flavonoïdes chez les algues n'a pas, à ce jour, été démontrée. S'ils sont fréquents chez les bryophytes (mousses et hépatiques), ce sont toujours des flavonoïdes stricto sensu, majoritairement des O-et C-hétérosides de flavones et des dérivés O-uroniques. Chez les pteridophyta, la variété structurale des flavonoïdes n'est guère plus grande, les psilotopsida et lycopsida étant caractérisées par la présence de biflavonoïdes, les equitopsida par celle de proanthocyanidols (Bruneton, 2009).

Les flavonoïdes sont largement abondants dans les légumes feuilles (salade, chou, épinards, etc), ainsi que dans les téguments externes des fruits. Récemment, de nombreux travaux ont montré que certains fruits et légumes sont très riches en flavonols, flavones et flavanones (Justen, 1998; Bronner and Beecher 1995; Crozier, 1997).

Le Tableau 1 regroupe la distribution nutritionnelle de certains flavonoïdes (Rao and Gurfmkel, 2000).

Tableau 1: Sources alimentaires des flavonoïdes.

Flavonoïdes	Aliments
Flavanones Naringénine Eriodictyol	Fruits du genre citrus
Flavones Apigénine Lutéoline	Persil, céleri
Flavonols Kaempférol Quercétine	Poireau, brocolis, thé Oignon, pommes, vin rouge, chou frisé.
Flavan-3-ols Epicatechine Catéchine Epigallocatechine	Thé vert, thé noir Vin rouge, cacao chocolat.
Anthocyanidines Cyanidine Delphénidine	Raisins , vin rouge, certaines variétés de céréales.

La distribution d'un flavonoïde donné est souvent limitée à une espèce ou à une famille végétale : flavonols dans l'oignon, la pomme ou le thé; flavanones dans les agrumes; isoflavones dans le soja; flavanols dans le thé; anthocyanes dans les fruits et légumes colorés (rouge ou bleu) ; proanthocyanidines dans divers fruits, boissons (thé, vin , cidre et chocolat) (Edeas, 2007)

La distribution de ces composés et des hétérosides de flavones et flavonols qui les accompagnent varie ici nettement en fonction de l'organe (bois, écorce, fleuilles) (Bruneton, 2009).

VI-2-1-3-Classification

Il existe plusieurs sous-classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines.

VI-2-1-3-1-Flavones et flavanols

Les flavonols se caractérisent par un hétérocycle oxygéné relativement oxydé, ils existent principalement sous des formes glycosylées (glucose, xylose, arabinose, galactose, rhamnose) (Collin and Crouzet, 2011).

Dans ces molécules, qui représentent la majorité des flavonoïdes connus au sens strict, dans plus de 90% des cas, le cycle A des flavones et flavonols sur la est substitué par deux groupes hydroxyles phénoliques soit libres, soit étherifiés, d'autres substitutions sont possibles, avec une fréquence variable: groupes hydroxyles libres ou étherifiés en C-6 ou C-8 ou les deux, isoprénylation ou méthylation en C-6 ou C-8, ou implication de C-6, C-8 ou les deux dans une liaison carbone-carbone avec un saccharide (Bruneton, 2008) (figure 12).

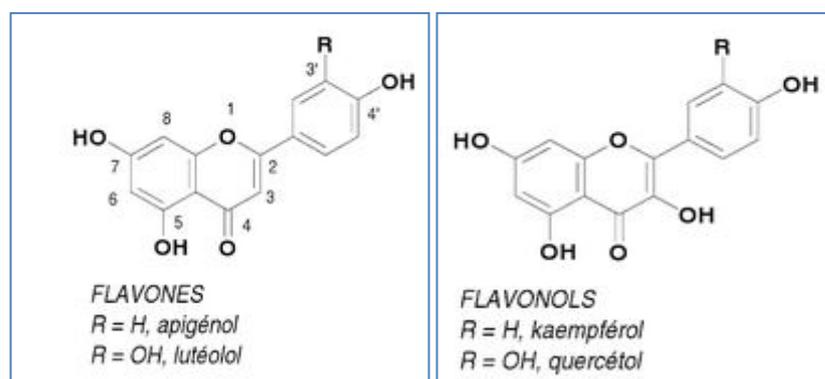


Figure 12: Structures de base des flavones et flavonols(Bruneton, 2009).

VI-2-1-3-2-flavanones et dihydroflavonols

Sont caractérisés par l'absence de la double liaison C2-C3 et par la présence de centres d'asymétrie. Les variations structurales sont de même nature que celles qui sont décrites ci-dessus pour les flavones et les flavonols (Bruneton, 2009).

Les dihydroflavonols (3-hydroxyflavanones) sont plus rares dans la famille que les flavanones en soi. Les dihydroflavonols manquant d'oxygénation du cycle B (Bruce et al., 2013) (figure 13).

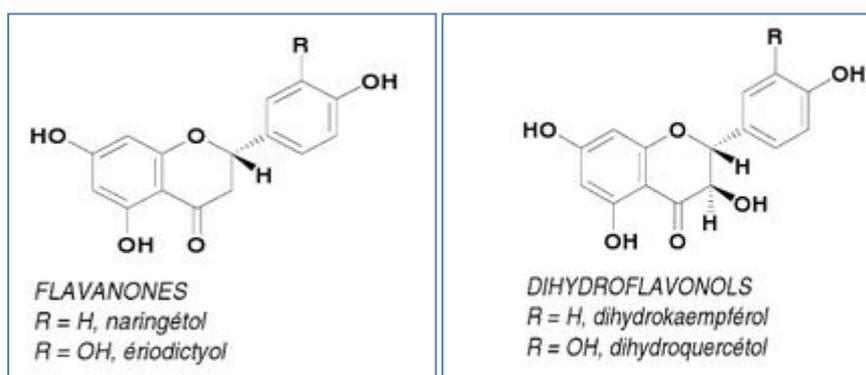


Figure 13: Squelettes de base des flavanones et dihydroflavonols (Bruneton, 2009).

VI-2-1-3-3-Flavan-3-ols et Anthocyanidols

Ces molécules sont toujours hydroxylées en C3 et se caractérisent par l'absence du groupe carboxyle en C4. Elles sont souvent à l'origine des polymères flavoniques appelés proanthocyanidols ou tannins condensés. Les flavan-3-ols sont très abondants dans les fruits comme les abricots, les cerises, les raisins,... etc.

Les anthocyanosides sont caractérisés par l'engagement de l'hydroxyle en position 3 dans une liaison hétérosidique. On trouve parmi ces composés, le pélagonidol-3-O-glucoside et le cyanidol-3-O-rutinoside ou kérocyanine (Bruneton, 1999) (figure 14).

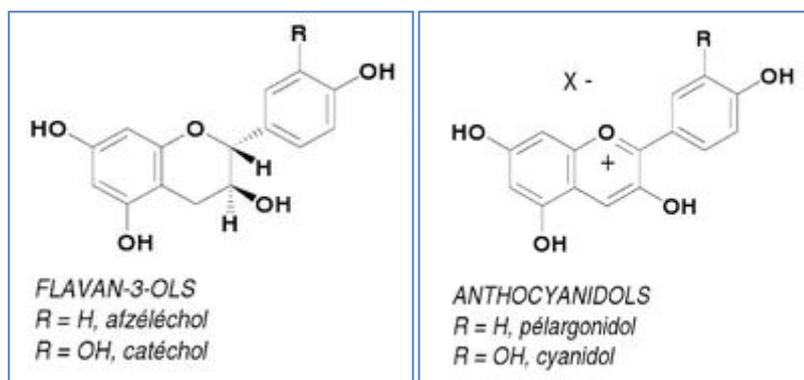


Figure 14: Structures de base des flavan-3-ols et anthocyanidols (Bruneton, 2009).

VI-2-1-3-4-Chalcones et aurones

Les chalcones, dépourvues de l'hétérocycle central, sont caractérisées par la présence d'un chaînon tricarboné, cétonique, α , β -insaturée. Si les substitutions sur le noyau A sont le plus souvent identiques à celles des autres flavonoïdes, le noyau B, est assez fréquemment monosubstitué.

Les aurones sont caractérisées par une structure de 2-benzylidèncoumaranone (Bruneton, 2009) (figure 15).

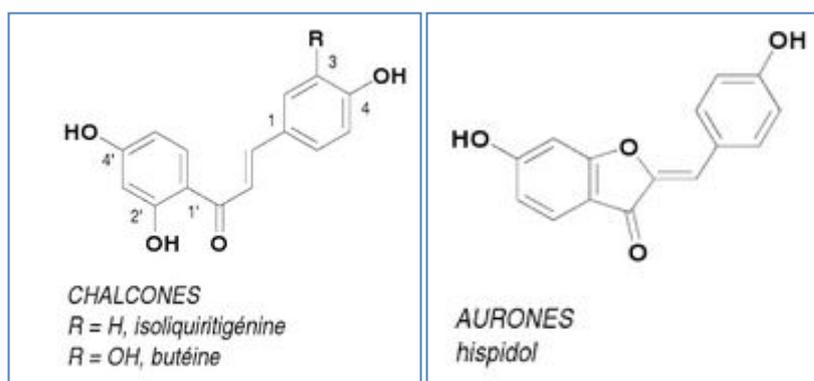


Figure 15: Structures de base des chalcones et aurones (Bruneton, 2009).

VI-2-1-3-5-Isoflavone

Les isoflavones font partie du groupe des flavonoïdes, ils sont formés par l'oxydation et l'élimination d'une molécule d'eau d'une flavone. Il existe une douzaine des types structuraux d'iso-flavonoïdes, selon leur formule chimique, mais le squelette de base est le 3-phénylchromane. Ils se rencontrent presque exclusivement dans la famille des fabacées, plantes produisant des fèves. Les isoflavones qui existent à l'état libre sont les composés les plus fréquents des isoflavonoïdes, connus depuis plus de cinquante ans (Roussel, 2005) (figure 16).

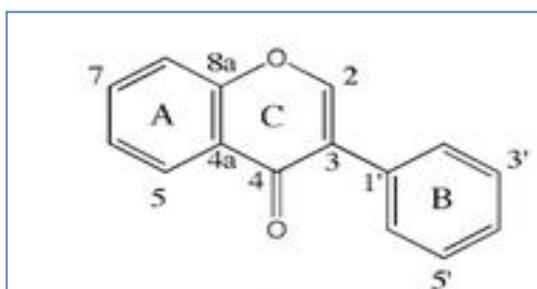


Figure 16: Structures de base des isoflavones (Victor and Preedy, 2012).

VI-2-1-3-6-Tannins

Utilisés depuis l'antiquité par l'homme pour le traitement des peaux d'animaux, les tannins ont une importance économique et écologique considérable et sont responsables de l'astringence de nombreux fruits et légumes et des produits qui en sont dérivés (vin, thé, bière...) (Macheixet al., 2005).

De nombreux tannins présentent des propriétés antioxydantes par le piégeage des radicaux libres ou encore par l'inactivation des ions pro-oxydants. Grâce à leurs fonctions phénoliques, qui ont un fort caractère nucléophile, les tannins sont d'excellents piègeurs de radicaux libres (Richelle et al., 2001 ; Lim et al., 2007).

VI-2-1-4-Propriété des flavonoïdes

VI-2-1-4-1-Activité antioxydante

L'interaction des flavonoïdes avec de nombreux radicaux a été décrite dans plusieurs études pour déterminer les principaux éléments de l'activité antioxydante. Grâce à leur faible potentiel redox, les flavonoïdes (FL-OH) sont thermodynamiquement capables de réduire les oxydants radicalaires tels que les superoxydes, les peroxydes, les alcoxyles et les hydroxyles par transfert d'hydrogène (Ghoul and Chebil, 2012).

Les antioxydants sont classés selon leur mode d'action: éliminateurs de radicaux libres, chélateurs d'ions métalliques, piègeurs d'oxygène dans des systèmes fermés. Les polyphénols, naturellement présents dans les aliments ou formés au cours des procédés de transformation sont considérés comme éliminateurs des radicaux libres (Chew et al., 2009).

VI-2-1-4-2-Piégeage des radicaux libres

Les flavonoïdes sont capables de piéger les radicaux libres d'oxygène (X) par transfert d'un électron ou de l'hydrogène :



Le radical hydroxyle formé est stabilisé par résonance. L'électron non apparié peut se délocaliser à travers le cycle aromatique, mais peut continuer à évoluer dans plusieurs processus (dimérisation, dismutation, recombinaison avec d'autres radicaux, réduction de molécule mère, oxydation de quinone) ou en réagissant avec des radicaux ou d'autres antioxydants. L'activité antiradicalaire était corrélée au potentiel d'oxydation des flavonoïdes (Ghoul and Chebil, 2012).

On considère maintenant, et plus globalement, que ces phénols que sont les flavonoides. Piègent les radicaux formés dans diverses circonstances :

VI-2-1-4-2-1-Auto oxydation lipidique

En général amorcée par un radical hydroxyle (ou par NO \cdot) qui arrache un hydrogène à la chaîne latérale d'un acide gras, elle forme un radical carboné (R \cdot), ce dernier réagit avec l'oxygène pour former des peroxydes cycliques et des radicaux hydroperoxyde (ROO \cdot) assurant la propagation de cette réaction en chaîne, il se forme également des radicaux alkoxyde lipophiles (RO \cdot) (Bruneton, 2009).

VI-2-1-4-2-2-Métaux chélatants

L'activité antioxydante des flavonoïdes peut être réalisée par la complexation des métaux de transition. Ils accélèrent la formation d'espèces réactives de l'oxygène. de plus, la complexation des métaux de transition peut améliorer l'activité antioxydante des flavonoïdes en réduisant leur potentiel d'oxydation (Ghoul and Chebil, 2012).

VI-2-1-4-3-Inhibition de l'enzyme

Les flavonoïdes sont des inhibiteurs des enzymes, y compris les oxydoréductases qui sont impliquées dans leurs espèces radicalaires du cycle catalytique (lipoxygénase, cyclooxygénase, monooxygénase, xanthine oxydase, protéine kinase ...).

La polymérisation enzymatique des composés phénoliques affecte leurs propriétés biologiques, ces propriétés, y compris les activités antioxydantes, peuvent dépendre du poids moléculaire des polymères synthétisés et du type et de la position des liaisons (ponts M .PDI, CC ou CO), en outre, en fonction de la méthode utilisée pour déterminer l'activité antiradicalaire (DPPH) des polyphénols, les résultats sont controversés (Ghoul and Chebil, 2012).

II- Matériels et Méthodes

II-1- Préparation des extraits

L'extraction de la partie aérienne de la plante *Genista sp.* a été effectuée selon le protocole utilisée habituellement dans le laboratoire (Unité de Recherche Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyses Physicochimiques et Biologiques. Département de Chimie, Université Frères Mentouri, Constantine 1).

II-2-Détermination de la teneur totale de l'extrait en phénols

La teneur en composés phénoliques totaux dans l'extrait butanolique a été déterminée en utilisant le réactif de Folin- Ciocalteus selon la méthode de Singleton et al., (1999). 20 µl de l'extrait (1mg/ml) a été mélangé avec 100 µl de réactif de Folin- Ciocalteus et 1580 µl d'eau distillée, après 3 min on ajoute 300 µl de carbonate de sodium (Na₂CO₃) 20%. Le mélange a été agité et l'absorbance a été mesurée à 765 nm après 2 h de réaction à la température ambiante. Tous les tests ont été effectués en triple. L'acide gallique a été utilisé comme standard. La courbe d'étalonnage (standard) a été préparé en utilisant 0, 50, 100, 150, 200, 250,500 mg / L des solutions d'acide gallique dans le méthanol: eau (10:90 , v / v). La concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été déterminée en µg d'équivalents d'acide gallique (GAE) par 1 mg de l'extrait à l'aide de l'équation suivante obtenue à partir d'une courbe standard d'acide gallique (R² = 0,991).

$$\text{Absorbance} = 0.001 \times [\text{acide gallique}]$$

II-3- Détermination de la teneur totale de l'extrait en flavonoïdes

La teneur totale en flavonoïdes dans l'extrait butanolique a été déterminée selon la méthode de Ordonez et al., (2006). A chaque 0.5 ml de l'extrait préparé dans le méthanol à une concentration de 1mg/ml, 0.5 ml d'AlCl₃ à 2% a été ajouté. Après 1 h d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 420 nm. La concentration des flavonoïdes a été déterminée en µg d'équivalent de quercétine (QE) par mg d'extrait en utilisant l'équation suivante du courbe étalon de la quercétine.

$$\text{Absorbance} = 0.034 \times [\text{quercétine } (\mu\text{g})] + 0.015$$

II-4-Evaluation du pouvoir antiradicalaire

La capacité des échantillons d'essai de donneur d'hydrogène a été examinée en présence de radical DPPH (1,1- diphényl-2 - picrylhydrazyl) en utilisant la méthode décrite par Braca et al., 2001. 3 ml d'une solution méthanolique 0,004 % du DPPH a été ajouté à différentes concentrations (1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 75 µg / ml) des échantillons d'essai. Après 30 minutes d'incubation à température ambiante l'absorbance a été mesurée à 517 nm. Le pourcentage d'inhibition de radical DPPH (I%) a été calculé comme suit : $I\% = (DO \text{ contrôle} - DO \text{ échantillon} / DO \text{ contrôle}) \times 100$.

L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle.

II-5-Expérimentations animales

II-5-1-Effet préventif de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* sur la toxicité aigüe induite par la doxorubicine (15mg/kg)

Dans cette étude, les rats mâles de la souche *Wistar albinos* pesant entre (180-200g) sont utilisés. Dès leurs réceptions, les rats sont divisés en 4 groupes de 7 rats dans des cages standards pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant d'être utilisés dans des différentes expériences. Pendant cette période, les animaux ont un accès libre à la nourriture et à l'eau (croquettes provenant de la société de production des aliments d'animaux, Bouzaréat, Alger), ils sont maintenus dans une animalerie à une température constante (22 ± 2) °C à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h.

Les rats sont répartis en quatre groupes de 7 rats:

T : Le groupe témoin non traité.

EX 100mg/kg : reçoit l'extrait par gavage à la dose (100mg/kg) pendant 10 jours.

D : reçoit une seule injection intra-péritonéale (15mg/kg) au 7^{ème} jour (Ashouret al., 2011).

EX+D 100mg/kg : traités avec l'extrait par gavage à la dose (100mg/kg) pendant 10 jours et d'une mono prise de DOX par voie intra-péritonéale à la dose de (15mg/kg) au 7^{ème} jour.

II-5-2- Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes

Après les différents traitements, les rats sont décapités par dislocation cervicale et les foies et les cœurs sont immédiatement prélevés, pour l'analyse des paramètres du stress oxydant. Le sang récupéré est immédiatement centrifugé à 4000 t/min pendant 10 minutes à 10°C centrifugeuse, pour l'analyse des paramètres biochimiques. Ces derniers sont déterminés par des méthodes colorimétriques en utilisant des Kits commerciale (Spinreact, Espagne).

II-5-3- Préparation d'homogénat et de cytosol

Après le sacrifice des rats, une perfusion aura lieu avec une solution froide de NaCl (0,9%) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. En suite ,les organes sont coupés en petits morceaux, pesés, homogénéisés pour doser l'MDA, le GSH et l'activité enzymatique de GPx. Le dosage des protéines dans les fractions cytosoliques est réalisé par la méthode de Lowry (1951).

II-5-4- Dosage de MDA au niveau d'homogénat

La peroxydation lipidique dans le (foie et cœur) est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Uchiyama and Mihara, 1978. Le MDA est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose (lecture à 532 nm).

Pour le dosage du MDA, 20% du foie et 10% du cœur est additionné à une solution de KCl (1.15 %) puis broyage par un homogénéiseur de Dounce (Kontes, *Glass companyan ISO-9001 steered firm, New Jersey USA*). À 0,5 ml de l'homogénat ; 0,5 ml d'acide phosphorique 20 % et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 % sont additionnés. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 45 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15minutes à 3000 tours/minute, l'absorbance est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm.

II-5-5-Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du GSH est basé sur la méthode colorimétrique d'Ellman (1959).Le dosage de glutathion est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- Dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB) libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) absorbant à 412 nm, Pour ce dosage, un gramme de chaque organes (frais ou congelé) est homogénéisé dans trois volumes de TCA 5 % à l'aide d'un broyeur de Dounce puis centrifugé à 2000 rpm. 50 µl de surnageant sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 8). À 3 ml du mélange de dilution, 20 µl de DTNB (0,01 M) sont additionnés. L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 5 %.

II-5-6- Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



La densité optique a été mesurée à 412 nm et l'activité de l'enzyme GPx a été exprimée en $\mu\text{mol GSH / mg protéine}$.

La concentration cytosolique des protéines est évaluée par la méthode de Lowry (1951). Sous les mêmes conditions, une gamme étalon est établie en utilisant (0 à 0,5 mg) de protéine avec le sérum albumine bovine. L'absorbance est mesurée à 750 nm.

II-5-7- Évaluation de l'activité enzymatique d'aspartate transaminase

L'activités enzymatique d'aspartate transaminase (ASAT) est determine selon la methodede Bergmeyer et al., 1987, en utilisant des kits commerciaux (QuimicaClinicaAplicada S.A,Spain).

II-5-8- Dosage du cholestérol

Le dosage du cholestérol est réalisé selon la méthode de Naito (1984). Ce dosage est basé sur la transformation des esters de cholestérol au cholestérol libre, ensuite leur oxydation donne la naissance de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui réagit avec le phénol et le 4-Aminophenazone dont la présence de l'enzyme de peroxydase pour donner un composant de couleur rose. Leur densité augmente proportionnellement avec la concentration de cholestérol dans l'échantillon à 505 nm.

II-5-9- Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides est réalisé à l'aide d'un kit commercial (Spinreact, Espagne) et selon la méthode enzymatique et colorimétrique de Fossati et principe (1982). L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm est directement proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum.

II-5-10-Etude histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées à l'hôpital Abd Elhafid Boudjemaa de Constantine, laboratoire d'Anatom Pathologique, suivant la technique décrite par (Houlot ,1984). La technique comporte cinq étapes principales:

II-5-10-1- La fixation des échantillons

Après la décapitation des rats, des fragments du foie des quatres lots ont été rapidement fixés dans le formaldéhyde 10% afin d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies et entraînant leur insolubilité.

II-5-10-2- La déshydratation et l'éclaircissement des échantillons

Après la fixation, les échantillons sont retirés du formol puis rincées à l'eau distillée. Ensuite, ils sont placés dans des cassettes spéciales à parois trouées. La déshydratation se fait en utilisant un automate (Leica TP 1020) qui fait immerger les cassettes des échantillons dans des bains successifs d'éthanol à concentration croissante (70 %, 95 % et 100 %), puis dans des bains de xylène pour l'éclaircissement des tissus et en fin les pièces sont plongées dans des bains de paraffine liquide qui va peu à peu pénétrer les tissus en remplaçant le solvant.

II-5-10-3- L'inclusion des échantillons

Après la saturation des échantillons par la paraffine liquide, ils sont inclus par la paraffine dans de petits moules à fond plat afin de construire des blocs, pour faciliter sa coupe en utilisant l'appareil à inclusion « Leica EG 1150 C » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

II-5-10-4- La réalisation des coupes histopathologique

Après l'étape d'inclusion, les blocs de paraffine sont coupés en tranches minces de 4 à 5 µm grâce à un microtome « Leica RM 2125 RT ». Les coupes sont étalées sur des lames de verre et collées sur la lame par l'utilisation de gélatine liquide. Les lames sont ensuite placées dans un bain marie pour déparaffiner les coupes, puis séchées dans une étuve à 60°C pendant 2 heures.

II-5-10-5- La coloration

Les coupes sont colorées par l'utilisation de la technique à l'Hématoxyline-Eosine selon les étapes suivantes:

- Lavages des lames à l'eau du robinet puis rinçage à l'eau distillée.
- Les lames sont immergées dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleu violacée les structures basophiles (noyaux).
- La différenciation des coupes dans 100 ml d'alcool éthylique à 70 % et 50 ml d'acide HCl puis lavages dans un bain d'eau du robinet.
- Les lames sont plongées dans un bain d'eau ammoniacale à 2 % afin de bleuir les coupes puis immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme).
- Après séchage, le montage des lames a été ensuite effectué pour pouvoir les examiner à différents grossissements à l'aide du microscope optique muni d'un appareil photo intégré.

II-6-Évaluation statistique

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

ns : $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative.

* : $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative.

** : $0,05 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative.

*** : $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

III- Interprétation des résultats

III-1- Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux

Les résultats obtenus montrent la richesse de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* en polyphénols et en flavonoïdes dont la teneur est $533 \pm 15,58 \mu\text{g}$ d'équivalent d'acide gallique/mg d'extrait et $42,382 \pm 1,12 \mu\text{g}$ d'équivalent de quercétine/mg extrait respectivement.

III-2-Evaluation du pouvoir anti radicalaire

Les résultats obtenus dans cette méthode montrent que l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* a une capacité de donner l'hydrogène au radical DPPH. Une diminution dose dépendante du radical DPPH a été observée lors du traitement. On n'observe que l'extrait a des capacités de piéger le radical DPPH avec une IC_{50} équivalente à $32,27 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$ par rapport à la vitamine C $IC_{50} = 5,183$ (Figure 17).

La figure 21 indique qu'il y a une augmentation significative du pourcentage de piégeage du radical DPPH.

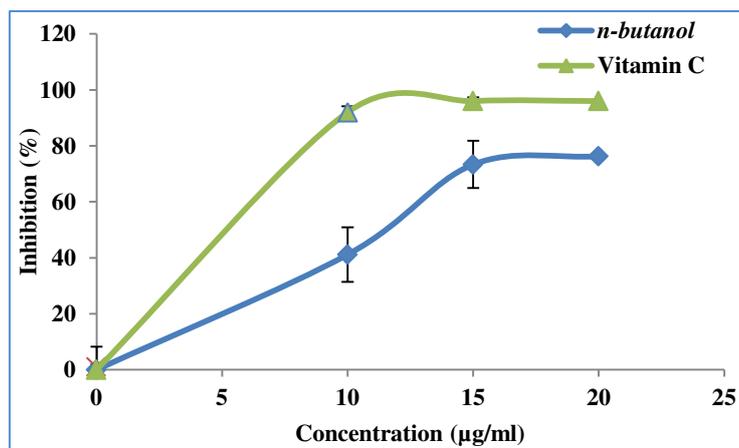


Figure 17: L'activité antiradicalaire de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* et la vitamine C vis-à-vis du radical libre DPPH. (moyenne de trois répétition).

III-3-L'effet protecteur de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* vis-à-vis la toxicité aiguë induite par la doxorubicine (15mg/kg)

III-3-1-Les enzymes transaminase AST et ALT

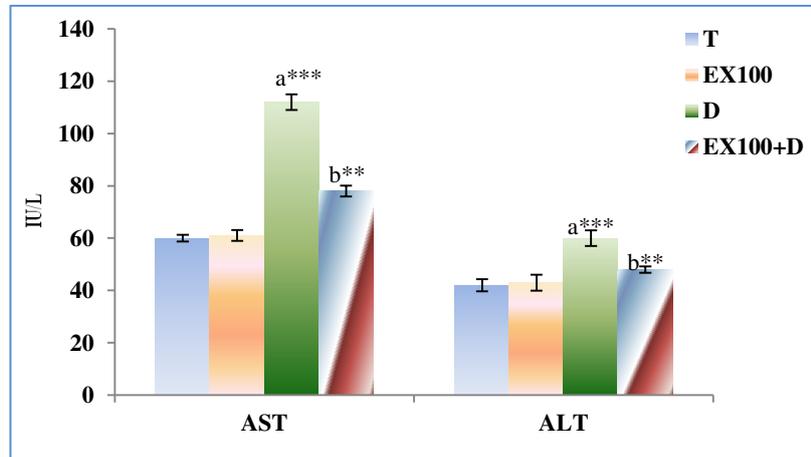


Figure 18 : Effet de la doxorubicine et l'extrait butanolique sur la fonction hépatique et sa libération des transaminases ASAT et ALAT. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.05$, * : $P < 0.001$, a : Groupes comparés au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe DOXO**

L'effet de la doxorubicine et l'extrait butanolique sur la fonction hépatique est illustré dans la (Figure 18). Les résultats obtenus montrent une élévation très hautement significative ($p < 0.001$) du niveau sérique d'AST et d'ALT chez les rats traités par la DOX en comparaison avec le groupe témoin non traité.

Par contre, l'administration de l'extrait (100 mg/kg) temporelise l'effet de la doxorubicine comparant avec le groupe traité par la DOX ($p < 0.05$). Cependant et comparant avec le groupe traité par la DOX, le prétraitement par l'extrait butanolique (100mg/kg), on constate une diminution significative ($p < 0.05$) d'ALT. Ces résultats confirment que l'extrait butanolique de cette plante a un effet protecteur vis-à-vis la toxicité provoquée par la DOX.

III-3-2-L'effet des différents traitements sur le taux du cholestérol et les triglycérides

Les résultats présentés dans la (Figure 19) montrent une augmentation significative du taux de cholestérol ($p < 0.001$) chez les rats traités par la DOX en comparant avec les rats du groupe témoin non traité. Par contre, chez les rats prétraités par l'extrait par l'extrait (100 mg/kg) provoque une diminution du taux de cholestérol. Cependant, on note que ce traitement tempore l'effet de la DOX et normalisent les valeurs du cholestérol ($p < 0.05$).

Aussi bien, on remarque une augmentation significative du taux des triglycérides chez les rats traités par la DOX. Par contre, le prétraitement par l'extrait butanolique (100mg/kg) réduit ces valeurs significativement ($P < 0.05$), ce qui signifie que cet extrait a pu diminuer l'excès du cholestérol et des triglycérides dans le sang.

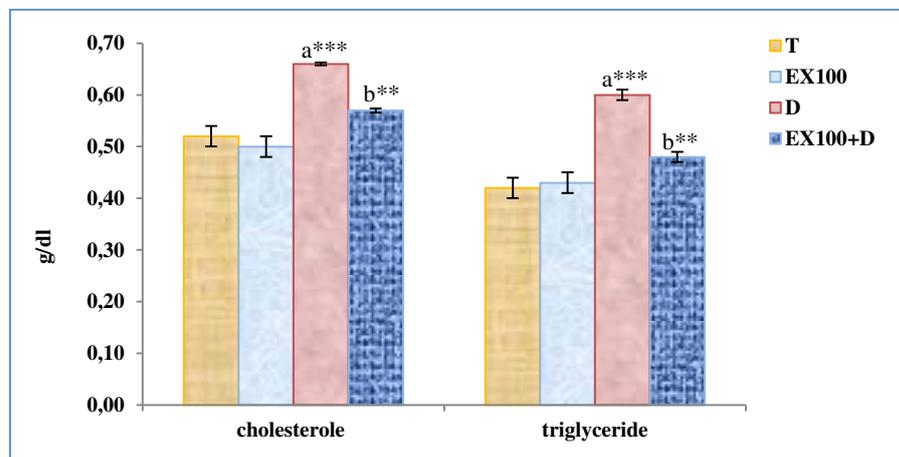


Figure 19 : Influence de l'administration de l'extrait butanolique sur le taux du cholestérol et triglycéride chez les différents lots.

*Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.05$,
*** : $P < 0.001$,*

a : Groupes comparés au groupe témoin.

b : Groupes comparés au groupe DOXO.

III-3-3- L'effet sur la peroxydation lipidique (taux d'MDA) dans le foie et le cœur

Nous avons constatés une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$; $p < 0.05$) d'MDA chez les rats recevant la DOX (foie et cœur) comparant au groupe témoin non traité. Par ailleurs, une diminution significative ($p < 0.001$; $p < 0.05$) du taux d'MDA est constatée dans le foie et le cœur chez les rats recevant la DOX et traités par l'extrait avec les doses (100 mg/kg). Ce résultat explique que l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* a un effet protecteur. Le prétraitement par l'extrait diminue l'oxydation des lipides chez les rats et normalise la valeur d'MDA comparativement au groupe témoin (figure 20).

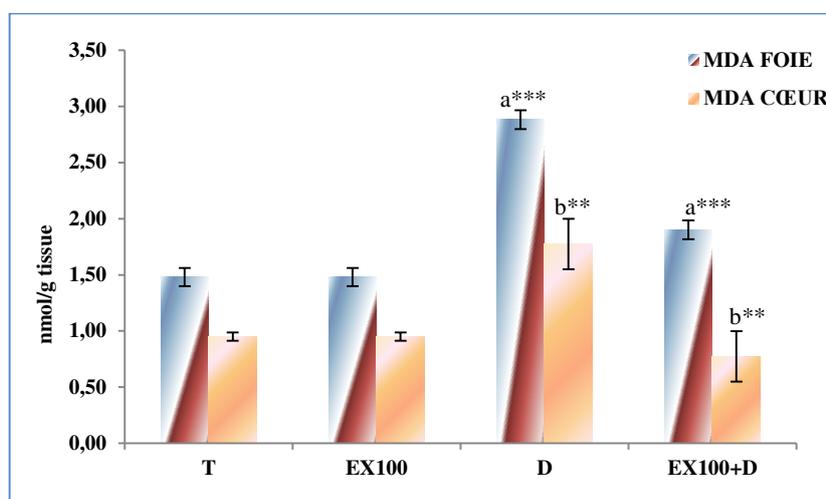


Figure 20 : Influence de l'administration de l'extrait butanolique sur la concentration en MDA (foie et cœur). Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.05$, * : $P < 0.001$, a : Groupes comparés au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

III-3-4-L'effet sur le glutathion réduit (GSH) du foie et le cœur

Les résultats illustrés dans la figure (21) montrent un effet remarquable de l'extrait butanolique (100mg/kg) sur le taux du glutathion réduit ou GSH. Nous avons remarqués une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du taux de GSH au niveau du foie et cœur chez les rats traités par la DOX par rapport au groupe témoin non traité. Aussi bien, une augmentation significative de GSH est constatée au niveau du cœur des rats recevant la DOX et prétraités par l'extrait butanolique (100 mg/kg) comparant à celui du groupe DOX.

D'autre part au niveau du foie, une variation significative ($p < 0.05$) du GSH est observée chez les rats recevant la DOX et prétraités par l'extrait butanolique.

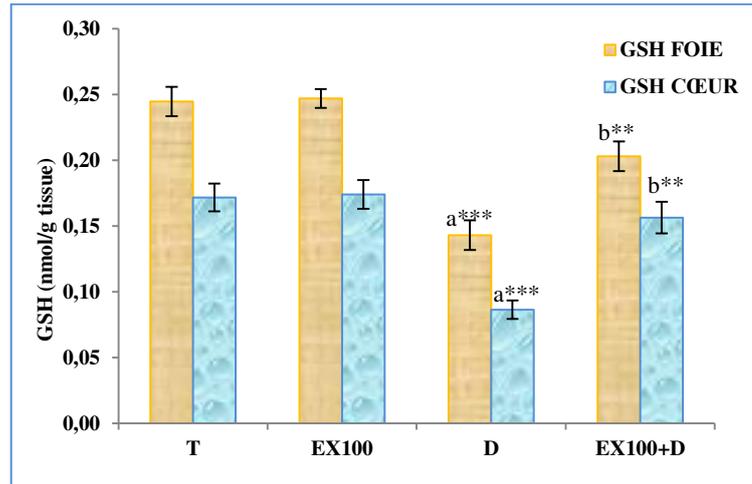


Figure 21 : Effet de l'extrait butanolique sur le niveau de GSH dans le (foie et cœur). Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. test de Student t: * : $p < 0.001$, ** : $P < 0.05$.
a : Groupes comparés au groupe témoin.
b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

III-3-5- L'effet sur l'activité de la GPx du foie et le cœur

Les résultats illustrés dans la figure (22) montrent une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) de l'activité enzymatique du GPx dans l'homogénat du foie et le cœur chez les rats traités par la DOX comparant à celle mesurée chez les rats témoins non traités. L'activité enzymatique de ce système antioxydant est conservée à son niveau normal chez les rats recevant la DOX et prétraités par l'extrait à la dose 100 mg/kg au niveau du foie et cœur par rapport au groupe DOX ($p < 0.05$).

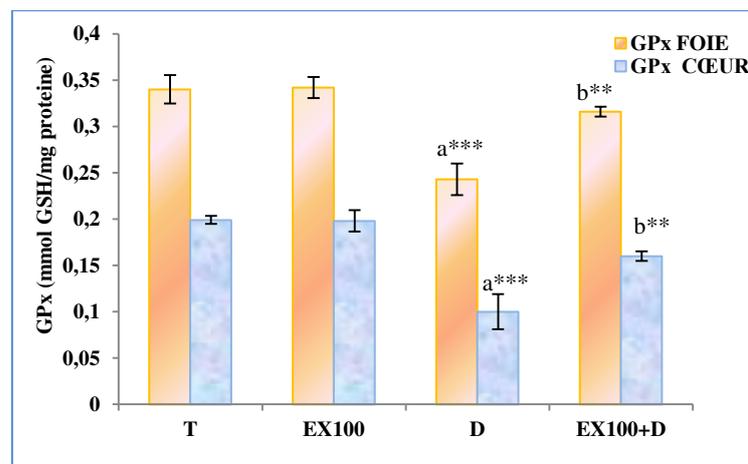
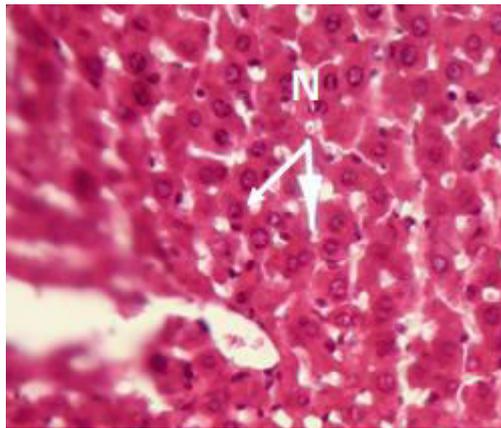


Figure 22 : Effet de l'extrait butanolique sur l'activité de la GPx dans le (foie et cœur). Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. test de Student t: * : $p < 0.001$, ** : $P < 0.05$.
a : Groupes comparés au groupe témoin.
b : Groupes comparés au groupe DOXO.**

III-4- Analyse histopathologique

L'analyse microscopique réalisée sur le tissu hépatique est figurée dans les figures 23, 24 et 25. L'histologie du parenchyme hépatique des rats appartenant au lot témoin révèle une morphologie intacte faite de lobules centrés par une veine Centro-lobulaire et composés d'hépatocytes à cytoplasme éosinophile plus ou moins bien limité et aux noyaux arrondis légèrement basophiles et réguliers figure (23).



**Figure 23 : Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats du lot témoin G. (10x40).
N: Noyau**

Chez les rats traités par la DOX seule : l'étude histologique montre un parenchyme hépatique d'architecture conservée présente :

Une nécrose hépatocytaire ; congestion vasculaire (figure 24 A) ; des pigments biliaires (figure 24 B) avec des corps apoptotiques (figure 24 C).

Pour les lots des rats prétraités par l'extrait de plante, l'aspect histologique a objectivé que les dommages observés chez les rats traités par la DOX ont radicalement diminués (figure 25).

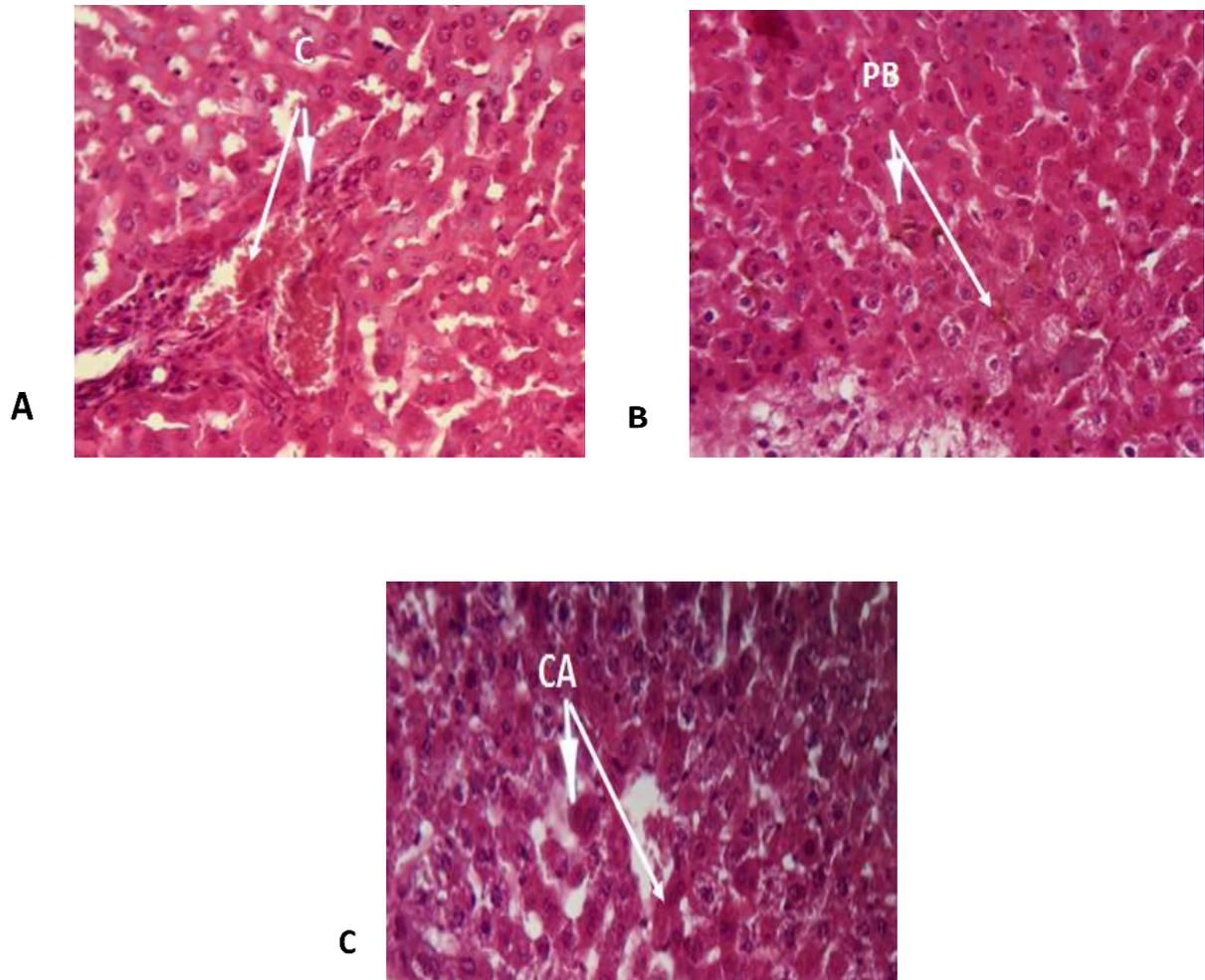


Figure 24: Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats du lot DOX G. (10x40).

C : Congestion vasculaire

PB : Pigments Biliaires

CA : Corps Apoptotiques

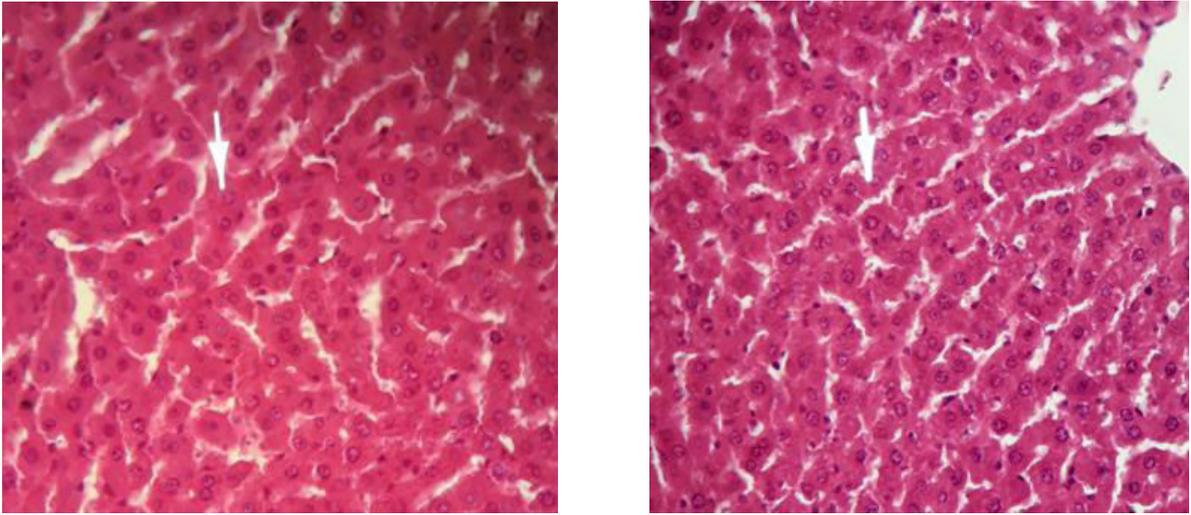


Figure 25: Observation microscopique des coupes histologiques du foie des rats prétraités par l'extrait butanolique et doxorubicine G. (10x40).

IV- Discussion

Dans la présente étude, l'extrait butanolique de la plantes *Genista sp.* montre une richesse en polyphénols avec un taux élevé des flavonoïdes. Ces composés phénoliques s'avèrent d'un pouvoir anti radicalaire important comparés à la vitamine C.

La méthode de DPPH est une méthode utilisée pour basé sur la mesure du piégeage des radicaux libres de DPPH (1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) en solution dans le méthanol. Le DPPH est un radical libre stable violet en solution. Dans ce test les antioxydants réduisent le DDPH ayant une couleur violette, cette couleur disparaît rapidement au un composé jaune, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons.

Cette décoloration peut être suivie par spectrophotométrie en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm lorsque le DPPH est réduit par un capteur de radicaux libres. On peut résumer cette réaction par l'équation suivante:



AH : représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH. (violet) pour le transformer en molécule DPPH-H (Brand-Williams et al., 1995).

Les anthracyclines sont des agents chimio thérapeutiques anticancéreux efficaces mais peut induire une cardiotoxicité grave. Les antibiotiques d'anthracycline, y compris la doxorubicine, ont été utilisés pour la chimiothérapie du cancer pendant plus de 20 ans. Tandis que DOX s'est révélée efficace également contre les tumeurs solides. Malgré l'utilité de cet agent dans l'élimination des cellules cancéreuses, une cardiotoxicité sévère survient chez environ 20% des patients traités avec des anthracyclines. Ceux-ci peuvent survenir pendant ou peu après le traitement (Kim et al., 2003).

Les résultats obtenus montrent un grand déséquilibre dans la fonction des différents organes étudiés chez les rats traités par la doxorubicine par rapport au groupe témoin.

Le but de cette étude est de connaître l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de plante *Genista sp.* sur la toxicité cardiaque et hépatique causée par la doxorubicine avec la dose (15mg/kg). Les résultats biochimiques obtenus indiquent que la doxorubicine a causé une toxicité cardiaque et hépatique avec la dose (15mg/kg).

Il a été suggéré que DOX sous forme de DOX semiquinone joue un rôle majeur dans son action hépatotoxique. Les semiquinones sont instables dans des conditions aérobies, générant ainsi des radicaux anioniques superoxydes en réagissant avec l'oxygène moléculaire. Les hépatocytes sont les cibles probables de l'attaque des espèces réactives de l'oxygène dans le foie défaillant. Il est concevable que les radicaux libres causent des dommages à leur formation. Les transaminases sériques ont long temps été considérées comme des indicateurs sensibles des dommages de la fonction hépatique. La lésion des hépatocytes altère leur fonction de transport et leur perméabilité membranaire, entraînant une fuite des enzymes des cellules, cette fuite entraîne une diminution des taux d'ALT et d'AST dans les cellules hépatiques mais une augmentation des taux d'ALT et d'AST dans le sérum (Mohan et al., 2010).

Dans cette étude, les résultats obtenus montrent une élévation très hautement significative ($p < 0.001$) du niveau sérique d'AST et d'ALT chez les rats traités par la DOX (15mg/kg) en comparaison avec le groupe témoin non traité.

D'après les résultats obtenus, l'administration de l'extrait (100 mg/kg) temporelise l'effet de la doxorubicine et normalise l'activité de ces enzymes. Cela révèle que l'extrait butanolique de cette plante a un effet protecteur vis-à-vis la toxicité provoquée par la DOX.

Le stress oxydatif est considéré comme la principale cause de cardiotoxicité induite par la doxorubicine (Sou Hyun Kim et al., 2017). La forme semiquinone de la doxorubicine interagit avec l'oxygène moléculaire et produit des espèces réactives de l'oxygène, également en présence de fer, un complexe est formé (complexe iron-doxorubicine) ce complexe réduit O_2 à H_2O_2 et autres espèces réactives de l'oxygène (Xinyi tao et al., 2017). Il y a de plus en plus de preuves expérimentales suggérant que les effets potentiellement mortels de la doxorubicine sur le cœur résultent d'une lésion tissulaire oxydative induite par un médicament. Le métabolisme de l'oxygène réactif lié à la doxorubicine peut submerger la capacité limitée du cœur à détoxifier les radicaux libres, ce qui entraîne des dommages oxydatifs étendus aux cellules myocardiques (Sou Hyun Kim et al., 2017).

Dans notre étude, le traitement des rats avec la DOX (15mg/kg) augmente significativement le taux d'MDA au niveau du foie et cœur ($p < 0.001$) qui est un indicateur important de la peroxydation des lipides. Cela est contrairement au taux du GSH et GPx, nous avons remarqués une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du taux de GSH et de l'activité enzymatique du GPx au niveau du foie et cœur chez les rats traités par la DOX par rapport au groupe témoin non traité.

Autre étude (Yeh et al., 2009), sur des rats mâles de la race *Sprague-Dawley* qui ont subis une toxicité par la DOX a provoqué une augmentation significative du taux d'MDA et une réduction significative de l'activité des enzymes antioxydantes GPx et CAT.

La peroxydation lipidique est l'un des principaux mécanismes impliqués dans la cytotoxicité de la doxorubicine (Tiwari et al., 2018). Elle est un processus causé par les radicaux libres, conduisant à la dégradation oxydative des acides gras polyinsaturés des membranes (Mazunder et al., 2005).

L'augmentation du taux de MDA est un résultat logique du stress oxydatif sévère et de la peroxydation lipidique (Xinyi Tao et al., 2017).

Les ROS peuvent induire une peroxydation lipidique et perturber l'agencement bicouche lipidique de la membrane qui peut inactiver les récepteurs et les enzymes liés à la membrane et augmenter la perméabilité tissulaire. Les produits de la peroxydation lipidique, tels que le MDA est capable d'inactiver de nombreuses protéines cellulaires en formant des liaisons croisées de protéine (MDA) (Birben et al., 2012).

On a constaté aussi bien, une augmentation significative au niveau du cholestérol et des triglycérides chez le groupe traité par la DOX seule, cela est contrairement au groupe témoin, mais les rats prétraitées par l'extrait butanolique ont des valeurs de cholestérol et des triglycérides normaux, cela prouve que l'extrait butanolique temporeise significativement la valeur du cholestérol ainsi que celle des triglycérides d'après ces résultats.

En conséquence, nos études biochimiques ont indiquées que la DOX a causée une hépatotoxicité qui a été empêchée par les flavonoïdes contenus dans l'extrait butanolique. On distingue aussi que notre extrait butanolique a un pouvoir diminuant de l'excès du cholestérol et des triglycérides au niveau du sang.

Le GSH est l'antioxydant endogène le plus abondant et a un rôle potentiel à jouer dans la défense contre le stress oxydatif grâce à sa capacité de piégeage électrophile. Ainsi, on considère que le niveau de GSH est un déterminant important de la capacité antioxydante dans le tissu.

Il a été suggéré que la génération de radicaux oxygénés par le cycle redox lié à la doxorubicine pourrait expliquer les pools de GSH appauvris dans le cœur et le foie qui ont été trouvés après l'administration de la doxorubicine. Le traitement à la doxorubicine réduit significativement des niveaux de GSH dans le cœur et le foie, suggérant que de faibles niveaux de GSH contribuent partiellement à la diminution du stress oxydatif suivi par l'amélioration de la peroxydation lipidique (Sou Hyun Kim et al., 2017).

Le prétraitement des groupes par l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* a entraîné une augmentation du niveau d'enzymes antioxydantes (GSH ,GPx) dans le foie et le cœur, ainsi que une normalisation du taux d'MDA et une normalisation de taux du GSH au niveau de ces deux organes.

Nos études biochimiques ont indiquées que le prétraitement par l'extrait butanolique modifie la valeur du cholestérol ainsi que la valeur des triglycérides. Ces résultats indiquent que l'extrait butanolique de *Genista sp.* peut protéger les cellules contre les dommages oxydatifs causés par l'administration de doxorubicine dans le cœur et le foie des rats.

Les résultats de notre étude histologique montrent que le traitement des rats mâles par 15 mg/kg de la DOX provoque des changements morphologiques au niveau du foie. On observe une présence d'une nécrose hépatocytaire ; congestion vasculaire; des pigments biliaires avec des corps apoptotiques, résultats obtenus sont conformès avec les recherches de (Rašković et al., 2011).

D'autre part, le prétraitement avec l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* (100mg/kg) a diminué les changements morphologiques provoqués par la doxorubicine (15mg/kg) au niveau du foie par rapport au groupe témoin. Ces résultats conforment les travaux de (Summya et al., 2013).

Conclusion générale

Les effets secondaires de la chimiothérapie varient en fonction du médicament utilisé, comme la doxorubicine. Bien que , la doxorubicine soit utilisée dans le traitement de nombreux types de cancer, elle est susceptible de produire des radicaux libres dans le foie et les tissus cardiaques entraînant un déséquilibre dans le statut redox cellulaire.

Ces effets secondaires peuvent être réduits ou évités, grâce à un traitement préventif par les extraits des plantes médicinales qui sont la source de la plupart des antioxydants, qui ont la capacité de piégeriez les radicaux libres.

Les résultats *in vivo* ont confirmés que la doxorubicine induit la toxicité cardiaque et hépatique .En effet, il a été démontré que les systèmes de défense antioxydant (GPx, et GSH) ont été diminués au niveau des organes étudiés (foie et cœur). Par contre, on a évalué une augmentation des AST, ALT, cholestérol et des triglycérides dans le plasma indiquant une peroxydation lipidique des membranes des cellules hépatiques et cardiaques. Aussi bien, l'augmentation de taux d'MDA l'un des bio marqueurs de stress oxydant.

En outre, les résultats trouvent que l'extrait de la plante *Genista sp.* offre une protection efficace contre le stress oxydant dans le tissu hépatique et cardiaque induite par la doxorubicine en diminuant l'augmentation des paramètres biochimique (AST, ALT, cholestérol et des triglycérides) et de taux d'MDA, et en augmentant le niveau des enzymes antioxydants (GSH et GPx) . Aussi, les déférentes analyses histologiques ont confirmées l'effet protecteur de la plante *Genista sp.* où elle peut améliorer les dommages histologiques hépatiques causés par la doxorubicine.

En conclusion, l'extrait butanolique de plante *Genista sp.* offre un bon effet contre les radicaux libres qui sont formés par la DOXO, grâce à ces substances intéressantes en thérapeutique, par leur pouvoir scavenger contre les espèces réactives de l'oxygène dans les deux organes (foie et cœur).

Résumé

L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de la plante *Genista sp.* sur la toxicité cardiaque et hépatique induite par la doxorubicine, ainsi que l'évaluation du stress oxydatif causé par ce médicament. Cette étude a montrée l'effet toxique de ce médicament sur le cœur et le foie lors du traitement de rats avec une seule injection intrapéritonéale de (15mg/kg). La toxicité cardiaque et hépatique a été caractérisée par une augmentation de l'activité des paramètres biochimiques (ALAT, ASAT, Triglycérides et du Cholestérol), une augmentation du taux de MDA, et une diminution du taux de GSH et l'activité de enzyme (GPx).

Les résultats obtenus montrent que le rôle protecteur de l'extrait butanolique (100mg/kg) est confirmé: le prétraitement avec cet extrait réduit l'activité des indicateurs biochimiques (ALAT, ASAT, Triglycérides, Cholestérol), l'inhibition de l'activité oxydante lipidique et la modification de l'activité de (GPx), et le taux du GSH, cela est dû à l'activité des flavonoïdes trouvés dans cet extrait, qui joue un rôle dans la capture des radicaux libres. Sur la base de l'étude histologique du foie, l'efficacité de l'extrait butanolique a été confirmée en réduisant les déséquilibres aigus observés chez les rats traités par la doxorubicine.

L'extrait *n*-butanolique de la plante *Genista sp.* contient des substances intéressantes en thérapeutique, par leur pouvoir antioxydant et chémoprotecteur dans le foie et cœur.

Mots-clés: *Genista sp.* ; Doxorubicine ; Cardiotoxicité ; Hépatotoxicité ; Stress oxydatif ; Activité antioxydante ; Extrait *n*-butanolique ; La peroxydation lipidique.

Abstract

The objective of this study was to determine the protective effect of the *n*-butanoli extract of *Genista sp.* on doxorubicin-induced cardiac and hepatic toxicity, as well as the assessment of oxidative stress caused by this drug. This study showed the toxic effect of this drug on the heart and liver when treating rats with a single peritoneal injection of (15mg / kg). Cardiac and hepatic toxicity was characterized by an increase in the activity of biochemical parameters (ALT, ASAT, Triglycerides and Cholesterol), an increase in the level of MDA, and a decrease in GSH level and enzyme activity (GPx).

The results obtained show that the protective role of butanol extract (100mg/kg) is confirmed: pretreatment with this extract reduces the activity of biochemical indicators (ALT, AST, Triglycerides, and Cholesterol), inhibition of lipid oxidizing activity and modification. The activity of the flavonoids found in this extract, plays a role in the capture of free radicals. Based on the histological study of the liver, the efficacy of butanol extract was confirmed by reducing acute imbalances observed in rats treated with doxorubicin.

Keywords: *Genista sp.*; Doxorubicin; Cardiotoxicity; Hepatotoxicity; Oxidative stress; Antioxidant activity; *n*-butanol extract; Lipid peroxidation.

ملخص :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي للمستخلص البيتا نولي لنباتات *Genista sp.* على السمية الحادة المحرصة بواسطة دواء (Doxorubicine) عند الجرعة 15mg/kg لدى ذكور الجرذان من سلالة *Wistar Albinos*. وقد أظهرت هذه الدراسة التأثير السام لهذا الدواء على القلب والكبد اثر معاملة الجرذان عن طريق الحقن تحت الصفاق لجرعة واحدة 15mg/kg. ولقد تميزت هذه السمية بارتفاع نشاط المؤشرات البيو كيميائية (ALAT, ASAT, Triglyceride, Cholestèrol), زيادة في معدل (MDA) وانخفاض في نشاط الانزيمات (GPx) المضادة للاكسدة بالإضافة الى انخفاض في مستوى (GSH) ومن خلال النتائج المتحصل عليها اثبت الدور الوقائي للمستخلص البيتانولي, حيث أدت المعالجة المسبقة بهذا المستخلص عند الجرعة 100mg/kg الى خفض نشاط المؤشرات البيو كيميائية (ALAT, ASAT, Triglyceride, Cholestèrol) إضافة الى تثبيط نشاط الفوق الاكسدة للبيدية و تعديل في نشاط الانزيمات المضادة للاكسدة (GPx) و مستوى GSH وهذا راجع الى نشاط الفلافونويدات الموجودة على مستوى هذا المستخلص التي تلعب دور في التقاط الجذور الحرة. وبناء على الدراسة النسيجية للكبد تم التأكد من فعالية المستخلص البيتانولي في خفض الاختلالات الحادة الظاهرة عند الجرذان المعالجة بالدوكسوروبسين.

الكلمات المفتاحية: *Genista sp.*, الدوكسوروبسين, السمية القلبية, السمية الكبدية, الإجهاد التاكسدي, النشاط المضاد للأكسدة, الفلافونويدات, المستخلص البيتانولي, الاكسدة الفوقية للدهون.

Références

A

Ashour Osama M., Elberry Ahmed A., Alahdal Abdulrahman M., Al Mohamadi Ameen M., Nagy Ayman A., Abdel-Naim Ashraf B., Abdel-Sattar Essam A., Mohamadin Ahmed M. (2011). Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against doxorubicin-induced oxidative cardiotoxicity in rats. *Med Sci Monit*; 17(4): BR110-115.

B

Belaïch R and Boujraf S. (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Oxidative stress and inflammatory factors in hemodialysis: Effects and strategies. Médecine des Maladies Métaboliques*; 10 (1) : 38-42.

Bengaid D., Ribeiro A., Amri M., Scherman D., Arnaud P. (2017). Reduction of Hepatotoxicity Induced by Doxorubicin. *Journal of Integrative Oncology*; 6(3) :3-12.

Bergmeyer HU., Scheibe P., Wahlefeld AW. (1978). Methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. *Clin. Chem*, 24 : 58-73.

Beshay NMZ., Anwar AM., Mona EA., Ayman EK. (2011). Acute Doxorubicin Toxicity Differentially Alters Cytochrome P450 Expression and Arachidonic Acid Metabolism in Rat Kidney and Live. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 39 :1440–1450.

Birben E., Ph D., Umit Murat Sahiner MD., CansinSackesen MD., Serpil Erzurum MD., Omer Kalayci MD. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense - *NCBI - NIH World Allergy d'organes J*; 5 (1): 9-19.

Booser DJ and Hortorbagyi GN. (1994). Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. *Drugs* ; 47 (2) : 223-58.

Borg JM and Reeber A. (2008). *Biochimie métabolique*, Ellipses, France. 257-269.

Braca A., De Tommasi N., Di Bari L., Pizza C., Politi M., Morelli I. (2001). Antioxidant principles from *Bauhinia terapotensis*. *Journal of Natural products*, 64:892-895.

Brand-Williams W., Cuvelier ME., Berset C. (1995). Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm. Wiss Technol*, 28: 25-30.

Bronner WE and Beecher GR. (1995). Extraction and measurement of prominent flavonoids in orange and grapefruit juice concentrates. *Journal of Chromatography A*, 705:247-256.

Bruce A., Bohm., Tod F., Stuessy.(2013). *Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)*. Springer Science & Business Media. 91.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, (3^{ème} éd.). Paris: Editions médicales internationales, éditions Tec & Doc Lavoisier. 1120.

Bruneton J. (2008). Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants (2e ed. - retirage broch").Lavoisier. 312.

Bruneton J. (2009). pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4^e éd.). lavoisier. 367-379.

Burden DA and Osheroff N. (1998). "Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme", Biochim. Biophys. Acta, 1400: 139-154.

C

Cano N., Barnoud D., Schneider S., Vasson MP., Hasselmann M., Leverve X. (2007). Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris :Springer- Vertag.

Capranico G., Jaxel C; Roberge M., Kohn KW., Pommier Y. (1990). Nucleosome positioning as a critical determinant for the DNA cleavage sites of mammalian DNA topoisomerase II III reconstituted strman VIruS 40 chromatin. Nucleic Acids Res; 18 (15) : 4553-9.

Centelles JJ. (2014). Treatment of Acute Myeloid Leukemia, Department of Biochemistry and Molecular Biology (Biology), University of Barcelona, Diagonal 643, Building Prevosti S2, 08028 –Barcelona,Catalonia, Spain.Current Synthetic and Systems Biology; 2 (3) : 5 - 7 .

Chen L., HU JY., Wang SQ. (2012). The rôle of antioxdants in photoprotection : a critical review.Journal of American Academy of Dermatology; 67(5) : 1013-1024.

Chen SH., Chan NL., Hsieh TS. (2013). New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. Annual Review of Biochemistry, 82 :139-170.

Cheurfa M and Allem R. (2015). Évaluation de l'activité anti-oxydante de différents extraits des feuilles d'Aloysia triphylla (L'Hérit.) d'Algérie in vitro Evaluation of antioxidant activity of different extracts of Aloysia triphylla leaves (L'Herit.)from Algeria in vitro. Lavoisier SAS. 1.

Chew MH., Xu GG., Ho PW., & lee CW. (2009). A propos d'un cas de syndrome compartimental glutéal après traitement chirurgical d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Annles de chirurgie vasculaire; 23 (4) : 17 – 21.

Childs AC., Phaneuf SL., Dirks AJ., Phillips T., Leeuwenburgh C. (2002). Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. Cancer Research; 62(16) : 4592-4598.

Collin S., Crouzet J., Agence universitaire de la francophonie. (2011). Polyphénols et procédés: Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agro-alimentaire. Lavoisier. 5-50.

Conway A., Mc Carthy AL., Lawrence P., Clark RA. (2015). The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. *BMC Cancer* ,15:366.

Crozier A., Jensen E., Lean MEJ., Mcdonald MS. (1997). Quantitative analysis of flavonoids by reversed-phase high-performance liquid chromatography *J.Chromatography A* , 761: 315-321.

Cutts SM and Phillips DR. (1995). Use of oligonucleotides to define the site of interstrand crosslinks induced bydoxorubicine. *Nucleic Acids Res*; 23 (13) : 2450 -2456.

D

Dal Ben D., Palumbo M., Zagotto G., Capranico G., Moro S. (2007). DNA topoisomerase II structures and anthracycline activity: insights into ternary complex formation. *Current Pharmaceutical Design*; 13(27) : 2766-2780.

Deaton CHM and Marlin DJ. (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*; 2(3) : 278-91.

Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, 1 – 405. 45-60. 87-108.

Delemasure S., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. (2006). [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data]. *Ann Cardiol Angéiologie*; 55(2):104–112.

Di Marco A and Bertazzoli C. (1963). [Pharmacology of new basic oligosaccharide antibiotics]. *Antibiot Chemother Fortschritte Adv Prog* , 11:2–20.

Douris PC., Elokda AS., Handrakis JP., Principal S., Rondo E., Bovell J., Coughlin WP., Mastroianni CN., Wong MJ., Zimmerman T. (2009). Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *J Strength Cond Res*; 23(5):1518-23.

Dubost M., Ganter P., Maral R., Ninet L., Pinnert S., Preudhomme J., et al. (1963). [A NEW ANTIBIOTIC WITH CYTOSTATIC PROPERTIES: RUBIDOMYCIN]. *Comptes Rendus Hebd Séances Académie Sci*, 257:1813–5.

Durak I., Ozturk HS., Kavutcu M., Birey M., Yel M., Guven T., Olcay E., Kacmaz M., Canbolat O. (1998). Protective role of antioxidant vitamins on adriamycininduced free radical

production and cardiotoxicity in guinea pigs. *CANCER RESEARCH THERAPY & CONTROL* ; 5(2) :133–141.

E

Ece A., Gurkan F., Celik F., Boşnak M., Yel S., Balik H., Erel O. (2007). Paraoxonase, total antioxidant activity and peroxide levels in marasmic children: relationships with leptin. *Clin Biochem*; 40 (9-10): 634-9.

Edeas M. (2007). Les poly phénols et les poly phénols de thé, *Phytothérapie*, Springer. 264-270.

Ellman GL. (1959). Plasma antioxidants. *Arch. Biochemistry and Biophysics*, 82: 70-77.

F

Ferrari E., Bruno Taillan B., Morand P., Baudouy M. (1996). Complications cardiovasculaires de la chimiothérapie anticancéreuse. *Sang Thrombose Vaisseaux* ; 8(2):112-8.

Flohé L and GunzlerWA. (1984). Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, 105:114-121.

Fossati P and Prencipe L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*; 28(10):77-80.

G

Gambliel HA., Burke BE., Cusack BJ., Walsh GM., Zhang YL., Mushlin PS., Olson RD. (2002). Doxorubicin and C-13 Deoxydoxorubicin Effects on Ryanodine Receptor Gene Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291 : 433-438.

Gammella E., Maccarinelli F., Buratti P., Recalcati S., Cairo G. (2014). The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol*, 5:25.

Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z., Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *l'actualité chimique*. 92-95.

Gewirtz DA. (1999). A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*, 57:727-41.

Ghasemzadeh A and Ghasemzadeh N. (2011). Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of Medicinal Plants Research Vol* ; 5(31) :6697-6703.

Ghoul M and Chebil L. (2012). Enzymatic polymerization of phenolic compounds by oxidoreductases . *Springer Science & Business Media*. 38.

Gill SS and Tuteja N. (2010). Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol. Biochem*; 48(12) :909-30.

Gunzburg J. (2000). Cancer : GTPases et suppresseurs de tumeurs, médecine/sciences, 16 : 487-91.

H

Hagen TM., Wierzbicka GT., Sillau AH., Bowman, BB., & Jones DP. (1990). Bioavailability of dietary glutathione: Effect on plasma concentration. *Am j Physiol*; 259(4-1) : 524 –9.

Hande KR. (1998). Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II. *Biochim Biophys Acta*; 1400 (1-3): 173-184.

J

Jain D. (2000). Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives *J Nucl Cardiol* , 7:53–62.

Jézéquel J-Y. (2014). La Face cachée des pathologies du cancer, Editions Publibook. 12.

John L R and Maite Huarte M. (2011). Réprimer ou ne pas réprimer: voilà toute la question. in press. in *Trends in Cellular Biology*.794.

Jung K and Reszka R. (2001). Mitochondria as subcellular targets for clinically useful anthracyclines. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 49 (1-2) : 87-105.

Justen U., Knuthsen P., Leth T. (1998). Quantitative analysis of flavonols, flavones and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photo-diode array and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A* ;799(1-2) :101-10.

K

Kim Y., Ma AG., Kitta K., Fitch SN., Ikeda T., Ihara Y., Simon AR, Evans T., Suzuki YJ. (2003). Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol*; (63)2 : 368-377.

Krohn Karsten. (2009). Anthracycline Chemistry and Biology I: Biological Occurrence and Biosynthesis, Synthesis and Chemistry. Springer. 4.

L

Laguerre M., Lecomte J., Villeneuve P. (2007). Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: existing methods, new trends and challenges. *Prog Lipid Res* ; 46(5) :244-82.

Lanore D and Delprat C. (2002). Chimiothérapie anticancéreuse. Elsevier Masson. 6.

Lim YY., Lim TT., Tee JJ. (2007). Antioxidant properties of several tropical fruits: A comparative study. *Food Chemistry* ; 103(3): 1003-1008.

M

Macheix JJ., Fleuriet A., Christian Jay-Allemand. (2005). Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques. 6-27.

Marcot I., Migeon C., Parache RM., Marchal S., Virion JM. (1997). Comparative evaluation of quantitative immunocytochemical and biochemical assays for hormone receptors in breast cancer. *Bulletin du Cancer*, 84 :613-18.

Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., Giovannini C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 16 : 577–586.

Mazunder UK., Gupta M., Rajeshwar Y. (2005). Antihyperglycemic effect and antioxidant potential of phyllanthus niruri (euphorbiaceae) in streptozotocin induced diabetic rats. *European Bulletin of Drug Research*; 13(1):13 – 23.

Menvielle-Bourg F J. (2005). La superoxyde dismutase , puissant antioxydant naturel,désormais disponible par voie orale. *Phytothérapie*. 118 – 121.

Minotti G., Saponiero A., Licata S, Menna P., Calafiore AM., Teodori G., et al. (2001). Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*; 7(6):1511–5.

Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G and Gianni L. (2004). Antracyclines :molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity.*Pharmacol Rev*, 56 : 185-229.

Mohan M ., Kamble S., Gadhi P., Kasture S. (2010). Protective effect of Solanum torvum on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats ; 48(1):436-40.

Morère JF., Mornex F., Soulières D. (2011). Thérapeutique du cancer ,Springer Science & Business Media . 32- 43.

N

Najafi M., Noroozi E., Javadi A., Badalzadeh R. (2018). [Epub ahead of print]. Anti arrhythmogenic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium, 102:385-391.

Naito HK. (1984). Cholesterol, in *Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation*, Kaplan L.A. and Pesce A.J. (eds.) St. Louis, MO: C.V. Mosby Co. 127.

O

Octavia Y., Tocchetti CG., Gabrielson KL., Janssens S., Crijns HJ., Moens AL. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology* ; 52(6) : 1213-1225.

Ordonez AAL., Gomez JD., Vattuone MA., Isla MI. (2006). Antioxidant activities of *Sechiumedule* (Jacq.) Swartz extracts. *Food Chemistry*, 99: 452–458.

Osheroff N. (1998). DNA topoisomerases. *Biochim Biophys Acta*, 1400:1-2.

P

Pai VB and Nahata MC. (2000). Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention *Drug Safety*, 22:263–302.

Paradies G., Paradies V., De Benedictis V., Ruggiero FM et Petrosillo G. (2014). Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics. *Biochimica et biophysica acta* ; 1837 (4) : 408-417.

Priebe W and Perez SR. (1993). Design and tumor targeting of anthracyclines able to overcome multidrug resistance: a double-advantage approach. *Pharmacol Ther* ; 60 (2) :215-34.

Prior RL and Cao G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med* ; 27(11-12) : 1173-81.

Pothier G. (2010). Apport de l'électrophorèse dans le suivi de la doxorubicine et de son complexe ferreux. 132 .

Powers SK and Jackson MJ. (2008). Exercise-induced oxidative stress : cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*; 88(3) :1243-76.

R

Rao AV and Gurfinkel DM. (2000). The bioactivity of saponins: Triterpenoid and steroidal Glycosides. *Drug Metab. Drug Interac*, 17 : 211-235.

Raskovic´ A., Stilinovic´ N., Kolarovic´ J. (2011). The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Molecules*, 16 :8601–13.

Regev R., Yeheskely-Hayon D., Katzir H., Eytan GD. (2005). Transport of anthracyclines and mitoxantrone across membranes by a flip-flop mechanism. *Biochem Pharmacol*; 70(1):1619.

Regnault-Roger., Philogene., Vincent. (2008). Biopesticides d'origine végétale (2e éd.). Lavoisier. 259.

Richelle M., Tavazzi I., Offord E. (2001). Comparison of the antioxidant activity of commonly beverages (coffee, cacao, and tea) prepared per cup serving. *JAgric Food Chem.* 49(7) : 3438-3442.

Robert J and Gianni L. (1993). Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surveys*, 17 :219-52.

Roger Lacave., Christian-Jacques Larsen, Jacques Robert (2005). Cancérologie fondamentale . Société Française du Cancer .406.

Roussel M. (2005). Les miracles du soja: Manger un peu de soja tous les jours éloigne les maladies pour toujours. Alpen Editions s.a.m. 27.

S

Salhi S., Fadli M., Zidane L., & Douira A. (2010). Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *Lazaroa*, 31: 133-146.

Serdar Z., Aslan K., Dirican M., Sarandol E., Yeşilbursa D., Serdar A. (2006). Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem*; 39(8) : 794-803.

Simůnek T., Stérba M., Popelová O., Adamcová M., Hrdina R., Gersl V. (2009). Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep PR*; 61(1):154–71.

Singleton VL., Orthofer R., Lamuela-Raventos RM. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent. *Method. Enzymol*, 299:152–178.

Soria J-C., Vignot S., Massard C., Mir O. (2014). Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer: XXVIIIe cours de l'Institut Gustave Roussy . John Libbey Eurotext. 111- 113.

Sou Hyun Kim., Keuk-Jun Kim., Joung-Hee Kim., Jae-Hwan Kwak., chanson Hyun Keun., Joon Young Cho., Dae Youn Hwang., Kil Soo Kim., Young-Suk Jung. (2017). Comparision of doxorubicin-induced cardiotoxicity in the ICR mice of different sources, 33 (4): 319.

Stevenson DE And Hurst RD. (2007). Polyphenolic phytochemicals – just antioxidants or much more?. *Cellular and Molecular Life Sciences* ; 64(22) :2900-16.

Summya R., Ali N., Nafees S., Ahmad ST., Arjumand W., Hasan SK., Sultana S. (2013). Alleviation of doxorubicin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity by chrysin in Wistar rats. *Toxicol. Mech. Methods* ; 23(5): 337–345.

T

Tacar O., Sriamornsak P., Dass CR. (2013). Doxorubicine: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* ; 65(2) :157-70.

Tannock Ian., Richard P., Hill. (1998). The basic science of oncology, 3^{éd.} New York: McGraw-Hill Health Professions Division. 539 .

Tiwari P., Satapathy T., Pandit B. (2018). DEEPER INSIGHTS INTO IMPACT OF ANTIOXIDANTS ON ANTICANCER DRUG INDUCED LIPID PEROXIDATION: AYE AND NEY. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)* ; 6(1) : 318-335.

U

Uchiyama M and Mihara M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 86: 271-278.

V

Valko M., Rhodes CJ., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. (2006). "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer." *Chemico-Biological Interactions* ; 160(1): 1-40.

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin MT., Mazur M., Telser J. (2007). free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease . *Int J .Biochem. Cell Biol*, 39 :44-84.

Vercauteren J and Chéze C. (1998). polyphenols 96 :18th international conference on polyphenols, bordeaux(France), july 15-18, 1996. Editions Quae. 31.

Victor R and Preedy. (2012). **Isoflavones: Chemistry, Analysis, Function and Effects**, Royal Society of Chemistry. 95.

W

Wang JC. (1996). DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem*, 65:635-92.

Wiseman H and Halliwell B. (1996). Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J*; 313 (Pt 1):17-29.

X

Xiaoliang L., Xiaoyu Y., Fan Ch., Dawei Ch. (2017). Combined application of Doxorubicin and Naringin enhances the antitumor efficiency and attenuates the toxicity of Doxorubicin in HeLa cervical cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol*; 10(7):7303-7311.

Xinyi Tao., Ning Jia., Nenghui Cheng., Yuhong Ren., Feng-Qing Wang. (2017). Design and evaluation of a phospholipase D based drug delivery strategy of novel phosphatidyl-prodrug. in *Biomaterials*, 131:1-14. .

Xu X., Persson HL., Richardson DR. (2005). Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Molecular Pharmacology* ; 68 (2) : 261-271.

Y

Yeh YC., Liu TJ., Wang LC., Lee HW., Ting CT., Lee WL., Hung CJ., Wang KY., Lai HC. (2009). A standardized extract of Ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and p53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes. *British Journal of Pharmacology*, 156: 48–61.

Yang F., Teves SS., Kemp CJ., Henikoff S. (2014). Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1845 (1): 84-89.

Z

Zelko IN., Mariani TJ., Folz RJ. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu/Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*; 33(3) : 337-49.

Zhang Z., Yu X., Wang Z., Wu P., Huang J. (2015) . Anthracyclines potentiate anti-tumor immunity: A new opportunity for chemoimmunotherapy. *Cancer Lett*; 369(2):331-5.

Zhang J ., Cui X ., Yan Y ., Li M ., Yang Y ., Wang J ., Zhang J. (2016). Les progrès de la recherche des agents cardioprotecteurs pour la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines. *American Journal of Translation Research* ; 8 (7): 2862-2875.

Zhou Q and Chowbay B. (2002). Determination of doxorubicin and its metabolites in rat serum and bile by LC: application to preclinical pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30: 1063-1074.

Zimmer-Rapuch S., Janus N., Amet S., Deray G., Launay-Vacher V. (2010). Néphrotoxicité des médicaments anti-cancéreux en hématologie: description, mécanismes et prise en charge, Nephrotoxicity of anticancer drugs used in haematology: an overview of

mechanisms and treatment strategies to minimize or prevent it, *Correspondances en Onco-hématologie* - Vol. V - (4) :201.

Zolfagharzadeh F and Roshan VD. (2015) , pretrmanger hepatopr effet ojective de regular aerobic til pleut contre hepatic toxicite induite par la doxorubicine les rats, *asian pacific Journal of Cancer Pr l'invention*,14 (4) :2931.

Zucchi R and Danesi R. (2003). Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*; 3 (2) :151-171.

L'activité de l'extrait butanolique de la plante *Genista sp.* vis -a- vis de la toxicité induite par la doxorubicine.

Résumé

L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de la plante *Genista sp.* sur la toxicité cardiaque et hépatique induite par la doxorubicine, ainsi que l'évaluation du stress oxydatif causé par ce médicament. Cette étude a montrée l'effet toxique de ce médicament sur le cœur et le foie lors du traitement de rats avec une seule injection péritonéale de (15mg /kg). La toxicité cardiaque et hépatique a été caractérisée par une augmentation de l'activité des paramètres biochimiques (ALAT, ASAT, Triglycérides et du Cholestérol), une augmentation du taux de MDA, et une diminution du taux de GSH et l'activité de enzyme (GPx).

Les résultats obtenus montrent que le rôle protecteur de l'extrait bétanolique est confirmé: le prétraitement avec cet extrait réduit l'activité des indicateurs biochimiques (ALAT, ASAT, Triglycérides, Cholestérol), l'inhibition de l'activité oxydante lipidique et la modification de l'activité de (GPx, GSH), cela est dû à l'activité des flavonoïdes trouvés dans cet extrait, qui joue un rôle dans la capture des radicaux libres. Sur la base de l'étude histologique du foie, l'efficacité de l'extrait de butanolique a été confirmée en réduisant les déséquilibres aigus observés chez les rats traités par la doxorubicine.

L'extrait *n*-butanolique de la plante *Genista sp.* contient des substances intéressantes en thérapeutique, par leur pouvoir antioxydant et chémoprotecteur dans le foie et cœur).

Mots-clés: *Genista sp.* ; Doxorubicine ; Cardiotoxicité ; Hépatotoxicité ; Stress oxydatif ; Activité antioxydante ; Extrait *n*-butanolique ; La peroxydation lipidique.

Présenté et soutenu par :

Le : 27 /06/2018

**Boukhalfa Khouloud
Talbi Amina**

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr K.LALAOUI.

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI.

Examineurs : Y. ZOUAGHI

N. DEHILI

Prof. Université Mentouri-Constantine

MC. Université Mentouri-Constantine

MC. Université Mentouri-Constantine

MAT. Université Mentouri-Constantine