



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



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

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie et Santé

Intitulé :

L'effet neuroprotecteur de la vitamine E dans la toxicité induite par le cisplatine chez les souris

Présenté et soutenu par :

Le: 15/06/2015

Bouameur Somia / Rouabah Loubna

Jury d'évaluation :

Président du jury : Amedah Souad (*Professeur - UFM Constantine*).

Rapporteur : Benrebai Mouad (*MC A- UFM Constantine*).

Examineurs : Tour Hanifa (*MA- UFM Constantine*).

Latrache Aicha (*MA - Université abdel hamid Mehri Constantine 2*).

*Année universitaire
2014 – 2015*



Remerciements

Mes sincères remerciements s'adressent :

À mon encadreur **Mr BENREBAI M.**, Maître de conférences à l'Université des frères Mentouri Constantine,

Pour son attention, générosité scientifique. Qu'il trouvera ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A **Mme AMEDAH S**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine, de l'intérêt qu'elle a porté à mon travail en acceptant de présider le jury. Recevez mon profond respect.

Je remercie aussi **Mme TOUR H** Maître assistante à l'Université des frères Mentouri Constantine et **Mlle Latreche A** Maître assistante à Université abdel hamid Mehri Constantine 2, qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail. Recevez mon profond respect.

Je remercie aussi tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.



Dédicace

*Je dédie ce mémoire
A mes chers parents
Pour leur patience, leur, amour, leur
soutien et leur encouragement
A mes frères Ali et Abdelaziz
A ma chère sœur Inàs
Ma très chère amie Loubna
Mes amies et mes collègues de la
promotion*



Somià



Dédicace

Je dédie ce travail à :
Ma très chère mère qui m'a toujours
apporté
Son amour et son affection.
La mémoire de mon cher père.
Mes frères Lotfi, Lokmen et Amin
Et à ce que je considère comme soeur
Soumià.
Ma très chère amie Soumià.
Mes collègues de la promotion



Loubna

SOMMAIRE

Introduction.....	1
<u>Revue bibliographique</u>	
1. Le système nerveux.....	3
1.1. Le système nerveux central (SNC).....	3
1.1.1. L'organisation macroscopique.....	3
1.1.1.1. L encéphale.....	3
a) Le cerveau.....	4
➤ Les hémisphères cérébraux.....	4
 b) Le cervelet.....	6
 c) Le tronc cérébral.....	6
1.1.1.2. La moelle épinière.....	8
1.1.2. Organisation microscopique.....	8
 ➤ Tissu nerveux.....	8
 ➤ Neurone: cellule nerveuse.....	8
 ➤ Cellules gliales, non neuronales.....	9
1.2 Le système nerveux périphérique.....	11
 ➤ Système nerveux somatique.....	12
 ➤ Système nerveux autonome.....	12
 ❖ Les nerfs crâniens.....	12
 ❖ Les nerfs rachidiens (nerfs spinaux).....	12
 ➤ Les ganglions des racines dorsales (GRD).....	13
 ➤ La mort des neurones (l'apoptose).....	14
 ▪ Synapses et neurotransmetteurs.....	14
 ➤ Les synapses.....	14
 ➤ Les neurotransmetteurs.....	15
2. La Neurotoxicité.....	17
 2.1. La neurotoxicité médicamenteuse.....	17
 2.1.1 Les médicaments neurotoxiques.....	17
 a) les antituberculeux.....	17
 ➤ Les Isoniazide.....	17
 b) Les médicaments de la chimiothérapie.....	18
 2.1.2. Physiopathologie de la neurotoxicité des anticancéreux.....	19
 2.2. Le cisplatine.....	20

2.2.1 La chimie du CCDP.....	20
2.2.2. Pharmacocinétique du cisplatine.....	21
2.2.3. Pharmacodynamique du cisplatine.....	21
2.2.4. Mécanisme d'action du cisplatine.....	22
3. Le stress oxydatif.....	25
3.1. Les radicaux libres de la biologie.....	26
3.2. Détermination des dégâts biologiques.....	27
➤ Les lipides membranaires.....	27
➤ Les lipoprotéines.....	28
➤ Les protéines.....	28
➤ l'ADN.....	29
3.3. Stress oxydatif et cisplatine.....	29
3.3.1. Mécanisme de la toxicité médicamenteuse.....	29
3.3.2. Mécanisme de la neurotoxicité.....	31
4. le système de protection antioxydant.....	33
4.1. Les antioxydants.....	33
4.1.1. Les différents types des antioxydants.....	33
a) Les antioxydants enzymatiques.....	33
b) Les antioxydants non enzymatiques.....	35
4.2. La vitamine E.....	40
4.2.1. Pharmacocinétique de la vitamine E et son rôle dans l'organisme.....	42
4.2.2. Activités biologiques de la vitamine E.....	43
4.2.3 L'effet neuroprotecteur de la vitamine E.....	44
<u>Matériel et méthodes</u>	
1-Animaux expérimentaux.....	46
2-Le protocole.....	46
➤ Choix des lotset induction de la toxicité.....	46
3-Dosage des marqueurs du stress oxydant.....	46
➤ Principe du dosage.....	47
3.1. Malondialdéhyde (MDA).....	47
3.2. Evaluation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).....	48
3.3. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	48

Résultats et discussion

➤ Les marqueurs du stress oxydant.....	50
1-Evaluation <i>in vivo</i> de la peroxydation lipidique (MDA).....	50
2- Evaluation du GSH cytosolique.....	51
3-Evaluation de l'activité de l'enzyme catalase cytosolique.....	52
<i>Discussion</i>	53
<i>Conclusion</i>	56

Liste des figures

N°	Page
Figure 1: système nerveux central.....	3
Figure 2: Les hémisphères cérébraux.....	4
Figure 3: le cortex.....	5
Figure 4: les scissures du cortex qui forme les lobes cérébraux.....	5
Figure 5: les lobes cérébraux.....	5
Figure 6: Le cervelet.....	6
Figure 7: le tronc cérébral.....	6
Figure 8: structure de la moelle épinière.....	8
Figure 9: Neurone et disposition laminaire du cortex.....	9
Figure 10: Schéma représente les ganglions des racines dorsales.....	13
Figure 11: les deux types de synapses.....	15
Figure 12: Les principaux effets neurotoxiques des chimiothérapies selon l'apport des modèles expérimentaux.....	20
Figure 13: structure 3D du cisplatine.....	20
Figure 14: la structure 2D du cisplatine, carboplatine, oxaliplatine et lobaplatine.....	21
Figure 15: structure de CCDP.....	21
Figure 16: pharmacodynamique du cisplatine.....	22
Figure 17: hydrolyse du cisplatine.....	22
Figure 18: Modes de fixation du cisplatine sur l'ADN (a) bifonctionnel interbrin, (b) bifonctionnel intrabrin, (c) monofonctionnel.....	23
Figure 19: Principales lésions de l'ADN provoquées par le cisplatine.....	24
Figure 20: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	27
Figure 21: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.....	28
Figure 22: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.....	28
Figure 23: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.....	29
Figure 24: Les principaux effets du stress oxydant médicamenteux dans les cellules.....	30

Figure 25: Stratégie de conception de systèmes antioxydants susceptibles de prévenir la formation des radicaux libres oxygénés ou de permettre leur destruction..... ;.....	33
Figure26: structure de la forme réduite de la vitamine C.....	36
Figure 27: forme réduite de glutathion.....	36
Figure 28: structure chimique des isomères tocophérols.....	38
Figure 29: régénération de la vitamine E.....	38
Figure 30: la vitamine E.	40
Figure 31: Structure chimique de la vitamine E.....	41
Figure 32: Régénération de la vitamine E.....	42
Figure 33: Mode d'action de la vitamine E.....	43
Figure 34: Dérivés MDA (TBA) ₂ coloré en rose.....	47
Figure 35: Acide glutathionyl-dithio-nitrobenzoïque.....	49
Figure36: L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur le taux du MDA induit par la cisplatine (8 mg/Kg).....	50
Figure 37: L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur la réduction du GSH induite par la cisplatine (8 mg/Kg).....	51
Figure 38: L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur la réduction de l'activité de la CAT induite par la cisplatine (8 mg/Kg).....	52

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tableau 1:	les lobes cérébraux.....	5
Tableau 2:	Les principales parties de l'encéphale et de leurs fonctions.....	7
Tableau3:	les classes des neurones.....	9
Tableau 4:	Les différents types de gliocytes du SNC.....	10
Tableau 5:	Les neurotransmetteurs.....	16
Tableau 6:	Différents types des médicaments de chimiothérapie.....	18-19
Tableau 7:	Espèces réactives de l'oxygène.....	26
Tableau 8:	principaux antioxydants non enzymatiques et enzymatiques.....	39

Liste des abréviations

- ❖ **ACh**: Acétylcholine.
- ❖ **AChE**: Acétylcholinestérase.
- ❖ **ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- ❖ **AGPI**: Acides gras polyinsaturés.
- ❖ **ALA**: L'acide α lipoïque
- ❖ **AMPA**: Alpha-Amino-5-Méthyl-4-isoxazole Propionate
- ❖ **ARN**: Acide Ribonucléique
- ❖ **BHE**: Barrière Hémato-Encéphalique.
- ❖ **Cat**: Catalase.
- ❖ **CDDP**: Cis-Diamine Dichloro Platine.
- ❖ **Cis**: cisplatine
- ❖ **DHLA**: Acide α -dihydrolipoïque.
- ❖ **GPT**: Glutamate Pyruvate Transaminase.
- ❖ **GPx**: Glutathion peroxydases.
- ❖ **GRD**: Ganglion des racines dorsales.
- ❖ **GSH**: Glutathion.
- ❖ **GSSG**: Glutathion oxydé.
- ❖ **H₂O₂**: Peroxyde d'hydrogène.
- ❖ **HO**: Hème oxygénase.
- ❖ **HR**: Hydroxyéthyl rutoside.
- ❖ **HSP**: Heat shock protein.
- ❖ **INH**: Isoniazide.
- ❖ **INOS**: Oxyde nitrique synthase induite.
- ❖ **IP** : intra péritonéale
- ❖ **KDa**: kilo dalton.
- ❖ **LCR**: Liquide céphalo-rachidien.
- ❖ **LDH**: Lactate déshydrogénase.
- ❖ **LDL**: Low density lipoprotein.
- ❖ **LOH**: Composé lipidique réduit.
- ❖ **LOO \cdot** : Peroxyde lipidique.
- ❖ **LOOH**: Hydro peroxyde.
- ❖ **MAP.K**: Mitogen-Activated Protein Kinases

- ❖ **MCV:** Maladies cardio-vasculaires.
- ❖ **MDA:** Malondialdéhyde.
- ❖ **NAD:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
- ❖ **NADP:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
- ❖ **NMDA:** N-méthyl-D-aspartate.
- ❖ **NO:** Nitric oxide.
- ❖ **O[°]:** Anion superoxyde
- ❖ **OH.:** Radical hydroxyl.
- ❖ **ONOO. :** Peroxynitrite.
- ❖ **ROO[°]:** Radical peroxyde.
- ❖ **ROOH:** Hydroperoxyde lipidique.
- ❖ **ROS:** Réactive oxygène espèces.
- ❖ **SB:** substance blanche.
- ❖ **SH:** Groupements thiols.
- ❖ **SNA:** système nerveux autonome
- ❖ **SNC:** système nerveux central.
- ❖ **SNP:** système nerveux périphérique.
- ❖ **SNS:** Système Nerveux Somatique
- ❖ **SOD:** Superoxyde Dismutase.
- ❖ **T:** témoin
- ❖ **TBA:** Thiobarbiturique Acide.
- ❖ **TCA:** Acide Trichloroacétique.
- ❖ **TGP:** Triglycéride Phosphate.
- ❖ **TNB:** Thionitrobenzoïque.
- ❖ **TO:** α -tocophéryl quinone.
- ❖ **TOH:** α -tocophérol
- ❖ **TRX:** Thiorédoxines.
- ❖ **TRXR:** Thiorédoxine réductase.
- ❖ **Vit E:** Vitamine E.

INTRODUCTION

Le cisplatine est un agent chimiothérapeutique à base de platine utilisé dans le traitement de différents cancers; ainsi il provoque la neurotoxicité périphérique avec son pouvoir cytotoxique; cependant, l'hyperhydratation du cisplatine augmente significativement l'incidence de la neurotoxicité (1). Le cisplatine est associé à la neurotoxicité car il induit une polyneuropathie sensorielle périphérique, une ototoxicité et rarement, une encéphalopathie (2).

L'incidence de la neuropathie périphérique associée au cisplatine est fortement liée aux méthodes habituelles pour évaluer la toxicité. Le mécanisme de la neurotoxicité associée au cisplatine n'est pas entièrement compris, mais la participation sélective des grandes fibres sensorielles de la myéline montre qu'il peut dériver des ganglions des racines dorsales (3).

Des examens neurologiques sur un modèle des animaux traités avec le cisplatine provoquent des changements pathologiques sur les GRD. De même les examens pharmacologiques du tissu neuronal des patients traités avec le cisplatine ont montré une accumulation de platine dans le GRD qui n'est pas protégé par la barrière hémato-encéphalique(4) et (5). Ces dernières années, beaucoup d'agents neuroprotecteurs ont été examinés dans le but de réduire l'effet néfaste de la neurotoxicité périphérique sur les patients suivants la chimiothérapie à partir d'une dose cumulative du cisplatine (6) (7).

Les organismes aérobies sont protégés par un système de défense contre les dégâts causés par les radicaux libres. Ce système antioxydant inclut des enzymes comme la catalase, la glutathion peroxydase, la glutathion transférase, et le superoxyde dismutase comme il existe aussi des oligo-éléments de séquestration des métaux prooxydants (fer, cuivre). Par ailleurs, des composés hydrophiles et lipophiles comme les vitamines C et E et le GSH, qui agissent en piégeant ou en supprimant la génération de radicaux libres, sont importants dans le contrôle de l'homéostasie redox intracellulaire. Des éléments traces tels que le zinc et le sélénium participent également à la défense antioxydante.

Quelques études se sont intéressées au rôle des antioxydants dans le mécanisme de toxicités du cisplatine. Une récente réalité indique que les effets secondaires associés au cisplatine résultent de la formation des radicaux libres(8) (9). De plus, les données obtenues dans des études sur l'homme, ont indiqué que le traitement au cisplatine provoque une baisse dans les concentrations des antioxydants plasmatiques à cause du stress oxydatif (9). Il est intéressant de noter que les signes cliniques et la fonction neuropathologique observée dans

la neuropathie produite par le cisplatine sont semblables à ceux observés dans la neuropathie qui résulte de la carence en vitamine E (10).

Dans une étude pilote récente, on a trouvé une diminution de la vitamine E au niveau du plasma des patients qui souffrent d'une neurotoxicité périphérique sévère après un traitement par le cisplatine, en indiquant que le manque en vitamine E pourrait être impliqué dans le mécanisme de la neurotoxicité induite par le cisplatine (11).

Le but de notre étude est l'évaluation de l'effet neuroprotecteur de la vitamine E chez des souris traités par le cisplatine et évaluer si la combinaison de cisplatine avec la vitamine E pourrait modifier l'efficacité anti tumorale du cisplatine.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Le système nerveux

1. Le système nerveux

Le système nerveux s'acquitte des tâches nombreuses et complexes. Il nous permet de percevoir différentes odeurs (sensations), de parler (langage) et de nous rappeler les événements (mémoire): il émet aussi les signaux qui déterminent les mouvements du corps et régule le fonctionnement des organes internes. Ces tâches se regroupent en trois fonctions fondamentales: la fonction sensorielle, la fonction intégrative et la fonction motrice (12). Le système nerveux est organisé en système nerveux central (SNC) qui comprend l'encéphale et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP) qui comprend les nerfs. Ces deux systèmes sont reliés et fonctionnent en harmonie (13).

Le SNP se subdivise en deux grandes parties: le système nerveux dit somatique (SNS) et le système nerveux dit autonome (SNA) (14).

1.1. Le système nerveux central (SNC)

1.1.1. L'organisation macroscopique

1.1.1.1. L'encéphale

L'encéphale est un organe spongieux fait de tissus nerveux et de tissus de soutien. Il est situé dans la tête et est protégé par une boîte osseuse appelée crâne. La partie inférieure de l'encéphale, soit la base, est liée à la moelle épinière. Ensemble, l'encéphale et la moelle épinière forment le SNC. La moelle épinière contient des nerfs qui transmettent de l'information en direction et en provenance de l'encéphale.

L'encéphale est composé du **cerveau**, du **cervelet** et du **tronc cérébral** (15) (figure 1).

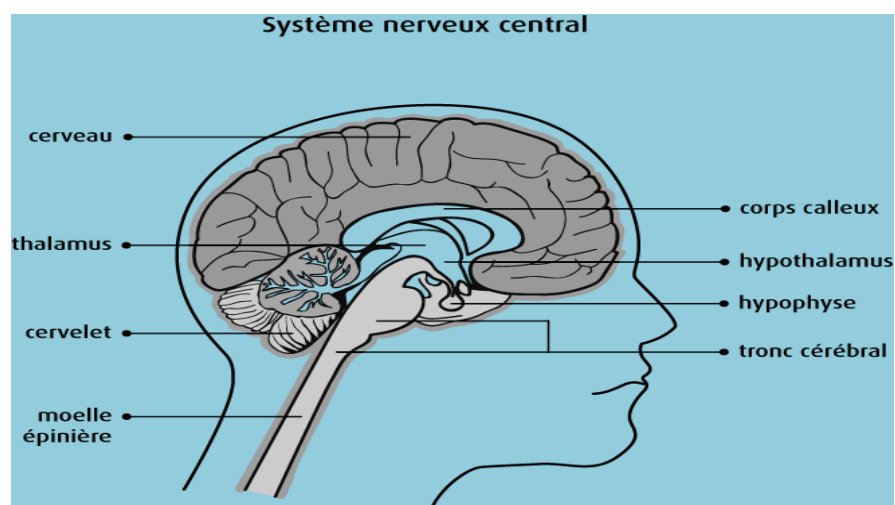


Figure 1: système nerveux central (15).

a) Le cerveau

Le cerveau est la partie la plus volumineuse de l'encéphale. Il est très développé dans l'espèce humaine où il représente environ 80% du poids de l'encéphale. Il est divisé en 2 moitiés appelées hémisphère cérébral gauche et hémisphère cérébral droit. Ces 2 hémisphères sont reliés par un pont de fibres nerveuses appelé corps calleux.

La moitié droite du cerveau (hémisphère droit) commande le côté gauche du corps tandis que la moitié gauche du cerveau (hémisphère gauche) commande le côté droit du corps.

(13) (figure 2)

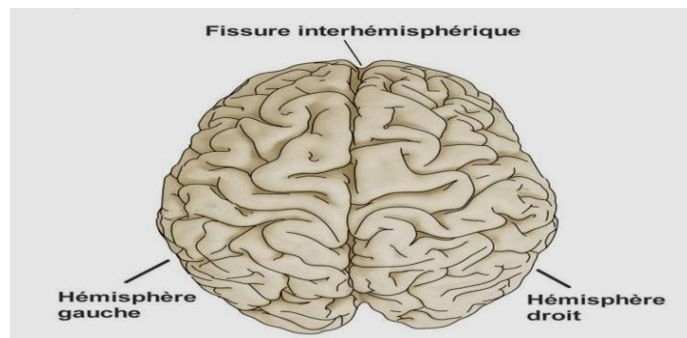


Figure 2: Les hémisphères cérébraux (13).

- **Les hémisphères cérébraux**

Chaque hémisphère est constituée par une coquille périphérique de substance grise, le cortex cérébrale, enveloppant la masse épaisse de la substance blanche. Une autre région de substance grise qui forme les noyaux gris centraux. (13)

Le cortex, (substance grise) est la partie extérieure, la partie intérieure, les axones myélinisés (substance blanche) (SB) (16)

Dans tout le SNC, la substance grise est essentiellement constituée par de denses amas de corps cellulaires avec leurs dendrites et aussi par de nombreuses cellules gliales. La substance blanche est faite de faisceaux d'axones myélinisés et la couleur due aux graisses (lipides) de myéline. On peut considérer la substance grise comme les «ordinateurs du SNC» et la substance blanche comme les «câbles» qui les relient. (13)

Le cortex présente des plis, qui permettent de diviser le cerveau en lobes. La scissure de Sylvius et la scissure de Rolando sont les deux principales scissures. Les scissures définissent le cortex cérébral en des lobes qui sont le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe occipital et le lobe temporal. (17)

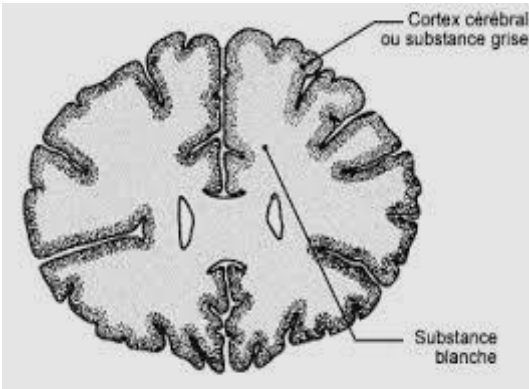


Figure 3: le cortex. (18)

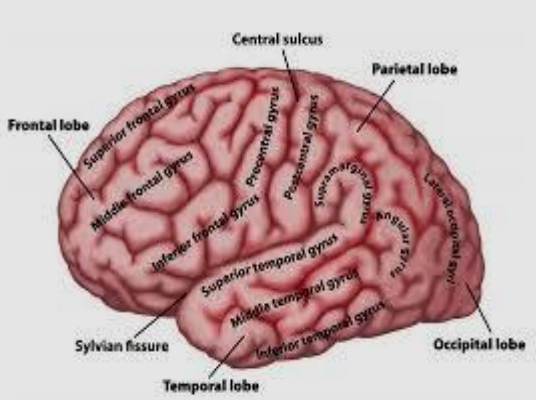


Figure 4: les scissures du cortex qui forme les lobes cérébraux.(18)

Tableau 1: les lobes cérébraux (13)

Le lobe frontal	3 fonctions principales:(1) activité motrice volontaire;(2) capacité langagière et (3) élaboration de la pensée
Le lobe pariétal	A essentiellement pour rôle de recevoir et traiter les messages sensoriels
Le lobe temporal	responsable du traitement initiale des messages sonores
Le lobe occipital	responsable du traitement initial des messages visuels.

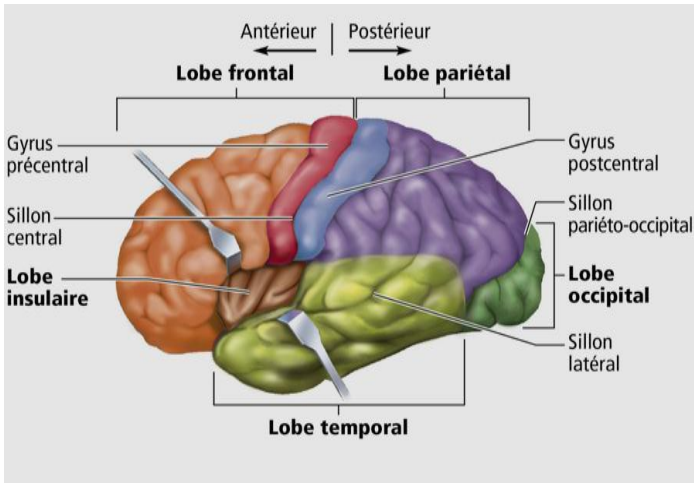


Figure 5: les lobes cérébraux (12).

b) Le cervelet

Le cervelet est la deuxième plus grosse partie de l'encéphale. Il se situe sous le cerveau, dans la partie arrière de l'encéphale. (13) Il est impliqué dans la coordination des mouvements, la marche et station debout et le tonus. (19) (figure 6).

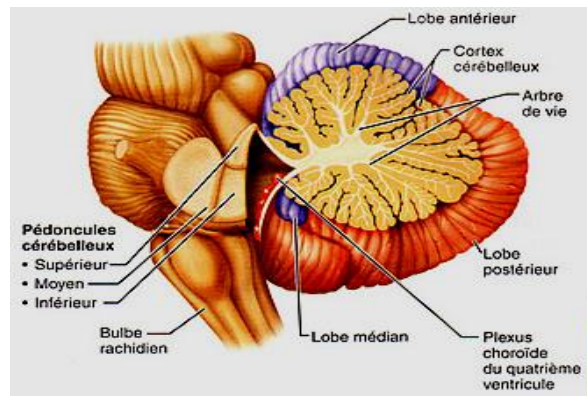


Figure 6: Le cervelet (19).

c) Le tronc cérébral

La plus ancienne et la moins volumineuse des régions de l'encéphale, est dans le prolongement de la moelle épinière. Il contrôle beaucoup de fonctions vitales comme la respiration, la circulation et la digestion qui sont communes à de nombreux vertébrés moins évolués. (13)

En distingue trois niveaux; le mésencéphale (péduncules cérébraux), la protubérance annulaire, et le bulbe rachidien; il assure le maintien de la conscience et la régulation des cycles biologiques. Lieu d'émergence de la majorité du nerf crânien (20) (figure 7).

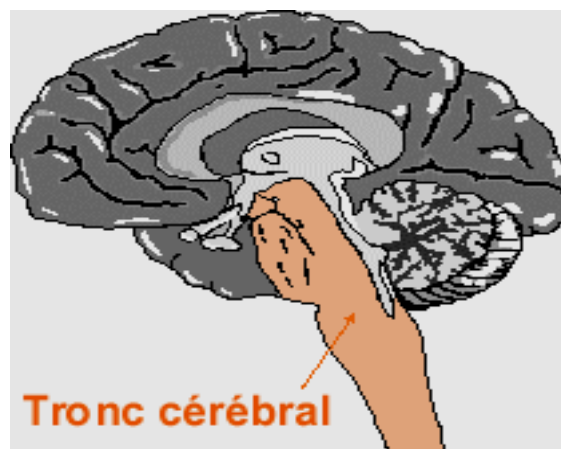


Figure 7: le tronc cérébral (20).

Tableau 2: Les principales parties de l'encéphale et de leurs fonctions (13).

<u>Partie de l'Encéphale</u>	<u>Principales Fonctions</u>
<u>Cortex cérébral</u>	1-Perception sensorielle 2-Contrôle volontaire des mouvements Langage 3-Traits de personnalité 4-Fonction mentales supérieures comme la pensée, les mémoires la conscience la créativité
<u>Noyaux gris centraux</u>	1-Inhibition du tonus musculaire 2-Coordination du mouvement soutenu lents 3-Suppression des mouvements parasites
<u>Thalamus</u>	1-Relais de toutes les entrées synaptiques 2-Sensation brute 3-Un certain degré de conscience 4-Rôle dans le contrôle de la motricité
<u>Hypothalamus</u>	1-Régulation de nombreuses fonctions homéostatiques 2-Lien important entre le système nerveux et endocrine 3-Rôle important dans les émotions et les comportements émotionnels élémentaires
<u>Cervelet</u>	1-Maintien de l'équilibre 2-Renforcement du tonus musculaire 3-Coordination et planification de l'activité précise motrice précise volontaire
<u>Tronc cérébral</u>	1-Origine de la plupart des nerfs crâniens 2-Siège des centres nerveux de la respiration, de la circulation et digestion 3-Contrôle des réflexes de posture et l'équilibre 4-Réception et intégration des messages venant de la moelle épinière; réaction d'éveil et vigilance du cortex cérébral 5-Rôle dans le cycle veille-sommeil

1.1.1.2. La moelle épinière

Est un long cylindre de tissu nerveux prolongeant le tronc cérébral .elle a des fonctions vitales, premièrement, c'est le lieu de passage des neurones reliant l'encéphale au système nerveux périphérique. Deuxièmement, c'est le centre intégrateur des reflexes spinaux dont certains reflexes élémentaires de protection et de posture ainsi que de reflexes d'évacuation des viscères pelviens. (13) (figure 8).

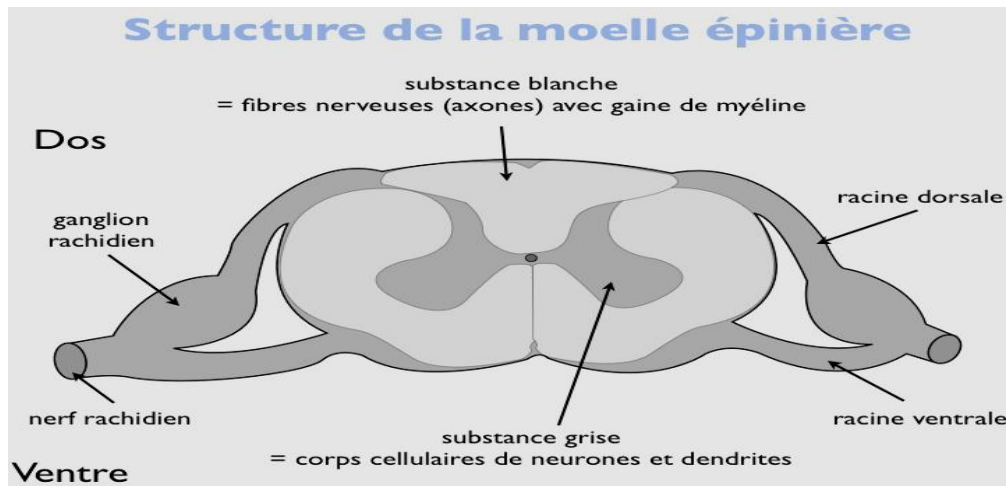


Figure 8: structure de la moelle épinière (13).

1.1.2. Organisation microscopique

- **Tissu nerveux**

Le tissu nerveux comporte deux grandes catégories de cellules; les cellules nerveuses (neurones, estimées à 100 milliards dans le cerveau) et la glie (cellules gliales, encore plus nombreuses) qui forment un réseau de tissu entre les neurones(21).

➤ **Neurone: cellule nerveuse**

Les cellules nerveuses ou neurones ont pour fonction de recevoir, générer et transmettre des messages nerveux, elles assurent les différentes fonctions cérébrales.

Le neurone est la cellule informative du système nerveux. Il est fait d'un corps cellulaire (noyau, cytoplasme et organites) et de prolongements. Sa structure varie selon sa fonction, mais la caractéristique anatomique commune est dans les prolongements du corps cellulaire, dendrites et axones; les neurones sont classés selon le nombre et la disposition des prolongements et selon leur fonction (22).

Il existe 3 classes de neurones:

Tableau3: les classes des neurones (13).

Les neurones afférents	Renseignent le SNC sur la situation dans l'environnement extérieure et dans l'organisme
Les neurones efférents	Véhicule les instructions émises par le SNC vers les organes effecteurs, en particulier les muscles et les glandes
Les interneurons	Sont responsables de l'intégration des informations afférentes et de la mise en forme des commandes efférentes appropriées ainsi que des fonctions mentales supérieures de la pensée

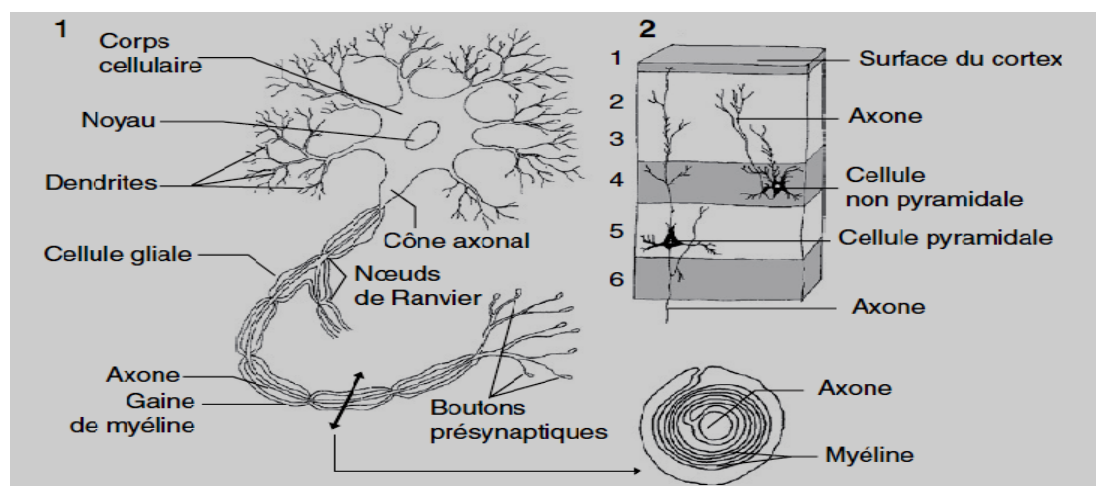


Figure 9: Neurone et disposition laminaire du cortex (22).

(1) Structure d'un neurone (les dendrites acheminent les potentiels d'action vers le corps cellulaire, l'axone conduit l'information vers d'autres neurones ou fibres musculaires, la gaine de myéline est représentée en coupe). (2). Cortex moteur stratifié en six couches (la couche 1 est gliale, les couches (2) et (3) sont associatives, la couche(4) est faite de cellules non pyramidales recevant les informations sensibles du thalamus, les couches (5) et (6) sont faites de cellules pyramidales motrices avec le départ de leur axone).

➤ Cellules gliales, non neuronales

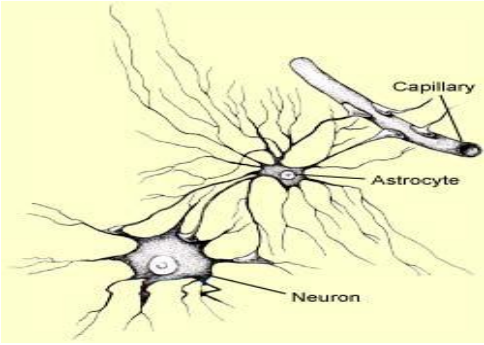
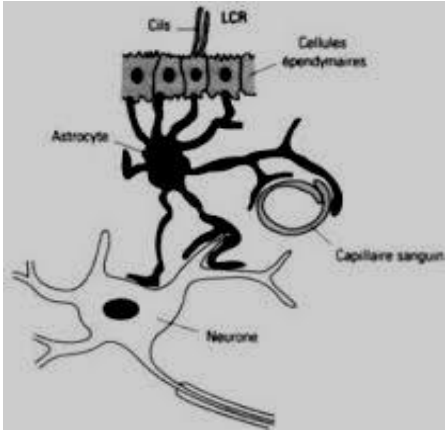
Les cellules non neuronales ou gliales n'ont pas de rôle direct dans la transmission des messages, mais des fonctions indirectes essentielles: soutient et protège le tissu neuronal. Ces deux tissus ont des interrelations très étroites, de plus les cellules gliales ont un rôle majeur au

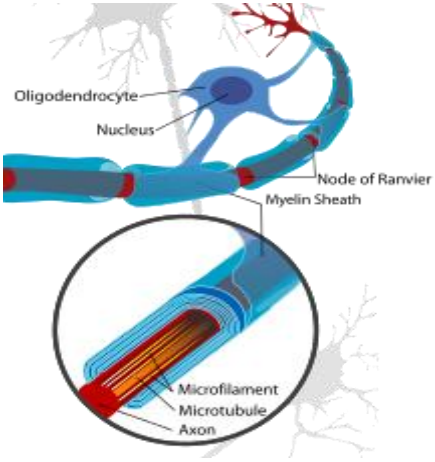
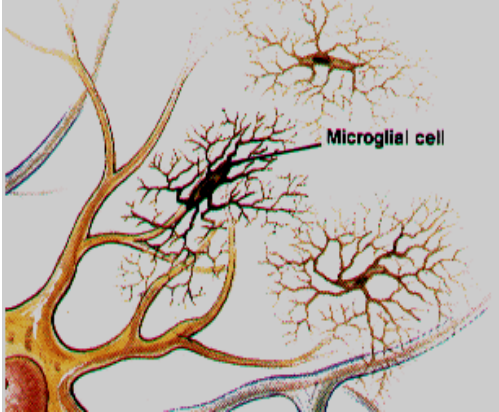
cours de la migration et de la maturation des cellules neuronales. Les cellules gliales sont 10 fois plus nombreuses que les neurones (22).

Les cellules gliales jouent le rôle de tissu conjonctif dans le SNC et assurent le soutien physique et chimique des neurones

Il y a 4 variétés de cellules gliales sont les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de la microglie et les cellules épendymales (13).

Tableau 4: Les différents types de gliocytes du SNC (13):

<p>Les astrocytes: (astron: étoile; kytos; cellule)</p> <p>Sont les gliocytes les plus et les plus nombreux du corps humain (23). Ils assurent le contact entre les neurones et les vaisseaux sanguins, ils referment de glycogène et ils jouent un rôle important dans le SNP(24).</p>	 <p>The diagram shows a central astrocyte cell body with numerous fine processes radiating outwards. One process is shown in contact with a capillary, and another is in contact with a neuron. Labels include 'Capillary', 'Astrocyte', and 'Neuron'.</p>
<p>Les cellules épendymales:(épi: sur; enduma: vêtement)</p> <p>Sont des cellules cubiques ou prismatiques disposées en une seule couche et munies de microvillosités ainsi que de cils (23).</p> <p>Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaire du SNC et jouent un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo-rachidien (LCR) contenu dans ces cavités (25).</p>	 <p>The diagram illustrates a layer of cuboidal ependymal cells lining a ventricle. Each cell has a cilium extending into the cerebrospinal fluid (LCR). Below the cells, an astrocyte and a neuron are shown. A capillary is also depicted. Labels include 'Cils', 'LCR', 'Cellules épendymaires', 'Astrocyte', 'Capillaire sanguin', and 'Neurone'.</p>

<p>Les oligodendrocytes: (oligo: peu nombreux; dendron arbre) rassemblent aux astrocytes mais ils sont plus petits et possèdent moins de prolongements. Ces prolongements forment et maintiennent la gaine de myéline qui entoure les axones du SNC (23).S'enroule autour du neurone pour modifier et ainsi favoriser son fonctionnement. La plus connue est la cellule de Schwann qui forme la myéline (26).</p>	
<p>Les microglies:(mikros: petit) (23) sont constituées de cellules macrophagiques spécialisées qui interviennent dans les fonctions immunitaires du SNC (27). elles dérivent des monocytes des cellules extrêmement petite qui a pour rôle des filtrer virus et bactérie pour protéger les neurones (28).</p>	

1.2. Le système nerveux périphérique

Le SNP est la partie du système nerveux formée des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le système nerveux central (SNC). À l'inverse du SNC, le SNP n'est pas protégé par les os du crane et de la colonne ; il n'est pas non plus recouvert par la barrière hémato-encéphalique qui assure l'isolation du SNC. Ce manque de défense laisse le SNP beaucoup plus exposé aux lésions mécaniques et aux toxines

Une des caractéristiques du SNP est la présence de cellule de Schwann qui myélinise c'est-à-dire l'isolation électrique une grande partie des axones périphériques ; alors que dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui remplissent cette fonction.

Une affection du système nerveux périphérique provoque chez le malade un syndrome neurogène périphérique (29)

Le système nerveux périphérique comprend :

➤ **Système nerveux somatique**

Est la partie du système nerveux périphérique associée au contrôle volontaire des mouvements du corps via l'action des muscles squelettiques, Le système nerveux somatique est ainsi constitué de fibres efférentes qui sont responsables de la contraction musculaire, et de fibres afférentes recevant des informations venant de l'extérieur (30).

➤ **Système nerveux autonome**

Le SNA (aussi appelé système nerveux (neuro-) végétatif ou système nerveux viscéral) est la partie du système nerveux responsable des fonctions non soumises au contrôle volontaire. Il contrôle notamment les muscles lisses (digestion, vascularisation...), les muscles cardiaques, la majorité des glandes exocrines (digestion, sudation...) et certaines glandes endocrines. Le système nerveux autonome contient des neurones périphériques mais aussi centraux.

Le prolongement du système nerveux périphérique comprend l'ensemble des nerfs et de leurs renflements (ganglions nerveux). Les nerfs, rattachés par une extrémité au système nerveux central, se ramifient à l'autre extrémité en une multitude de fines branches innervant l'ensemble du corps. Il existe des nerfs crâniens et des nerfs rachidiens (31).

❖ **Les nerfs crâniens**

Sont aux nombres de 12 paires, Dix des douze nerfs crâniens proviennent du tronc cérébral et contrôlent principalement les fonctions anatomiques de la tête, avec quelques exceptions. Les noyaux des nerfs I et II se situent dans le prosencéphale et le thalamus, respectivement, et ne sont donc pas considérés comme de vrais nerfs périphériques. Le nerf X reçoit les informations sensorielles viscérales du thorax et de l'abdomen (32)

❖ **Les nerfs rachidiens (nerfs spinaux)**

Les nerfs rachidiens (ou les nerfs spinaux) sont aux nombres de 31 paires, ils naissent à la moelle épinière, et contrôlent le reste du corps

Ils sont constitués d'une racine antérieure (motrice) et d'une racine postérieure (sensitive), ces deux racines se réunissent après la sortie de la moelle épinière pour former le nerf rachidien.

Certains des nerfs, s'anastomosent pour former des plexus (ensemble de fibres nerveuses innervant un territoire organique déterminé): cervical, brachial, dorsal, lombaire, sacré, honteux. (32)

Les ganglions des racines dorsales (GRD)

Le ganglion spinal ou ganglion rachidien est un noyau ovoïde situé sur la racine sensitive dorsale du nerf rachidien, et renferme le soma et les dendrites de neurones dont les axones transitent par cette racine.

Les corps cellulaires des neurones présents dans le ganglion spinal sont ceux des neurones de sensibilité extéroceptive (tact, douleur et température), intéroceptive (viscères) et proprioceptive (muscle et tendon). Le ganglion spinal relie la racine dorsale à la moelle épinière.

Les ganglions de la racine dorsale se forment au cours du développement embryonnaire. Ils proviennent de la première vague de migration dorso-ventrale des cellules de la crête. Ces cellules se différencient en différents types de neurones sensitifs, en cellules de Schwann et en cellules satellites, selon une différenciation spatio-temporelle défini mais encore mal connu. Une seconde vague de migration provenant de la racine dorsale de la moelle épinière, plus tardive, apporte un pourcentage important des cellules de Schwann du ganglion ainsi que certains neurones (33). (Figure : 10)

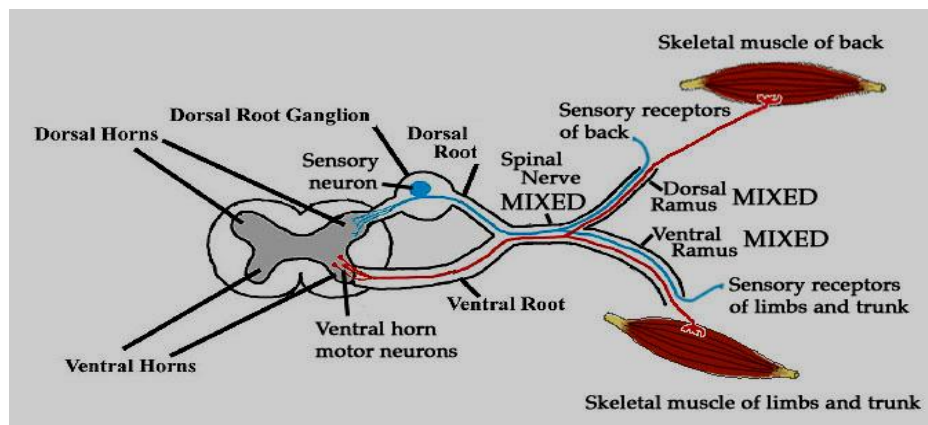


Figure 10: Schéma représentant les ganglions des racines dorsales (33).

- **La mort des neurones (l'apoptose)**

Les neurones ne meurent généralement pas avant la mort de l'organisme entier. Toutefois, plusieurs types de pathologies peuvent raccourcir la durée de leur existence. Les neurones qui disparaissent ainsi sont rarement remplacés car il subsiste peu de cellules

souches capables de se différencier en neurones dans le système nerveux mature. Comme la plupart des cellules, les neurones peuvent mourir de deux manières différentes: par nécrose ou par apoptose.

L'apoptose peut survenir dans une grande variété de situations. Le noyau de la cellule se condense, la cellule se fragmente sans disperser son contenu et les fragments sont rapidement éliminés par le tissu environnant. Cette forme de mort cellulaire requiert souvent la production par la cellule de protéines spécialisées, ce qui fait dire que la cellule prend part de façon active à sa propre élimination «mort cellulaire programmée» afin de ne pas endommager le tissu voisin.

La mort des neurones par apoptose, fréquente au cours du développement survient également lorsque le neurone détecte une anomalie dans son propre fonctionnement et qu'il dispose d'un temps de survie suffisant pour mettre en place les mécanismes spécifiques de ce type de mort cellulaire. Par exemple, l'apoptose est déclenchée par des anomalies du métabolisme qui produisent l'accumulation de radicaux libres dans la cellule, ou par un excès de calcium intracellulaire dû à une déchirure de la membrane.

L'organisation du système nerveux en réseau a pour inconvénient de permettre la propagation à distance des effets d'une lésion locale (34).

Synapses et neurotransmetteurs

➤ **Les synapses**

Une synapse est une jonction anatomique spécialisée entre deux neurones, dans laquelle l'activité électrique d'un neurone présynaptique influence l'activité électrique d'un neurone post-synaptique. Sur le plan structural et fonctionnel, on distingue les synapses électriques et les synapses chimiques.

a) Synapses électriques: dans la synapse électrique, les potentiels d'action se propagent directement entre les cellules adjacentes par des jonctions communicantes. Chaque jonction communicante contient une certaine de connexons, protéine tubulaires qui font office de tunnels entre le cytosol d'une cellule et celui de sa voisine.

b) Synapses chimiques: bien qu'elles soient très rapprochées, la membrane plasmique du neurone présynaptique et celle du neurone postsynaptique d'une synapse chimique ne se touchent pas. Elles sont séparées par la fente synaptique (23).

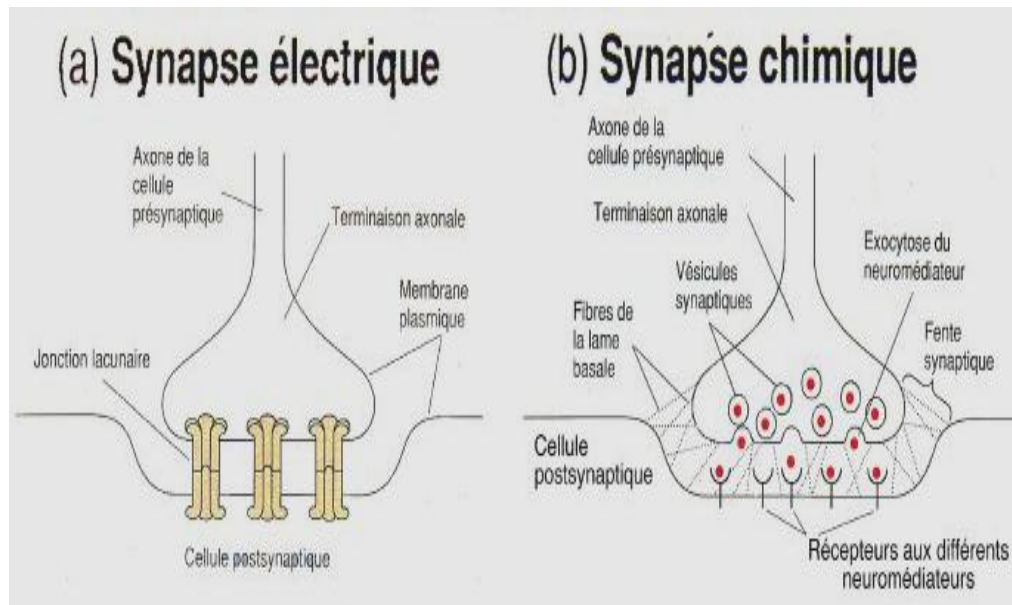


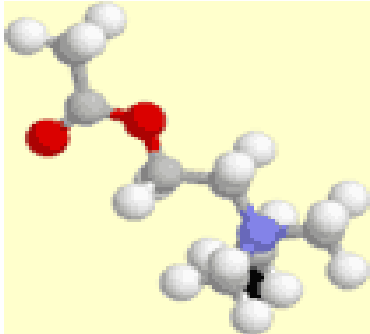
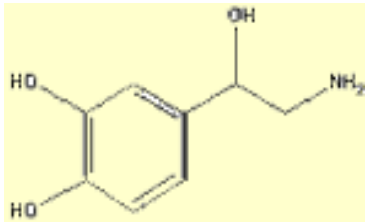
Figure (11): les deux types de synapses (23).

➤ **Les neurotransmetteurs**

Les neurotransmetteurs classiques impliqués dans de nombreuses fonctions tant au niveau du système nerveux central que périphérique.

Les deux principaux neurotransmetteurs du système nerveux périphérique sont l'acétylcholine et la noradrénaline. Cependant, différents autres neurotransmetteurs sont également utilisés.

Tableau 5: Les neurotransmetteurs (12)

Neurotransmetteur	Exemple de désordre où il est impliqué	Structure de la molécule
<p>L'acétylcholine est un neurotransmetteur excitateur très répandu qui déclenche la contraction musculaire et stimule l'excrétion de certaines hormones. Dans le système nerveux central, il joue un rôle fondamental dans les modifications de la connectivité neuronale à fin de former de nouvelle mémoire. Acétylcholine(ACh) est dégradée au niveau de la fente synaptique par l'acétylcholinestérase (AChE) (35).</p>	<p>La "maladie d'Alzheimer" est associée à un manque d'acétylcholine dans certaines régions du cerveau</p>	
<p>La noradrénaline est un neurotransmetteur important pour l'attention, les émotions, le sommeil, le rêve et l'apprentissage. La noradrénaline est aussi libérée comme une hormone dans le sang où elle contracte les vaisseaux sanguins et augmente la fréquence cardiaque (27)</p>	<p>La noradrénaline joue un rôle dans les troubles de l'humeur comme la maniaque-dépression.</p>	

La Neurotoxicité

2. La Neurotoxicité

C'est toute la modification altérant la structure ou la fonction du système nerveux résultant d'une exposition à un agent chimique. (36) Une substance neurotoxique agit habituellement en perturbant ou en paralysant l'influx nerveux, en agissant notamment sur les émetteurs ou les récepteurs synaptiques. Le résultat est, en quelques minutes, voire en quelques secondes, des troubles de la vue et des autres sens, une perte du contrôle moteur (paralysie générale), éventuellement suivie d'une paralysie des muscles de la respiration, conduisant à la mort (37).

2.1. La neurotoxicité médicamenteuse:

La toxicité neurologique des médicaments cytotoxiques est fonction de leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). (38) Cette diffusion est fonction de la taille des molécules (poids moléculaire < 200), de leur liposolubilité et de leur liaison des protéines plasmatiques. Les médicaments diffusant aisément à travers de cette BHE sont ceux dont la toxicité neurologique, les autres médicaments diffusent modérément L'objectif est de décrire la toxicité en cours de traitement et les conséquences prévisibles sur le développement ultérieur neurocognitif et psychomoteur des chimiothérapies (39).

2.1.1 Les médicaments neurotoxiques

b) les antituberculeux

➤ Les Isoniazide

L'isoniazide (INH), hydrazide de l'acide isonicotinique, est un médicament antituberculeux majeur bactéricide, actif sur le complexe tuberculosique et indiqué dans la tuberculose en association avec les autres antituberculeux.

Le mode d'action exact de l'INH est mal connu il agirait par inhibition de la synthèse des acides mycoliques, constituants de la membrane du bacille tuberculeux, ou encore au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques (40). Les effets secondaires principaux de l'isoniazide sont de deux types hépatotoxicité et neurotoxicité (41).

La neurotoxicité se manifeste par des neuropathies périphériques, une excitation neuropsychique (perte de mémoire transitoire) (42).

c) Les médicaments de la chimiothérapie

Les dommages sur le système nerveux sont souvent liés à la dose de chimiothérapie administrée. Le potentiel des lésions des nerfs varie selon le médicament. Les agents chimiothérapeutiques les plus fréquemment associés aux dommages ou aux changements du système nerveux comprennent entre autre ceux qui suivent (43):

Tableau 6: Différents types des médicaments de chimiothérapie (43)

Médicament	Famille	Symptôme	Mode d'action
Vincristine Vinblastine	Alcaloïdes de la pervenche	-Dommages au système nerveux central -Dommages aux nerfs périphériques neuropathie périphérique) -Altération des réflexes (44) et (45).	Toxique aux nerfs périphériques et le développement de neuropathie semble être concernant la dose et arrive au début de traitement (46).
Oxaliplatine Cisplatine Carboplatine	Sel de platine	Le risque d'insuffisance rénale Une myélotoxicité Des troubles neurosensoriels: ototoxicité Neuropathies périphériques (47).	Ils se lient à l'ADN, à l'ARN et aux Protéine et se comportent comme des agents bi-fonctionnels. la dissociation de la molécule se traduit par la libération de deux atomes de chlore. Les deux valences libres se fixent alors sur les sites actifs des molécules d'ADN(48).
Docétaxel Paclitaxel	Taxane	-Dommages aux nerfs crâniens -Mouvements saccadés des yeux Douleur à la mâchoire (49).	Tubuline: inhibe la dépolymérisation (49)

Méthotrexane	Antimétabolite	Troubles de la conscience, convulsions, anomalie du comportement et déficit moteur (50).	la diffusion à travers la BHE en fonction de la taille des molécules de leur liposolubilité et de leur liaison aux protéines plasmatiques(50). Ces médicament diffusant
Ifosfamide	Alkylants	Encéphalopathie troubles neurologiques sévères (confusion, convulsion, coma) (49).	aisément au travers de cette BHE sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante.D'autres médicaments diffusent modérément (51).

2.1.2. Physiopathologie de la neurotoxicité des anticancéreux

Le mécanisme de la neurotoxicité des agents anticancéreux commence à être mieux connu. La neuropathie peut résulter de diverses causes exemple l'atteinte du transport médié par des microtubules au niveau des axones, dégénérescence axonale distale (52), changement morphologique des noyaux des neurones des ganglions rachidiens de la racine dorsale; altération du fonctionnement des mitochondries dans les axones, accumulation intra axonale du sodium et du calcium du fait de la perturbation des canaux ioniques voltage-dépendants sodium/potassium (53). L'atteinte neurotoxique dépend du type de chimiothérapie. Ainsi chez des rats traités par cisplatine, on observera une atteinte du transport axonal rétrograde des fibres myélinisées non nociceptives. Cisplatine engendre des atteintes des noyaux des neurones des GRD, des canalopathies du canal sodique.(54) (figure 12).

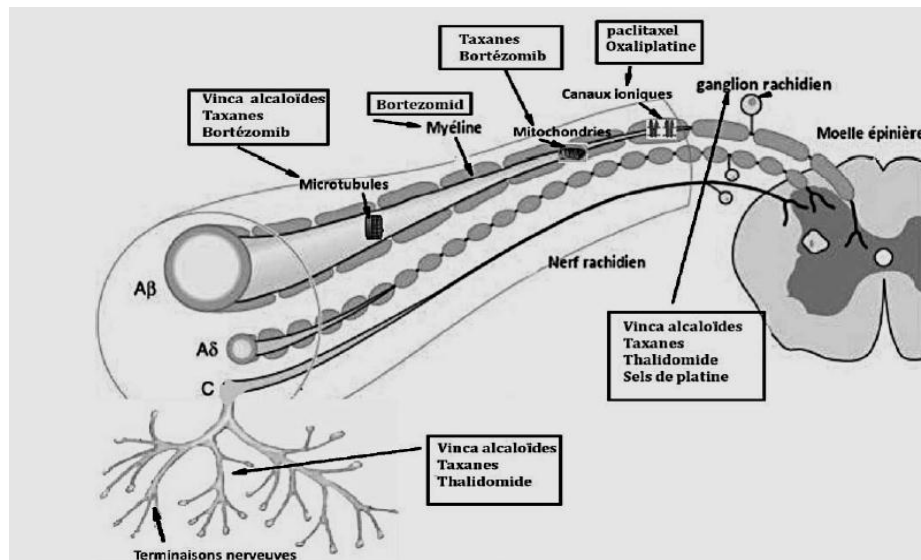


Figure 12: Les principaux effets neurotoxiques des chimiothérapies selon l’apport des modèles expérimentaux. (53.55)

2.2. Le cisplatine

Le cisplatine est un agent chimiothérapeutique à base de platine qui se présente sous la forme d’une poudre cristalline jaune (56) (figure 13).

- Le nom chimique: **cis-diaminedichloroplatine (CDDP)**.
- Le nom commercial: **Néoplatine**. (54)

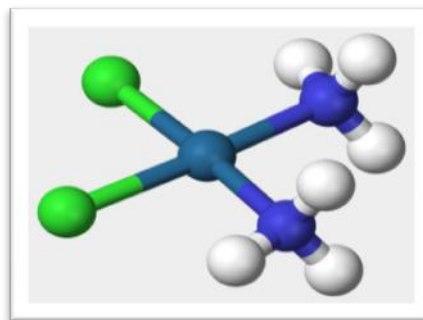


Figure 13: structure 3D de cisplatine (57).

2.2.1 La chimie du CDDP

La structure moléculaire du CDDP comprend un atome central de platine entouré par 2 atomes de chlore et 2 groupements amines en configuration cis. D’autres composés à base de platine ont le même noyau platine et la même configuration cis, cependant ils ne diffèrent que par leurs groupes périphériques tout en préservant les angles des liaisons sur l’ADN (figure 14) (figure 15) (58).

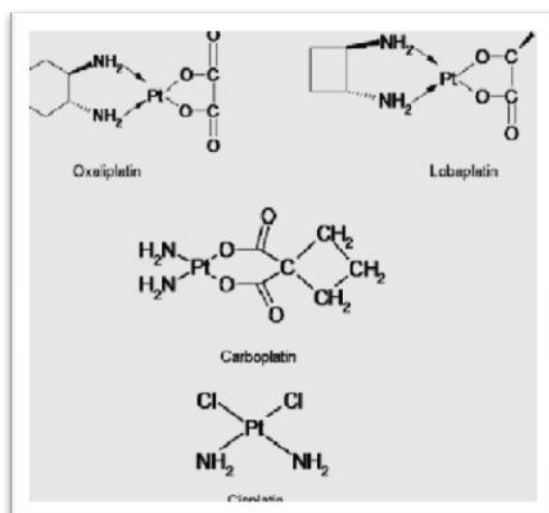


Figure 14: la structure 2D de cisplatine, carboplatine, oxaliplatine et lobaplatine (59).

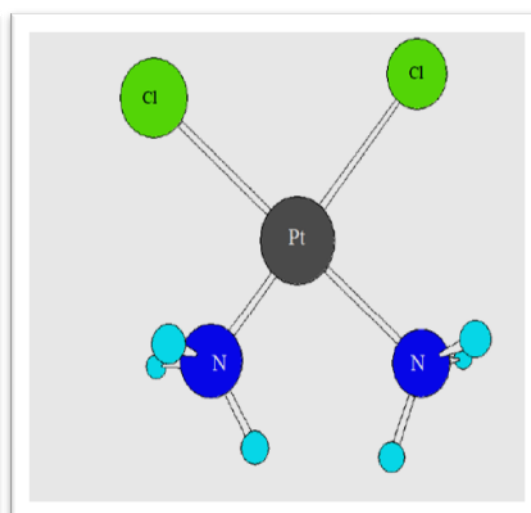


Figure 15: structure de CCDP (58).

Le noyau des molécules est le même, cependant les groupements périphériques varient d'un composé à l'autre (59).

2.2.2. Pharmacocinétique du cisplatine:

Le cisplatine plasmatique est hautement lié aux protéines (58). cependant la majorité de cisplatine présente dans la cellule n'est pas liée aux protéines et localisé sur le cytosol (60).

2.2.3. Pharmacodynamique du cisplatine:

Le cisplatine est activé par une hydratation impliquant un échange des deux atomes du chlore périphérique par l'eau ou des hydroxyles (61). en présence de fortes concentrations de chlore, dans un milieu isotonique ou dans le milieu extracellulaire, l'hydratation n'aura pas lieu et le médicament restera neutre (61). On croit que la forme neutre est inactive biologiquement (62).

Le premier effet exercé par le cisplatine sur la cellule cancéreuse consiste en l'inhibition de la synthèse de l'ADN (63), les quantités nécessaires pour cela sont bien inférieures à celles nécessaires pour inhiber la synthèse de l'ARN et des protéines (62).

Les dégâts causés par le cisplatine sont similaires à ceux provoqués par les agents alkylants, avec l'équation de cisplatine, les 2 atomes chlore sont remplacés par l'eau puis ils se lient aux deux sites sur l'ADN (64). généralement, on appelle adduit de l'ADN si les 2 sites de fixation sont sur le même brin, on utilise le terme anglais DNA cross-link (64).

Des travaux précédents, *in vitro*, ont indiqué que l'interaction entre le cisplatine et l'ADN peut contribuer à la formation des superoxydes causant ainsi, des dégâts supplémentaires aux cellules cancéreuses (65).

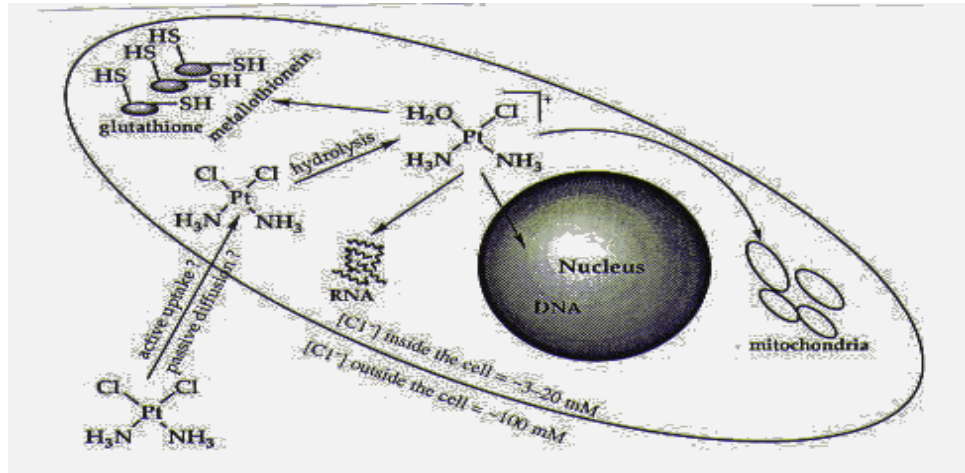


Figure (16): pharmacodynamique du cisplatine (65).

2.2.4. Mécanisme d'action:

De nombreuses études ont porté sur le mécanisme d'action de cisplatine (66) et (67). Il a tout d'abord été montré que le complexe reste dans son état neutre tant qu'il circule dans les voies sanguines. La concentration en ions chlorure y est relativement forte (100 mM), et empêche l'hydrolyse du composé. Le cisplatine entre ensuite dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane plasmique. La diminution de la concentration en ions chlorure facilite alors l'hydrolyse en complexes très réactifs (Figure 17) (68).

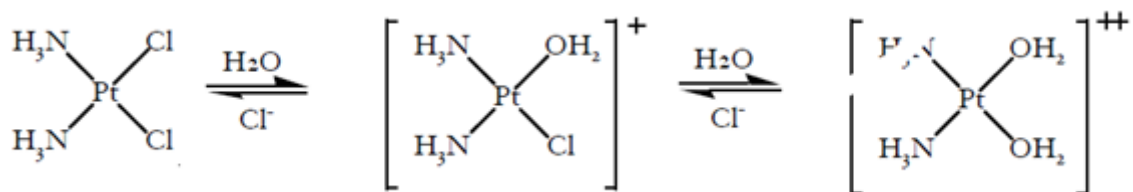


Figure 17 : hydrolyse du cisplatine (68)

Les complexes très électrophiles obtenus par l'hydrolyse peuvent réagir avec divers nucléophiles cellulaires, comme l'ARN, l'ADN, les protéines, le glutathion ou la méthionine. Parmi ces composants cellulaires, les cibles principales sont les atomes d'azote des bases purines et pyrimidines de l'ADN, c'est à dire les atomes N7 et N1 de l'adénine, N3 de la

cystéine et N7 de la guanine. L'établissement de ces liaisons avec l'ADN double brin donne lieu à différents adduits (figure 18) (69).

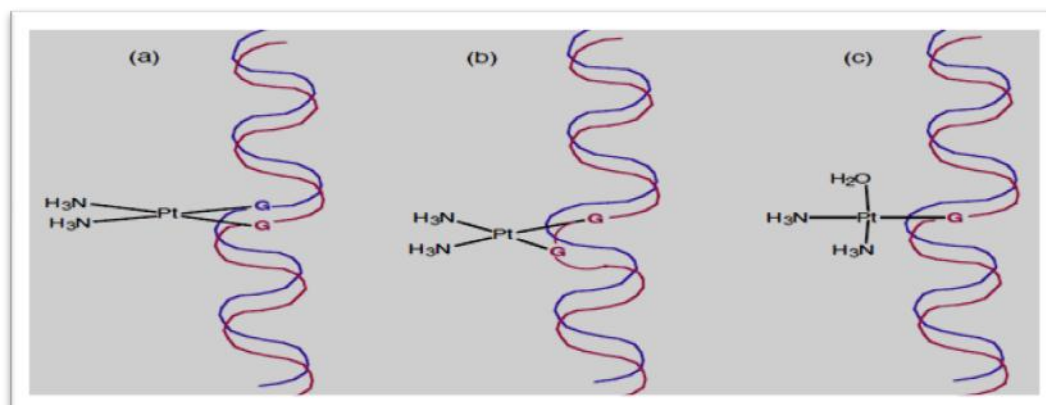


Figure 18: Modes de fixation du cisplatine sur l'ADN (a) bifonctionnel interbrin, (b) bifonctionnel intrabrin, (c) monofonctionnel (69).

(a) Adduits bifonctionnels Interbrins

Ils correspondent à la figure 19(4). Ils se forment entre deux guanines présentes chacune sur un brin de l'ADN. Ils ne représentent que 5% environ des adduits tant *in vitro* qu'*in vivo* (70) (71).

(b) Adduits bifonctionnels Intrabrins

Ils correspondent à la figure 19(2-3-5) Ce sont les adduits retrouvés majoritairement sur l'ADN. Ce sont principalement des pontages 1,2-intrabrins faisant intervenir deux purines voisines et les pontages 1,3-intrabrins faisant intervenir deux guanines séparées par une troisième base.

Les pontages 1,2-intrabrins sont largement majoritaires et se forment entre deux guanines voisines ou entre une guanine et une adénine adjacente. Les pontages 1,3-intrabrins sont des adduits peu représentés (5-10%) (72).

(c) Adduits monofonctionnels

Les adduits monofonctionnels résultent de la fixation du cisplatine sur une seule base de l'ADN. Ils sont estimés entre 5 et 10% du Platine fixé sur l'ADN. Des études tant *in vitro* (73) qu'*in vivo* ont révélés que ces monoadduits évoluent en biadduits au cours du temps (figure 19(1)) (74).

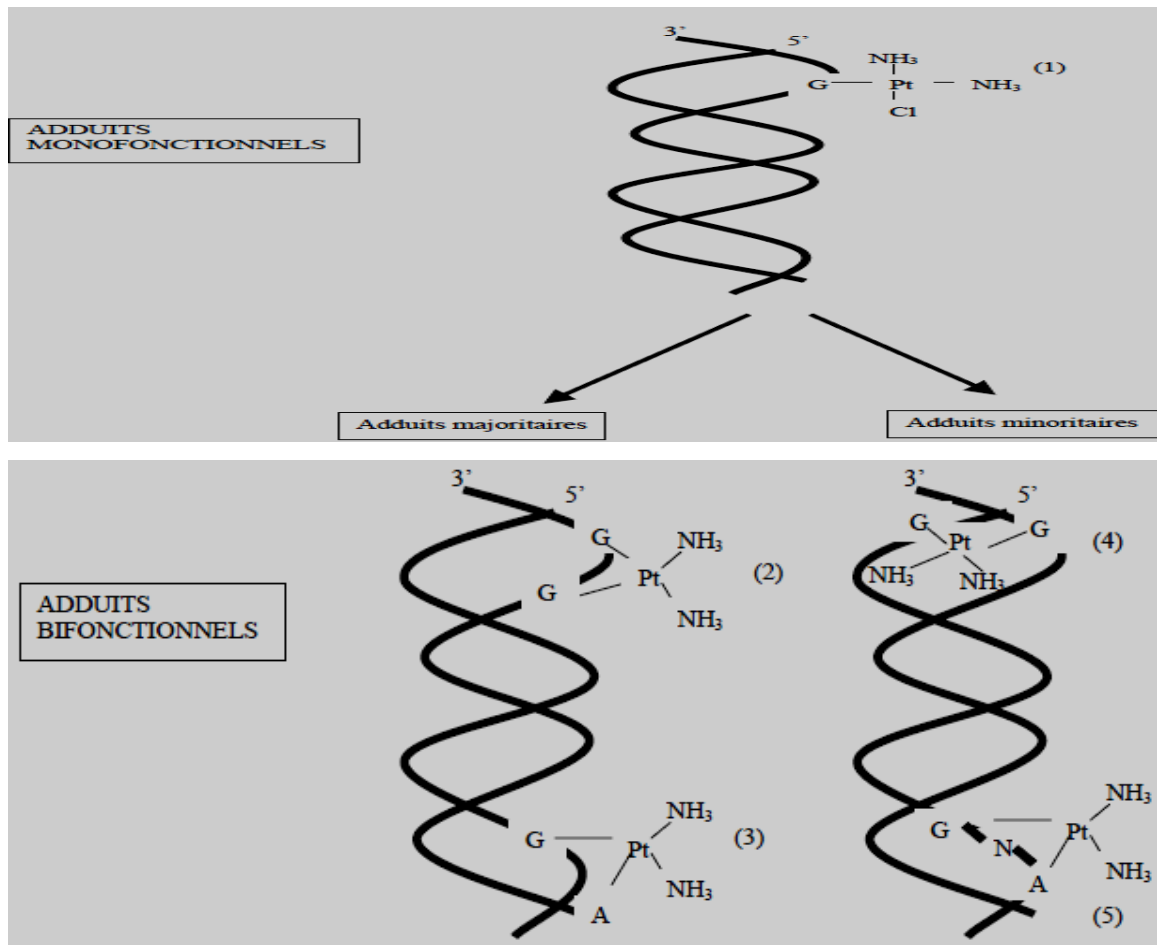


Figure 19: Principales lésions de l'ADN provoquées par le cisplatine (73 -74).

Dans 90% des cas (figure 16, a), les adduits sont formés entre deux bases purines adjacentes (65% sont formés entre deux guanines adjacentes, et 25% entre une guanine et une adénine). La formation de ces adduits ADN-cisplatine entraîne une modification de la structure du double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN (75) (76).

Le stress oxydatif

3. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. La réduction univalente de l'oxygène résulte dans la formation des ROS dont font partie les radicaux libres (anion superoxyde, radical hydroxyle), le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulier. Toutes ces espèces sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) avec, comme conséquence, une altération du message génétique, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés (77).

En situation normale, les ROS sont produites en permanence par l'organisme (rôle physiologique) Parmi ceux-ci, peuvent être cités les radicaux peroxydes (ROO), alcoxydes (RO), superoxydes (O_2^-) et hydroxydes (HO). Ces radicaux centrés sur l'oxygène (appelés ainsi parce que l'électron célibataire est porté par l'atome d'oxygène) sont reconnus par leur grande réactivité et font partie des ROS: selon la terminologie anglo-saxonne) (78) mais un système efficace de défenses antioxydants (vitamines, enzymes, oligoéléments) permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif.

Dans certaines conditions, une surproduction Des ROS due à l'activation de divers mécanismes biochimiques peut submerger rapidement les défenses antioxydants: c'est le stress oxydatif. Celui-ci est de plus en plus impliqué pour expliquer les dégâts cellulaires observés dans les états inflammatoires aigus, le vieillissement, le cancer, les troubles consécutifs à l'ischémie réperfusion (transplantation d'organes), le diabète ou les maladies cardiovasculaires (79).

Cliniquement, l'administration d'antioxydants est de plus en plus préconisée afin de réduire les effets toxiques des ROS.

Tableau7: Espèces réactives de l'oxygène (80).

ROS	Formule chimique
Oxygène moléculaire	$^3\text{O}_2$
Dioxygène singulet	$^1\text{O}_2$
Anion superoxyde	O_2^-
Radical hydroxyle	OH^\cdot
Radical hydroperoxyde	HOO^\cdot
Radical peroxyde	ROO^\cdot
Hydroperoxyde	ROOH
Radical alkoxyde	RO^\cdot
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical oxyde nitrique	NO^\cdot
Peroxinitrite	ONOO^\cdot
Hypochlorite	ClO^\cdot

3.1 Les radicaux libres de la biologie

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (81).

D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singlet, le peroxyde d'hydrogène ou le nitroperoxyde, ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. Il ne faut pas penser que tous les radicaux de l'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical (figure 20).

Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde comme le monoxyde d'azote ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives. La faible réactivité de ces deux radicaux permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions biologiques telles la vasodilatation capillaire, la prolifération ou le message des neurones. En revanche, des radicaux comme les radicaux peroxydes ou surtout le radical hydroxyle sont extrêmement

réactifs, et ce avec la plupart des molécules des tissus vivants. Ces radicaux libres de l'oxygène ou de l'azote, même réactifs, ne sont pas uniquement toxiques ; au contraire, ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose.

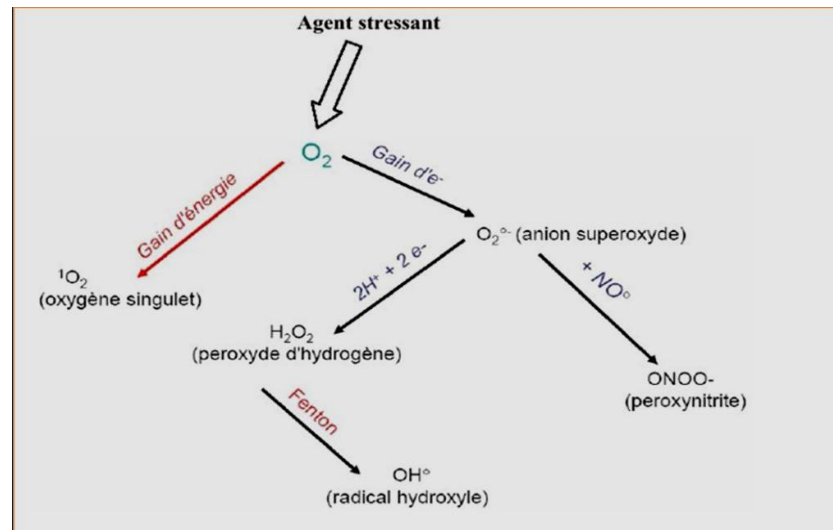


Figure 20: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (81).

3.2 Détermination des dommages biologiques

Les ROS peuvent interagir avec des protéines, de l'ADN, des lipoprotéines et des acides gras polyinsaturés pour former des dérivés oxydés pouvant être décelés dans des échantillons biologiques comme le plasma, le sérum ou l'urine.

➤ Les lipides membranaires

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (ROO^\bullet), suffisamment réactif pour arracher un H^+ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction (82). Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéal) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues (figure 21).

➤ Les lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol (83). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines par les macrophages (84) (Figure 21).

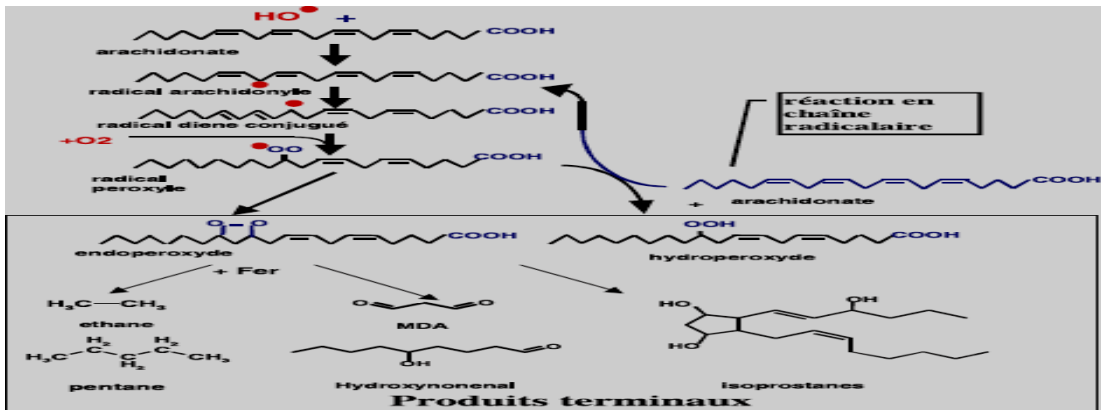


Figure 21: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés(85).

➤ Les protéines

Les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire (86) (Figure 22).

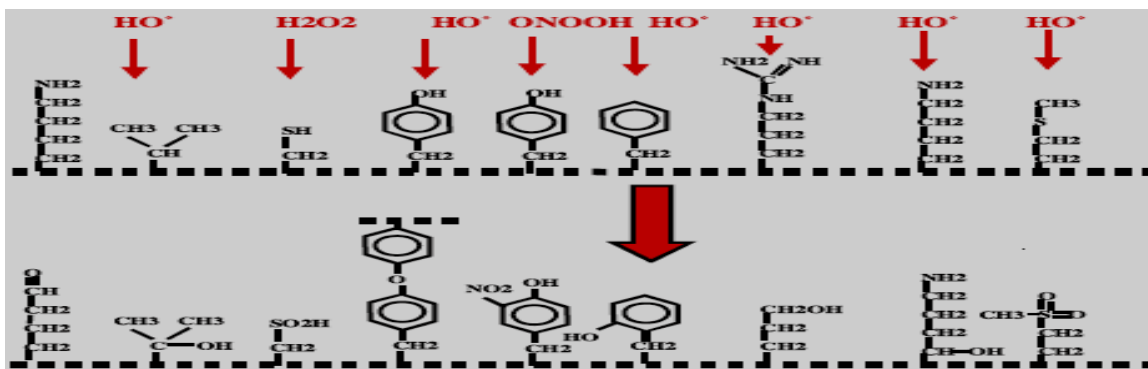


Figure 22: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (85).

➤ L'ADN

Soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, 5 classes principales de dommages oxydatifs par OH° peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines.

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamido-pyrimidine, 8 oxo adénine, formimido- uracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine(87) (figure 23).

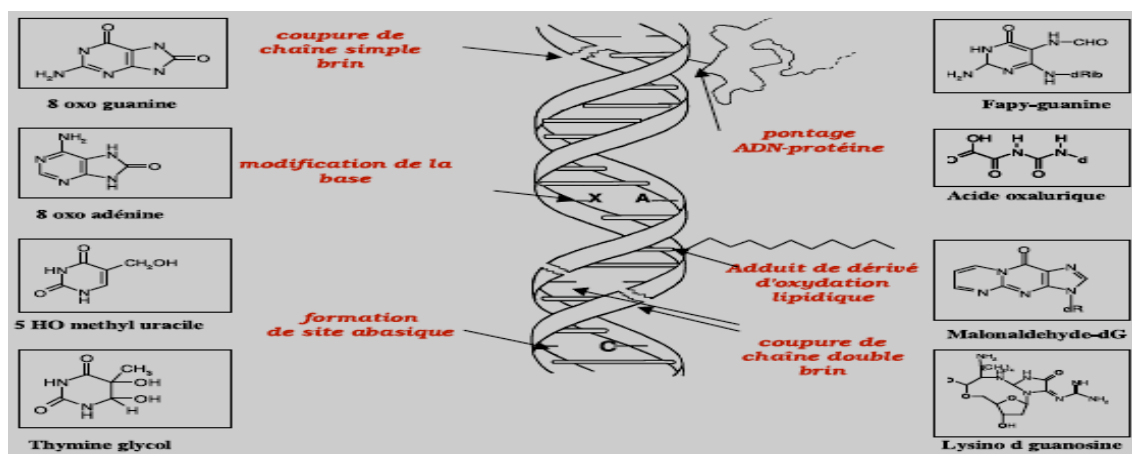


Figure 23: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (85).

3.3 Stress oxydatif et cisplatine:

3.3.1 Mécanisme de la toxicité médicamenteuse:

Le stress oxydatif médicamenteux est impliqué dans le mécanisme de la toxicité au niveau de nombreux tissus vivants, systèmes et organes, y compris le foie, le rein, et des systèmes cardiovasculaires et nerveux (88).

3.3.2 Mécanisme de la neurotoxicité:

Des médicaments de platine subissent une hydrolyse, qui est une étape clé du médicament pour former un complexe avec l'ADN (90). Le résultat de cette hydrolyse est la formation d'une molécule positivement chargée qui se conjugue avec l'ADN, formant les adduits ADN/Platine. La quantité des adduits d'ADN dans les neurones GRD (ganglions des racines dorsales) pour une dose cumulative donnée était significativement corrélée avec le degré de neurotoxicité (91). Des études chez des patients sur les agents à base de platine ont montré que l'acuité de neurotoxicité ainsi que des données sur le cisplatine et le degré de la neurotoxicité, pourraient être associés à leurs concentrations plasmiqes avec les différents produits intermédiaires du processus de formation des adduits d'ADN (90). Le cisplatine qui subit une hydrolyse peut contribuer à la différence du modèle de l'acuité de la neurotoxicité associée.

Bien que les dégâts cellulaires causés par la formation des adduits d'ADN, un complexe supplémentaire composé de platine "protéine-ADN-cisplatine", ce complexe peut perturber le métabolisme nucléaire et l'organisation spatiale de la chromatine et inhibe aussi la réplication de l'ADN et sa réparation (92).

Le cisplatine affecte les axones, la gaine de myéline, le corps cellulaire neuronal et les structures gliales des neurones (93), et au niveau cellulaire il affecte la réplication de l'ADN et la fonction métabolique des neurones (94), le cisplatine a aussi la tendance d'entrer dans les GRD et les nerfs périphériques (95) contrairement au SNC la pénétration est faible a cause de la BHE (96). On a montré que le degré de cisplatine est hautement significatif dans les GRD que dans le cerveau et la moelle épinière, qui sont protégés par cette barrière (96).

Le cisplatine pénètre dans les GRD par une diffusion passive. Après l'entrée dans le GRD, le cisplatine forme un adduit avec l'ADN. L'apoptose a été observée dans les neurones de GRD après le traitement par le cisplatine in vitro et in vivo (97) et l'augmentation du taux du complexe d'ADN-cisplatine dans ces neurones de GRD (98), En accord avec les observations cliniques, le cisplatine est associé à une neurotoxicité sévère. Bien que le mécanisme reliant le complexe ADN-cisplatine et l'apoptose neuronale ne soit pas entièrement compris, il a été suggéré que le mécanisme de réparation de l'ADN ne puisse pas réparer l'ADN endommagé (99). On a aussi proposé que les adduits d'ADN-platine se

heurtenant à la fonction normale des protéines cellulaires comme l'attache ou des interactions avec d'autres protéines (100).

La neurotoxicité du système nerveux périphérique est donc un facteur significatif affectant l'efficacité du cisplatine.

Des études récentes ont examiné l'efficacité d'un certain nombre de potentiel neuroprotectant des agents, comme l'érythropoïétine (101), amofistine (102), carbamazepine (103) et des suppléments comme la vitamine E, le calcium intraveineux. (104), le GSH est considéré comme un agent neuroprotective et leur diminution signifie l'accumulation du cisplatine dans les GRD (105).

Plus que les efforts d'identifier un agent neuroprotectif, nombreuses études essayant d'établir le rôle des marqueurs phénotypiques d'une neurotoxicité induite par la chimiothérapie.

Cavaletti et al .ont indiqué qu'il existe une corrélation fortement significative entre la diminution au niveau de facteur de croissance des nerfs dans la circulation et la sévérité de la neurotoxicité induite par la chimiothérapie chez des patients traités avec le cisplatine. Cependant, il n'a pas prévu le résultat neurologique final (106).

le système antioxydant

4. le système antioxydant

4.1. Les antioxydants

Le stress oxydant étant à l'origine de nombreuses maladies, il semble logique de chercher à le supprimer. On peut envisager sous le titre d'« antioxydants » au sens large, l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces actives de l'oxygène(107).

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à la cible oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de cette cible(108).

4.1.1. Les différents types des antioxydants:

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des ROS est donc particulièrement fragile. La production des ROS sera strictement régulée par notre organisme qui a développé des défenses antioxydants pouvant nous protéger contre les effets potentiellement destructeurs des ROS (108) (figure 25).

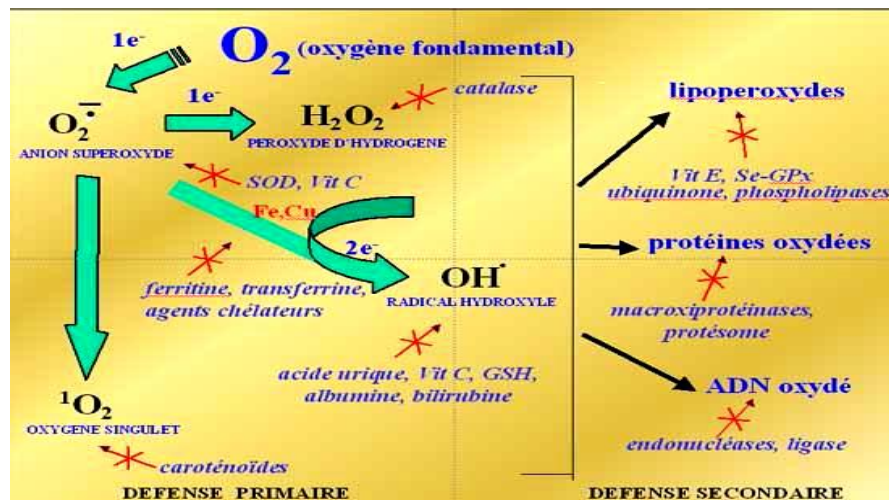


Figure 25: Stratégie de conception de systèmes antioxydants susceptibles de prévenir la formation des radicaux libres oxygénés ou de permettre leur destruction (108).

c) Les antioxydants enzymatiques:

Les enzymes antioxydants primaires peuvent être définis comme toute macromolécule enzymatique à propriétés catalytiques spécifiques, utilisée comme première ligne de défense en prévenant la formation des ROS. Ces enzymes sont présentes à faible concentration par

rapport au substrat oxydable et sont capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat(109).

➤ Les superoxydes dismutases (SOD):

Sachant que l'ion superoxyde (O_2^-) est le point de départ de la chaîne de production des ROS la SOD intervient précocement à la lutte contre les ROS en inactivant l' O_2^- et le transformant en H_2O_2 beaucoup moins réactif. C'est pourquoi la SOD est un maillon essentiel dans la défense contre les ROS.

Les SOD sont les premières enzymes découvertes, capables de métaboliser les ROS. Ce sont des métalloprotéines ubiquitaire catalysant la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Ces enzymes ne font qu'accélérer fortement la réaction de dismutation qui est spontanée en milieu aqueux. La réaction de dismutation est catalysée par un ion métallique dit, de transition situé au niveau du site actif l'enzyme. la nature de cet ion permet d'identifier les différentes classes des SODs: la SOD à cuivre-zinc (Cu/Zn-SOD); à manganèse (Mn-SOD), au Fer (Fe-SOD) et eu CuZn-SOD et la Mn-SOD. La première est constituée de 2 sous-unités identiques avec une structure moléculaire de 32KDa, la région du site actif métallique de la Cu/Zn-SOD est entièrement contenue dans chaque sous-unité et se compose d'un site de liaison contenant un atome de cuivre et un atome de zinc (110).

➤ La catalase

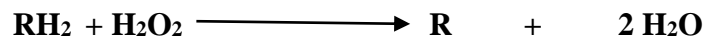
La catalase des mammifères est probablement l'une des enzymes la mieux étudiée dans l'existence, elle contrôle la concentration du H_2O_2 produit à l'intérieur de la cellule de sorte que ce peroxyde d'hydrogène n'atteigne pas des niveaux toxiques pouvant provoquer des dommages oxydants dans les cellules (111).

La catalase est un exemple d'une enzyme particulièrement efficace. Elle assure son rôle détoxifiant par deux systèmes enzymatiques.

Le premier étant la dismutation du peroxyde d'hydrogène en une molécule d'eau et d'oxygène selon la réaction suivante :

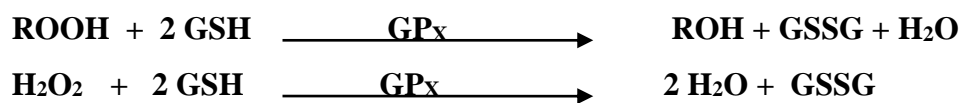


Alternativement, la catalase permet de détoxifier, par oxydation, différents substrats tels que les phénols, les alcools par un couplage avec la réduction du peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante(111) : catalase

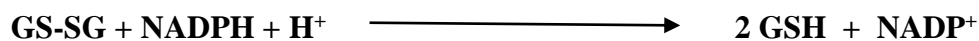


➤ les glutathion peroxydases

Les glutathion peroxydases présentes dans la plupart des tissus de mammifères, catalysent la réduction du peroxyde d'hydrogène ou des hydro peroxydes lipidiques en utilisant le glutathion (GSH) comme cofacteur (112). Les réactions mises en jeu sont les suivantes:



Le glutathion oxydé (GSSG) produit sera ensuite réduit par la glutathion réductase selon la réaction suivante :



La GPx est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine. (111)

➤ Les thiorédoxines (TRx) et la thiorédoxine réductase (TRxR)

Les thiorédoxine sont des enzymes à activité antioxydant intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol. Une fois oxydée, la thiodoxine est réduite par la thiorédoxine (TRxR) qui est une enzyme possédant un groupement sélénocystéine dans son site actif. La TRxR intervient aussi dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène et dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (113).

d) Les antioxydants non enzymatiques

Certaines substances ont la propriété de piéger et de détruire les EOR. Il s'agit de composés facilement oxydables présents dans le cytoplasme (GSH, acide ascorbique) ou dans les membranes cellulaires (α tocophérol, caroténoïdes) (114).

➤ Les antioxydants hydrosolubles

▪ La vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique), apportée par l'alimentation chez l'homme, est présente dans la cellule au niveau du cytoplasme et des lysosomes. Elle peut directement réagir avec des ROS comme HO° ou $\text{O}_2^{\circ-}$ former le radical semi déshydrosacorbate peu réactif, qui est rapidement oxydé en acide déhydroascorbique. La vitamine C cependant, à forte dose et en présence de quantité importante de fer, elle peut devenir pro oxydante. (115) (figure 26).

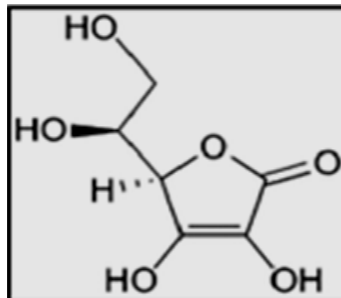


Figure 26: Structure de la forme réduite de la vitamine C (115).

▪ Le glutathion réduit (GSH)

Le GSH (figure 27) est un tri peptide dont les propriétés réductrices et nucléophiles outre le rôle de réserve et de transport de cystéine jouent un rôle majeur dans la protection contre les altérations oxydantes des lipides, des protéines et des acides nucléique. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant résulte principalement de sa concentration élevée et de sa fonction de cosubstrat des GPx et des GPx et des GSH-S-transférases (116). Il fait aussi l'objet d'interactions synergique avec d'autres composants du système de production antioxydant tel que la vitamine C, E et le superoxyde dismutase

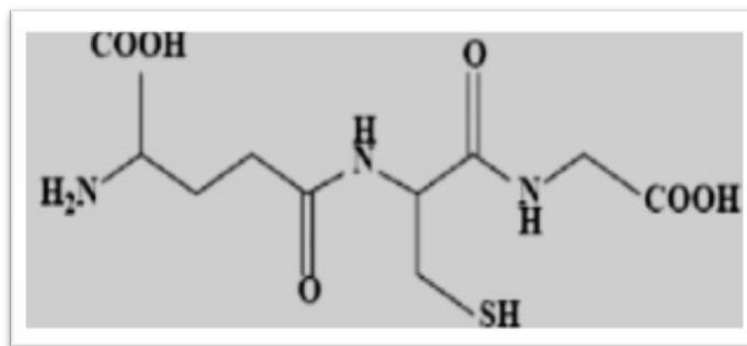
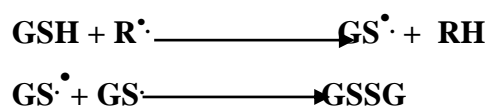


Figure 27: forme réduite de glutathion (116).

Il est aussi capable de piéger les radicaux libres. En réagissant avec un radical libre, il s'oxyde et forme finalement une molécule de GSSG:



Le glutathion est présent dans les tissus animaux, dans les plantes et les microorganismes. Dans la plupart des cellules animales, la concentration de GSH réduit est comprise entre 0.5 et 10 Mm alors que sa concentration plasmatique est 1000 fois plus faible 0.1 10 μM (117).

▪ Les groupements thiols

La plupart des protéines possèdent des groupements thiols (SH) qui réagissent très facilement avec les ROS. Vu sa grande quantité, l'albumine qui possède des groupements thiols peut être considérée comme étant un des antioxydants majeurs du plasma (118).

▪ L'acide urique

L'acide urique constitue le produit terminal majeur du métabolisme des purines dans le tissu humain. Possédant des propriétés antioxydants, il peut interagir avec les ROS, et tout particulièrement avec le radical hydroxyle et l'acide hypochloreux. Il apparaît comme étant l'antioxydant plasmatique le plus efficace en termes de réactivité avec les ROS (118).

▪ Les oligoéléments

Les éléments traces sont essentiels, non seulement pour leur activité antioxydant mais aussi pour leur rôle de cofacteur d'un certain nombre d'enzymes antioxydants.

Le zinc et le cuivre sont deux cofacteurs essentiels au fonctionnement de la SOD.

Le zinc protège également le groupement thiols des protéines, il peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par les métaux de transition, le fer ou le cuivre (119).

Le sélénium participe au processus de défense contre les ROS comme cofacteur de la glutathion peroxydase (120).

➤ Les antioxydants liposolubles

Situés essentiellement au niveau des membranes cellulaires et des lipoprotéines plasmatiques circulantes, ces antioxydants sont capable, grâce à leur structure chimique, de

réagir directement avec les ROS et d'inhiber ainsi la peroxydation lipidique. Les principaux antioxydants liposolubles appartiennent à la famille des tocophérols ou des caroténoïdes(103).

▪ **La vitamine E**

La vitamine E (Figure 28) désigne sous un terme générique l'ensemble des différents tocophérols (la molécule de tocol constituant la structure de base), et des différents tocotriénols.

La vitamine E est souvent utilisée comme conservateur dans les aliments pour éviter leur rancissement par les radicaux libres. Elle empêche l'oxydation du cholestérol LDL.

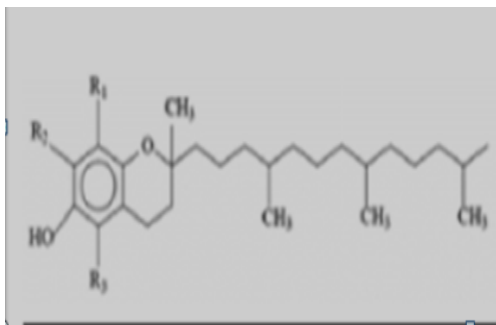
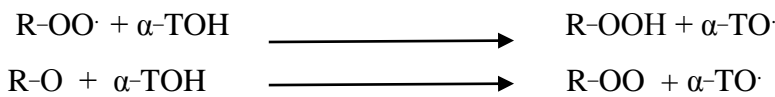


Figure 28: structure chimique des isomères tocophérols (121)

R1	R2	R3	tocophérol
CH ₃	CH ₃	CH ₃	A
CH ₃	H	CH ₃	B
CH ₃	H	H	Δ
CH ₃	CH ₃	H	Υ
H	H	H	Tocol

Les tocophérols α, β, Υ, δ détruisent les radicaux peroxydes ROO[•] et alkoxydes RO[•] grâce au groupement de leur cycle aromatique en formant des hydro peroxydes lipidiques et le radical tocophéryle. Les réactions peuvent être résumées de la façon suivante:



Le radical tocophéryl est peu réactif et n'induit pas de nouvelles réactions radicalaires. Le tocophérol peu être régénéré par la vitamine C, le GSH et l'ubiquinone (122) (figure 29). L'α-tocophérol est l'isomère le plus abondant et possède l'activité antioxydante la plus forte.

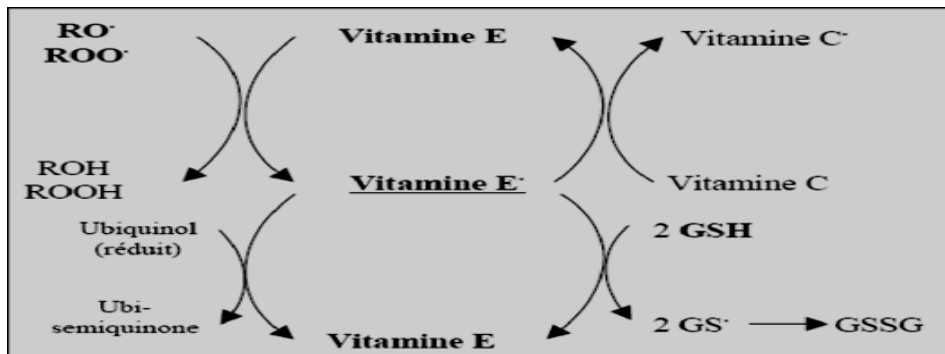


Figure 29: régénération de la vitamine E(121).

- **Les caroténoïdes**

Les caroténoïdes forment une grande famille de polyènes conjugués pigmentaires aux capacités antioxydants similaires à celles des tocophérols. Grâce à leur longue chaîne carbonée, riche en doubles liaisons, ils sont d'excellents piègeurs de radicaux peroxydes et d'oxygène singlet. Une molécule de caroténoïdes peut piéger plusieurs espèces radicalaires avant d'être finalement détruite (123)

- **L'acide α -lipoïque**

L'acide α lipoïque est un cofacteur des enzymes impliqués dans les processus de décarboxylation oxydative. Il exerce son rôle sous forme réduite, l'acide α -dihydrolipoïque (124). Son utilisation comme supplément permet de réduire l'effet du stress oxydant (125).

- **L'ubiquinone**

Le coenzyme Q10 est bien connu pour son rôle dans la production d'énergie au niveau de la mitochondrie, c'est un intermédiaire qui a la capacité de cycliser entre une forme oxydée et une forme réduite, et donc de transférer des électrons d'un complexe enzymatique à l'autre (de la NADH-déshydrogénase à la cytochrome-réductase). Le CoQ10, principalement sous sa forme réduite ubiquinol-10, possède aussi des propriétés antioxydants intéressantes puisqu'il est capable d'inhiber la peroxydation lipidique (126).

Tableau 8: principaux antioxydants non enzymatiques et enzymatiques (126).

Catégorie	Site d'action	Fonction sur les ROS
Vitamine E	Membranes lipidiques, fluides extracellulaires	Convertir l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et les lipides peroxydés en formes moins réactives
Vitamine C	Presque tous les tissus, fluides extracellulaires	Neutralise l'anion superoxyde, le radical hydroxyle
Vitamine A	Membranes tissulaire	Neutralise l'anion superoxyde, le radical peroxyde
Acide urique	Distribution très large	Neutralise l'anion superoxyde, le radical hydroxyle, le radical hydroxyle et se lie aux métaux de transition

Glutathion	Intracellulaire	Réagit directement avec l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et le H ₂ H ₂ .
Superoxyde dismutase	Cytosol, mitochondrie, plasmatique	Dismutation du H ₂ O ₂ et réduction et du H ₂ O ₂
Catalase	Microsome cytosol	Dismutation du H ₂ O ₂ et réduction des hydroperoxydes
Glutathion peroxydase	Cytosol plasmatique	Réduction H ₂ O ₂ et hydroperoxyde des lipides

▪ Les biomolécules d'origine végétale, antioxydants exogènes

De nombreuses études scientifiques, épidémiologiques et expérimentales, assignent le rôle de protecteurs de la santé aux aliments riches en caroténoïdes et composés phénoliques, notamment les flavonoïdes (127).

Les composés phénoliques est un non générique pour une multitude de structure ce sont des éléments bioactifs qui ne sont ni des vitamines ni des minéraux et qui se trouvent naturellement dans les aliments issus du règne végétal (des phytonutriments) grâce a leur fonctions phénoliques, ces sont donc fortement impliqués en prophylaxie de plusieurs cancers et pathologies chroniques (128).

4.2. La vitamine E

En 1922, un facteur liposoluble capable de prévenir la mort fœtale et l'atrophie testiculaire a été découvert chez le rat soumis a des régimes artificiels supplémentes en vitamine A, B, C et D. Ce facteur a été appelé vitamine E puis tocophérol, du grec tocos=descendance et pherein=porter. (Figure 30) (129).

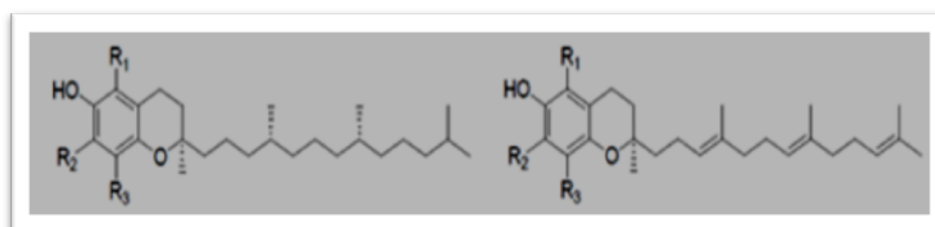


Figure 30: la vitamine E (130).

La vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (alpha, bêta, gamma, delta). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la

membrane cellulaire (figure 28) et des lipoprotéines où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. C'est un puissant antioxydant qui protège l'acide gras essentiels contre l'oxydation, elle agit avec d'autres anti radicalaires la vitamine A et C (131).

➤ Structure

La famille de la vit E comprend les tocophérols et les tocotriénols. La structure chimique des tocophérols se compose d'un cycle mono chromanol, di-ou triméthyle auquel est rattachée une chaîne carbonée latérale saturée de 16 carbones. Les tocotriénols diffèrent des tocophérols par leur chaîne carbonée qui contient 3 doubles liaisons en position 3', 7' et 11' (132) (figure 31)

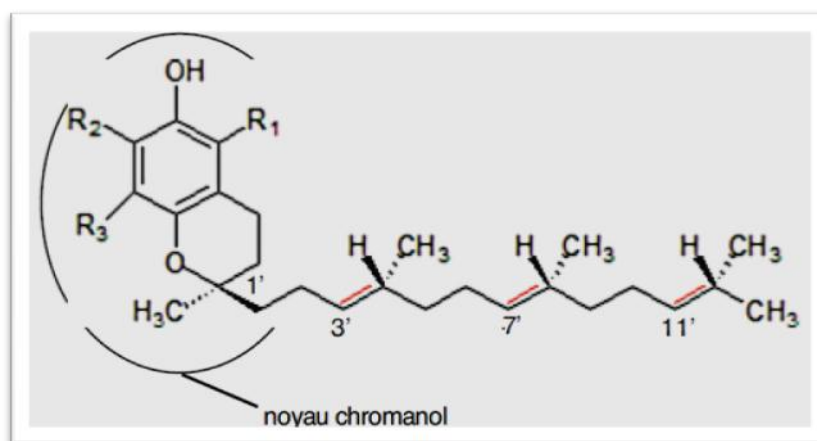


Figure 31: Structure chimique de la vitamine E(132).

Chaque tocophérol existe sous 8 stéréo-isomères différents, dans la nature. Dans le commerce, on peut retrouver l' α tocophérol sous forme naturelle ou sous forme all racémique. Le tocophérol qui est un mélange en quantités égales des 8 stéréo-isomères de l' α tocophérol (133).

➤ Synthèse de la vitamine E

La biosynthèse de la vitamine E s'effectue dans les plantes, les algues et les champignons. Il existe deux voies de synthèses: celle des tocotriénols et celle des tocophérols.

Dans la première, l'acide homogentisique réagit avec une molécule de géranyl-géranyl pyrophosphate pour donner un intermédiaire, le 6-géranyl-géranyltoluquinol, qui donnera naissance à un tocotriénol monométhylé : le δ tocotriénol. Des méthylations supplémentaires permettent d'obtenir le β tocotriénol le γ -tocotriénol et l' α -tocotriénol. La chaîne latérale peut ensuite être saturée pour former de l' α -tocophérol.

Lors de la seconde voie de synthèse, une molécule de phytyl-di phosphate est greffée sur le carbone 6 de l'acide homogentisique simultanément à une réaction de décarboxylation, pour former le 2-méthyle-6-phytyl plastoquinol. Une méthylation en position 3 permet la synthèse du 2,3-diméthyle-6-phytyl plastoquinol, qui subira une étape de cyclisation pour former l' γ - tocophérol. Une deuxième méthylation en position 5 donne l' α -tocophérol(134).

4.2.1. Pharmacocinétique de la vitamine E et son rôle dans l'organisme

➤ Absorption, distribution et excrétion

Chez les mammifères, la vitamine E doit être apportée par l'alimentation, soit sous forme libre (naturelle dans les végétaux) soit sous forme estérifiée (synthèse). Elle est absorbée avec les graisses grâce aux sels biliaires et à la lipase pancréatique. Elle est transportée par les vaisseaux lymphatiques à la circulation générale.

L'absorption intestinale est de 35 à 80%. Dans le plasma, 40 à 60% de la vitamine est transportée par les LDL et environ 35% par les HDL. Elle est stockée dans le foie, les muscles et dans le tissu adipeux. Certains auteurs se demandent si une teneur élevée de gras corporel ne favoriserait pas le stockage dans le tissu adipeux au détriment des autres tissus. (135)

L'élimination se fait à 80% par la bile et les fèces sous forme libre ou oxydée, 20% est éliminé sous forme de glycuconjugués dans les urines.

Après l'oxydation, elle peut être régénérée par des réactions mettant en jeu la vitamine C et le glutathion. Le tocophérol oxydé réagit avec l'acrobate pour donner un tocophérol et du déhydroascorbate. Ensuite le déhydroascorbate réagit à son tour avec le glutathion pour donner de l'ascorbate et du GSSG grâce à une enzyme thiol transférase. (136) (figure 32)

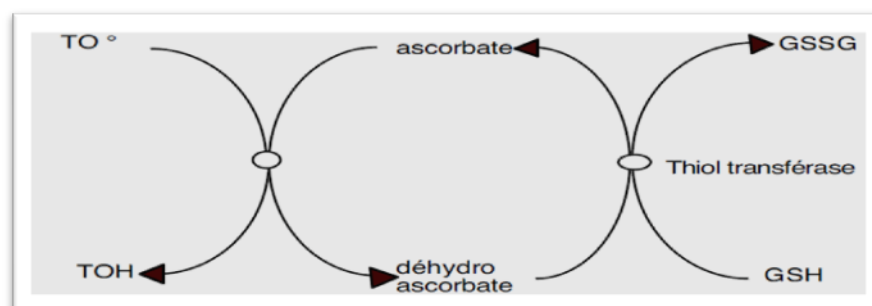


Figure32: Régénération de la vitamine E (136).

Dans les tissus, on ne détecte que le tocophérol et des traces de α -tocophérol (137). Il se pourrait que les tocotriénols de l'alimentation soient réduits en tocophérols dans l'organisme (138).

4.2.2. Activités biologiques de la vitamine E

➤ Propriétés antioxydants et piègeurs de radicaux libres

La vitamine E fait partie des systèmes de défense non enzymatiques, qui protègent les phospholipides membranaires contre les réactions en chaîne de peroxydation.

Elle inactive les formes réactives de l'oxygène par captation de l'électron non apparié.

La vitamine E est un donneur d'hydrogène par l'intermédiaire notamment du radical OH en position 6 du noyau chromane. L' α -tocophérol réagit avec les peroxydes lipidiques pour former des hydro peroxydes et les transforme alors en quinone. L' α -tocophérol agit en synergie avec d'autres systèmes antioxydant comme le glutathion pour décomposer les hydroperoxydes (139) (Figure 33).

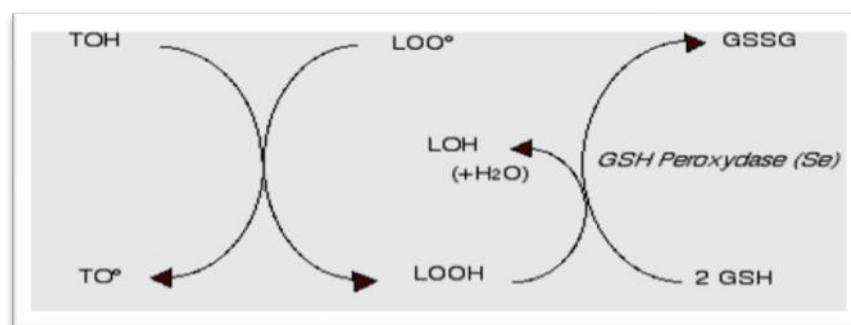


Figure 33: Mode d'action de la vitamine E (139).

➤ Propriétés inhibitrices de la peroxydation lipidique:

L'utilisation de la Vit E dans les aliments pour animaux domestiques est à l'heure actuelle largement répandue. La Vit E est reconnue comme antioxydant, grâce à sa capacité d'inhiber la peroxydation lipidique. A cet égard, elle participe, avec de nombreuses autres substances, à la lutte contre les ROS c'est-à-dire la lutte contre les radicaux libres et les éléments non radicalaires produits lors de la formation de radicaux libres (134).

La Vit E protège *in vivo* les structures sensibles à l'oxydation comme les lipides, essentiellement sous forme condensée dans les membranes et les lipoprotéines, les bases nucléotidiques des brins d'ADN et des protéines (140) jouant un rôle important dans la protection de l'organisme contre les oxydations: peroxydation des acides gras polyinsaturés, peroxydation des rétinoïdes et des carotènes, oxydation des fonctions thiols des protéines.

L' α -tocophérol agirait en captant les radicaux libres engendrés par les réactions d'oxydation, en particulier par la chaîne respiratoire des mitochondries (141).

➤ **Stabilisation des membranes:**

La vitamine E représente une exception car on ne lui connaît pas de fonction de coenzyme. Elle agit comme antioxydant liposoluble(142). Il existe de nombreux isomères de tocophérol possédant une chaîne latérale différente(143). Les tocophérols sont lipophiles et fonctionnent comme des antioxydants puissants, aussi bien dans les membranes cellulaires qu'au niveau des lipoprotéines plasmatiques(144). Le mécanisme de l'effet antioxydant, par réaction avec un ion peroxyde, est illustré Comme les réactions de peroxydation qui interviennent au niveau des doubles liaisons des acides gras, les besoins en vit E augmentent en cas d'ingestion de grandes quantités d'acides gras polyinsaturés (145).

➤ **Les conséquences d'une carence de la vit E:**

La vit E est stockée dans différents tissus. Les réserves de vitamine E s'épuisent très lentement, aucun symptôme manifeste de carence n'a été observé chez les adultes en bonne santé.

Les signes d'une carence en vitamine E peuvent être constatés chez des patients souffrant de troubles de l'absorption des graisses ainsi que chez les nouveau-nés, en particulier lorsqu'ils sont prématurés.

Les symptômes d'une carence en vitamine E comprennent la faiblesse musculaire, la perte de masse musculaire, des mouvements oculaires désordonnés, une vision altérée et une démarche instable (146).

Une carence chronique peut également gêner le fonctionnement des reins et du foie. Anémie hémolytique du prématuré, Neuropathie avec ataxie (malabsorption majeure) (147).

4.2.3. L'effet neuroprotecteur de la vitamine E

La Neuropathie périphérique sévère, qui est observée chez les patients recevant du cisplatine, a été apparemment associée à une diminution significative des taux plasmatiques de l' α tocophérol d'après(148). Ainsi on a décrit un rôle protecteur de l' α -tocophérol contre les effets toxiques du cisplatine, y compris la lésion neuronale(149).

D'autre part, des études in vitro ont montré que l' α tocophérol peut induire l'apoptose et par conséquent il réduit la prolifération des cellules de leucémie érythroïde, de la prostate et des cellules de cancer du sein(150). Comme on a rapporté aussi qu'un analogue inactif de l' α tocophérol à savoir l' α -tocophéryl succinate, il augmente l'inhibition de la croissance tumorale en combinaison avec le cisplatine (151).

Comme on a observé un effet protecteur remarquable une neurotoxicité lorsque une dose toxique de cisplatine a été utilisé.

On effet la supplémentation en α -tocophérol induit une amélioration globale du dégât neurologique et une prévention de la détérioration axonale induite par le cisplatine associé à des altérations de la myéline de la gaine des nerfs périphériques avec seulement une démyélinisation segmentaire douce.

En plus, la morphologie du GRD et la distribution des nerfs cutanés sont avéré normal, avec une absence de perte de neurone et détérioration de l'axon de GRD(152)

Matériel et méthodes

1-Animaux expérimentaux

Notre étude expérimentale est effectuée sur des souris mâles de souches wistar albinos pesant en moyenne (25-30 g) issus d'un élevage au niveau de l'animalerie de l'institut de Pharmacie de Université Mentouri Constantine 3, qui sont soumis à une température de 22 C° et une photopériode 12 L/12 D. Les souris ont accès libre à un régime standard de laboratoire et l'eau servie dans des biberons. La toxicité expérimentale est induite par injection intra péritonéale de cisplatine à raison de 8mg/kg de poids corporel (pc), .ainsi les souris sont réparties en 3 lots : un lot témoin lot (T), un lot traité par le cisplatine lot (Cis) (8mg/kg), et un lot traité par le cisplatine (8mg/kg) et vitamine E lot (Cis+Vit E) (100 mg/kg).

2-Le protocole

➤ Choix des lots et induction de la toxicité

- **Le 1 er lot:** 6 souris témoins recevant quotidiennement par gavage de l'eau physiologique (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.
 - **Le 2 ème lot:** 6 souris recevant durant 10 jours le NaCl 0.9%, le dernier jour elles sont injectées par une seule dose de cisplatine (8 mg/kg).
 - **Le 3 ème lot :** 6 souris, recevant quotidiennement pendant 10 jours de la vitamine E (100 mg/Kg) par gavage. Le dernier jour, après une demi-heure du gavage par la vitamine E, elles ont reçu par injection intra-péritonéale le cisplatine à une dose de 8 mg/kg.
- ❖ Après la dissection, Les fragments du cerveau récupérés sont conservés à 80° C pour les dosages des paramètres du stress oxydatif. Ces étapes sont effectuées par la doctorante AISSOUS Imen. Notre travail a été effectué sur les échantillons déjà préparés (Les fragments du cerveau)

3-Dosage des marqueurs du stress oxydant:

Les marqueurs du stress oxydant concernés sont :

Malondialdéhyde (MDA)

La catalase (CAT)

Le Glutathion (GSH)

➤ **Principes du dosage**

• Les fragments du cerveau récupérés après la dissection sont rincés avec de l'eau physiologique puis homogénéisés dans 3 ml de solution KCl (1.15%). Les homogénats centrifugés à 1000 tours/min pendant 15 minutes sont destinés au dosage du MDA.

• **Préparation de la fraction cytosolique**

D'autres fragments du cerveaux homogénéisés dans 3 ml de solution tampon (Tris-EDTA 0.1 mM, pH 7.6) subissent une première centrifugation de 1000 tours/min pendant 15 minutes, puis une deuxième centrifugation de 9600 tours/min pendant 45 minutes en vue d'obtenir la fraction cytosolique qui est destinée au dosage du glutathion réduit (GSH) et de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).

3.1. Malondialdéhyde (MDA)

❖ **Peroxydation lipidique**

La peroxydation lipidique dans le cerveau est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode de d' d'Ohkawa (153). 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 535 nm). Le 1,1,3,3 tétraéthoxypropane est utilisé comme standard. Le principe de cette méthode est résumé ainsi (figure 34).

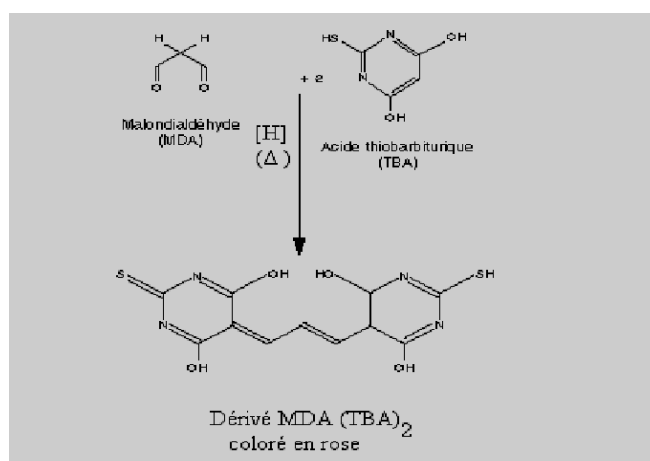


Figure 34: Principe du dosage du malondialdéhyde (153).

Pour le dosage du MDA, 0.25 g du cerveau sont additionnés de 2.5 ml de KCL 1.15%. Le tissu est broyé dans un broyeur, ensuite le broyat est centrifugé à 1000 rpm pendant

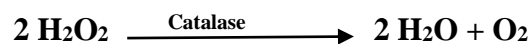
15 min. Au 0.25 ml de l'homogénat on a ajouté 0.25 ml de trichloracétique (TCA) dilué à 2.5% et de thiobarbiturique 0.5 ml (TBA) à 0.67%.

Le tube blanc contient, 0.25 ml TCA à 2.5% et de 0.5 ml TBA à 0.67% additionné de 0.25 ml d'eau distillé

Le mélange est exposé à une température de 100 C° pendant 45 minutes, ensuite refroidi, et additionné de 2 ml de *n*.butanol après centrifugation de 10 minutes à 3000 rpm à 4 C°. L'absorbance est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 520 nm

3.2. Evaluation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité enzymatique de CAT est déterminée par la méthode d'Aebi(154). Le principe est basé sur la disparition de l'H₂O₂ en présence de la source enzymatique à 25 C° selon la réaction suivante :



Pour l'évaluation de l'activité enzymatique de la CAT, un mélange est constitué de 780µl de tampon phosphate (0.1 M Ph=7.5) 200µl de H₂O₂ fraîchement préparé 500 nm et de 20µl de la source d'enzyme (cytosol).

Le tube blanc est constitué de: 800 ml de PBS PH 7.5 plus 200ml H₂O₂.L'absorbance est lue à 240 nm (T= 0, T=30s, T=60s), l'activité enzymatique est donc calculée en terme d'unité internationale par minute et par gramme de protéine (UI / min/g de protéine).

L'activité de l'enzyme est exprimée en U/mg de protéine du cerveau

$$K = \frac{2.303}{T} \times \log \frac{A_1}{A_2}$$

K: Constant de vitesse, T : Intervalle de temps, A₁ : Absorbance dans le T=0, A₂: Absorbance après une minute

UI/mg de protéine: µmol d' H₂O₂ consommé par minute par mg de protéines.

3.3. Dosage du glutathion réduit (GSH):

Le dosage du GSH est basé sur la méthode colorimétrique d'Ellman (155). Le principe 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, selon la réaction suivante (figure 35):

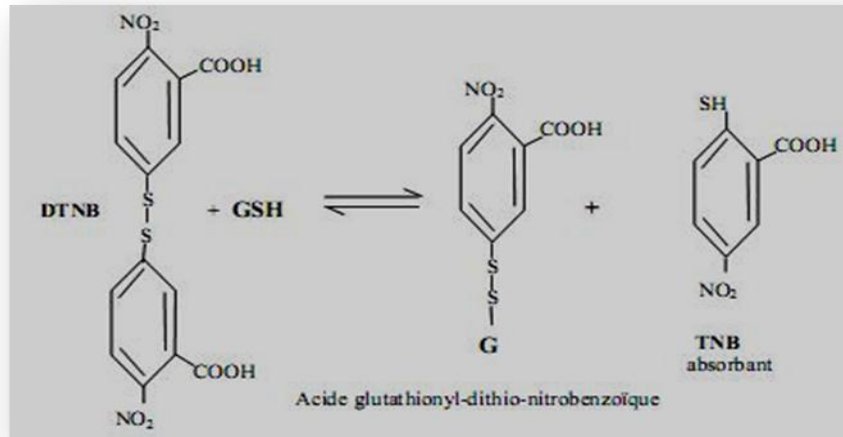


Figure 35: Principe de dosage du glutathion (155).

Pour ce dosage, 0,25 g du cerveau sont additionnés de 2,5 ml de solution de tris EDTA (50 Mm TRIS + 0.1 Mm EDTA) broyé dans un broyeur, centrifugé à 9600 *rpm* pendant 15 minute.

0.5ml de cytosol collecté auquel on a ajouté 0.5 ml de TCA à 10% après avoir agité et centrifugé à 2000 *rpm* minute à 4C°. 100µl du surnageant sont dilués dans 1,7ml de tampon phosphate (0.1M, PH =8) et 100µl de DTNB après 5 minutes L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions excepté le tissu, le tube blanc est constitué de 100µl TCA à 10% : eau distillée ;(3 :1) (v. v) +1,7 ml PBS à PH 8 + 100µl DTNB

Résultats et discussion

➤ Les marqueurs du stress oxydant
 1-Evaluation *in vivo* de la peroxydation lipidique (MDA)

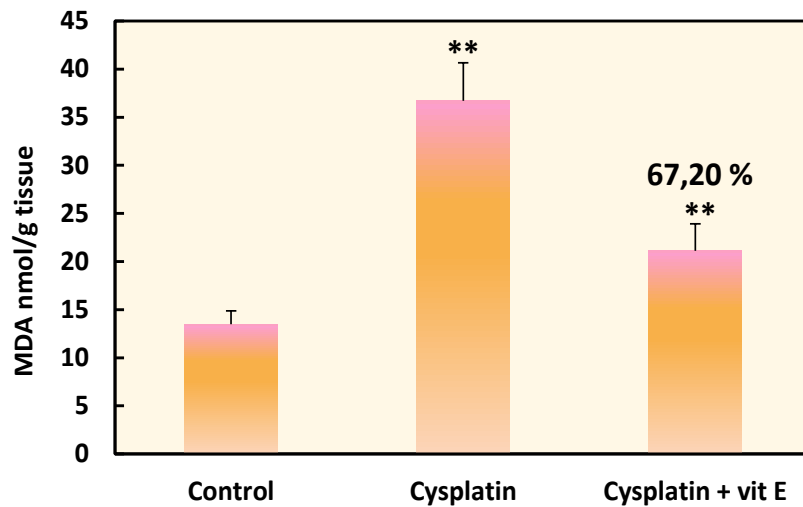


Figure36:L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur le taux du MDA induit par le cisplatine (8 mg/Kg, ip.), n=3 ± Ecart type, * P<0.05, **P<0.01.

Notre étude, a indiqué que L'effet du cisplatine sur le tissu neuronal en présence de la vitamine E ou en sa carence est illustré dans la figure 36.

Sur cette figure on a constaté une élévation significative ($p<0.01$) de la peroxydation lipidique exprimé par l'augmentation du taux du MDA chez les souris traités par le cisplatine (8 mg/kg, ip) par rapport aux groupe témoin, par contre une diminution significative ($P<0.01$) du taux du MDA exprimé par une inhibition de la peroxydation lipidique d'un taux de 67.20 % a été constatée chez le lot (Cis+Vit E) traité par le cisplatine qui a reçu la vitamine E (100 mg/Kg) contre au lot (Cis) traité par le cisplatine.

2- Evaluation du GSH cytosolique

La figure suivante nous montre l'effet de la vitamine E sur la variation de GSH chez les souris recevant le cisplatine traités ou non par la vitamine E

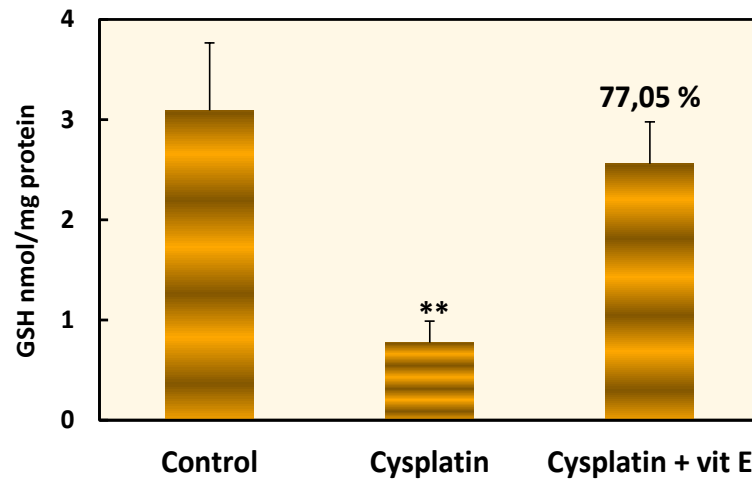


Figure 37: L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur la réduction du GSH induite par le cisplatine (8 mg/Kg, ip.), n=3 ± Ecart type, * P<0.05, **P<0.01

Notre étude a montré une baisse significative ($P<0.01$) du taux de GSH du tissu neuronal chez le groupe (Cis) (8 mg/kg, ip) par rapport au groupe témoin (T). (Figures 37). Par contre La déplétion du glutathion réduit (GSH) du tissu neuronale provoquée par le cisplatine a été restaurée significativement ($P<0.01$) après l'administration de la vitamine E (100 mg/Kg,) chez le groupe (Cis+Vit E) à 77.05 % par rapport au groupe (Cis).

3. Evaluation du catalase cytosolique

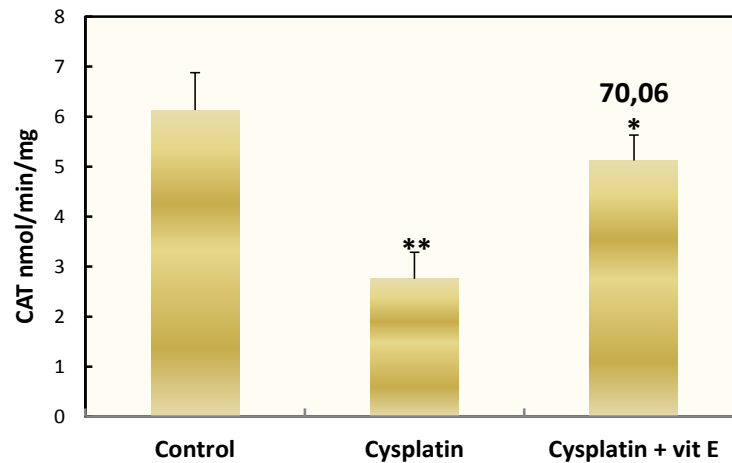


Figure 38: L'effet protecteur (100 mg/Kg, 10 jours) de la vitamine E sur la réduction de l'activité de la CAT induite par le cisplatine (8 mg/Kg, ip.), n=3 ± Ecart type, * P<0.05, **P<0.01

Dans cette étude nous avons constaté une déplétion significative (P<0.01) au taux de la CAT chez le groupe (Cis) (8 mg/kg, ip) par rapport au groupe (T).(Figure: 38) Par contre on a trouvé une augmentation significative (P< 0.05) du taux de la CAT après l'administration du vit E (Cis+Vit E) (100 mg/kg) contre le group (Cis) a préservé (70.06 %) l'activité enzymatique de la catalase cytosolique diminuée sous l'effet de la toxicité aigue induite par le cisplatine (8 mg/Kg. ip).

Le cisplatine est un sel de platine qui exerce son action cytotoxique par la formation d'adduits sur l'ADN. Il est utilisé seul ou plus fréquemment en association avec d'autres médicaments dans le traitement des cancers

Cette molécule présente par ailleurs une toxicité rénale efficacement prévenue par une hyperhydratation. Le mécanisme exact de la neurotoxicité périphérique, il montre que le cisplatine induit une neuronopathie primaire plutôt qu'une axonopathie. Il entraîne une diminution du transport rapide axonale et une apoptose des cellules des ganglions spinaux (156).

Cependant, l'effet du cisplatine sur le statut redox neurologique n'est pas suffisamment investi par les chercheurs et selon la littérature consultée, les données biochimiques concernant la neurotoxicité induite par le cisplatine in vivo restent fractionnées et confuses. Nous avons donc investi quelques marqueurs du stress oxydatif générés par le cisplatine dans les tissus cérébraux. Cette présente étude se veut d'étudier également l'effet antioxydant et neuroprotecteur de la vitamine E à l'égard de la neurotoxicité induite par le cisplatine.

L'augmentation des dégâts oxydatifs induits par le cisplatine ont des effets secondaires indésirables sur l'organisme (157). (158). Le cisplatine est un agent chimiothérapeutique connu pour générer les radicaux libres oxygénés qui induisent une peroxydation lipidique membranaire avec des lésions tissulaires (159).

Pour évaluer la toxicité du cisplatine, après 10 jours de traitement, on a essayé d'étudier les marqueurs suivants en l'occurrence les MDA, CAT et GSH

Nos résultats ont montré clairement une élévation significative du MDA, lorsque les animaux ont reçu du cisplatine, ce qui explique alors le lien entre l'administration du cisplatine et la lipoperoxydation, et par conséquent les dégâts au niveau des tissus par la formation excessive des radicaux libres.

Par contre l'administration de la vitamine E chez les souris (Cis+Vit E) montre l'effet préventif qui est observé dans le cas d'une neurotoxicité induite par le cisplatine chez les souris (148) et (149).

Ces résultats expliquent la propriété antioxydante du vit E démontré dans plusieurs travaux (161), (162). Carozzi V.A et all (163) ont trouvé que l'incidence de la neurotoxicité était significativement plus faible dans le groupe (cis+vit E) qu'elle ne l'était dans le groupe (cis). Donc La supplémentation en vitamine E diminue l'incidence et la sévérité de la neurotoxicité périphérique.

Le GSH joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydante (164), c'est un piègeur direct des radicaux libres, un Co-substrat nécessaire pour l'activité de la GPx et la GST et participe aussi dans la régénération de la vitamine E oxydée (165). Par conséquent, les changements de l'état redox du GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant (166).

La diminution significative du taux de GSH chez le groupe (Cis) par rapport au groupe témoin (T); cela est dû semble t-il à une diminution de la synthèse du GSH ou une augmentation de sa neutralisation au cours du stress oxydant causé par le cisplatine. Par contre, le groupe (Cis+Vit E) présente une régénération significative en GSH par rapport au groupe (T). Cet effet montre sans doute le pouvoir protecteur de l' α tocophérols (vit E) en général. Ces molécules sont donc capables d'empêcher la chute du GSH et stimulent sa régénération à partir de GSSG (164).

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par (167) (168), Urso ML and Clarkson PM (169) ont trouvé que l'incidence de la neurotoxicité était significativement plus faible dans le groupe (vit E+ Cis) que dans le groupe (cis). Cette étude a montré que la supplémentation en vitamine E diminue donc les signes ou symptômes de la neurotoxicité.

Les ROS, par une vie très courte et une réactivité élevée, sont analysés indirectement par l'évaluation de l'activité d'un enzyme antioxydant la catalase. La catalase est responsable de la détoxification des quantités significatives de peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) en O_2 et H_2O (165). La catalase est un antioxydant enzymatique largement distribué dans tous les tissus animaux (170).

La réduction de l'activité de la CAT est observée dans le cytosol du lot (Cis) où nous avons observé une diminution significative sous l'effet de la toxicité aigue induite par le cisplatine. Ces résultats peuvent expliquer une production intense de H₂O₂. Par contre, le traitement des souris par la vitamine E diminue significativement ces effets puisque le taux de la CAT régénéré.

Nos résultats sont en accord avec ceux de (161) et (171).Argyriou A.et al (171) signalé que l'incidence de la neurotoxicité est hautement significatif dans le groupe (cis), la supplémentation en vitamine E chez les patients cancéreux peut avoir un effet neuroprotecteur important.

Conclusion

Le système nerveux est organisé en SNC qui comprend l'encéphale et la moelle épinière, et SNP qui comprend les nerfs. Ces deux systèmes sont reliés et fonctionnent en harmonie.

Une affection du système nerveux périphérique provoque chez le malade un syndrome neurogène périphérique.

Le prolongement du système nerveux périphérique comprend l'ensemble des nerfs et de leurs renflements (ganglions nerveux). Il existe des nerfs crâniens et des nerfs rachidiens ou spinaux, ces derniers constituent les GRD.

L'atteinte neurotoxique dépend du type de la chimiothérapie, ainsi chez des rats traités au cisplatine, on a observé une atteinte du transport axonale des fibres myélinisées non nociceptives. Le cisplatine engendre des atteintes des noyaux des neurones des GRD, des canalopathies du canal sodique.

Le cisplatine exerce son action cytotoxique par la formation d'adduits sur l'ADN, il est utilisé seul ou plus fréquemment en association dans le traitement des cancers. Le mécanisme exact de la neurotoxicité périphérique reste encore mal compris mais il semble clairement établi que le cisplatine induit une neuronopathie primaire plutôt qu'une axonopathie. Il entraîne une diminution du transport rapide axonale et une apoptose des cellules des ganglions spinaux.

Les mécanismes de stress oxydatif induits par les médicaments ont été caractérisés par un métabolisme qui peut produire une espèce intermédiaire réactive qui réduit l'oxygène moléculaire directement pour la régénération des ROS.

Le stress oxydant étant à l'origine de nombreuses maladies, il semble logique de chercher à le supprimer. On peut envisager sous le titre d'« antioxydants » au sens large, l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces actives de l'oxygène.

Dans la présente étude, la neurotoxicité sous l'effet du cisplatine est évidente, cet agent chimiothérapeutique est susceptible de causer un dégât profond suite à la production excessive des radicaux libres, provoquant un déséquilibre dans le statut redox à l'intérieur de

la cellule au profit des prooxydants responsables de la lipoperoxydation et l'altération des structures membranaires.

La vitamine E jouant un rôle protecteur contre le stress oxydatif au niveau des cellules nerveuses, lors de l'administration du cisplatine, et cela par son pouvoir capteur des ERO, et par conséquent elle possède une activité antioxydante.

Les résultats de notre étude indiquent que la supplémentation en vitamine E dans la neurotoxicité protège de manière significative le tissu nerveux périphérique altéré par le cisplatine et réduit l'incidence et l'intensité des signes et des symptômes neuropathiques. Cependant, l'efficacité de la neuroprotection avec une supplémentation en vitamine E doit faire l'objet d'autres études pour évaluer davantage son rôle protecteur dans la lutte contre le stress oxydant.

Résumés

Résumé

L'effet neuroprotecteur et antioxydant de la vitamine E est étudié dans le cas de la neurotoxicité provoquée par un agent chimiothérapeutique, la cisplatine, chez les souris. La thérapie avec la cisplatine induit une neurotoxicité néfaste sur les gonglions des racines dorsales (GRD) et les cellules du cerveau.

On a déduit que l'injection de cisplatine chez les souris, induit une toxicité neurologique. Due au stress oxydatif au niveau du système nerveux en augmentant significativement le taux de MDA ($p < 0.01$) et en réduisant significativement l'activité de la CAT ($P < 0.01$) et du GSH ($P < 0.01$) dans ce tissu, résultant d'une augmentation excessive des ROS. Par contre, le traitement des souris par la vitamine E par voie orale protège les cellules du système nerveux contre l'attaque des ROS générés par la cisplatine, permettant ainsi la prévention des souris d'un dégât neurologique.

L'effet antioxydant par supplémentation en vitamine E 100 mg/kg (pc) chez les souris ayant reçu la dose de 8 mg/kg de (pc) diminue l'incidence et la sévérité de la neurotoxicité périphérique.

Mots clés

Stress oxydatif. Cisplatine. Vitamine E. Neurotoxicité. Souris.

Abstract

The neuroprotective and antioxydant effect of vitamin E is Studied if the neurotoxicity caused by the chemotherapeutic agent cisplatin in mice. Therapy with cisplatin induced neurotoxicity harmful on dorsal root ganglion (DRG) and brain cells.

It was deduced that the injection of cisplatin in mice, induced a neurological toxicity. The result of oxidative stress in the nervous system by increasing significantly the MDA level ($p < 0.01$) and significantly reducing the activity of the CAT ($P < 0.01$) and GSH ($P < 0.01$) in this tissue, resulting from an excessive increase in ROS. As against the treatment of mice with vitamin E orally protects the cells of the nervous system against the attack of ROS generated by cisplatin thereby, preventing mouse neurological damage.

The antioxydant effect of vitamin E supplementation of 100 mg / kg (bw) in mice having received a dose of 8 mg / kg (bw) reduces the incidence and severity of peripheral neurotoxicity.

Keywords :

Stress oxydatif. Cisplatin. Neurotoxicity .Vitamine E. Mice.

الملخص

تناولت هذه الدراسة التأثير الوقائي والمضاد للأكسدة بواسطة الفيتامين E ضد السمية العصبية الناتجة عن تناول الأدوية المضادة للسرطان أهمها cisplatin. الذي حقنت به مجموعة من الفئران. وتتبع التأثير السمي له الذي يحدث تأثيره السام على العقد الجذرية الظهرية GRD وكذلك خلايا المخ . وقد استخلصنا أن الحقن بـ cisplatin يؤدي إلى إحداث سمية عصبية. وذلك بسبب الإجهاد التأكسدي على مستوى الجهاز العصبي عن طريق ارتفاع معنوي في نسبة (MDA $P<0.01$)، انخفاض معنوي في تركيز نشاط أنزيم Catalase ($P<0.01$) المضاد للأكسدة. وكذا (GSH $P<0.01$) لذلك النسيج، الناتجة عن الزيادة المفرطة في ظهور الجذور الحرة. مقابل ذلك علاج الفئران بواسطة الفيتامين E تحمي الخلايا العصبية من تأثير الجذور الحرة الناتجة من المعاملة بـ cisplatin و حماية النسيج العصبي من هذه الاضرار. التأثير المضاد للأكسدة للفيتامين E لدى الفئران له القدرة الوقائية من السمية العصبية.

الكلمات الدالة :

السمية العصبية. الإجهاد التأكسدي . فيتامين E. سيسبلاتين. فئران.

Références

Références

1. **Hamers , FPT., Gispén, WH., Neijt JP. (1991).** Neurotoxic side effects of cisplatin. *Eur J Cancer*, 27 (3): 372-376.
2. **Alberts, DS., Noel, JK. (1995).** Cisplatin-associated neurotoxicity. Can it be prevented *Anticancer Drugs*, 6: 369-383.
3. **Cavaletti, G., Tredici, G., Marmioli P. (1992).** Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (CDDP) administration in rats *Acta Neuropathol*, 84: 364-371.
4. **Gregg, RW., Matshela, MJ., Monpetit, VJA., et al. (1992).** Cisplatin Neurotoxicity: The relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurological tissue and morphological evidence of toxicity. *J Clin Oncol*, 10:795- 803.
5. **Krarup-Hansen, A., Rietz, B., Krarup , C., et al. (1999).** Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin. An autopsy study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25(1):29- 40.
6. **Windebank , AJ., Gordon Smith, A., Russel, JW. (1994).** The effect of nerve growth factor, ciliary neurotrophic factor, and ACTH analogs on cisplatin neurotoxicity in vitro. *Neurology*, 44 : 488-494.
7. **Cascinu, S., Cordella, L., Del Ferro, E., et al. (1995).** Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer, A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 13(1): 26-32.
8. **Smoorenburg, GF., De Groot, JC., Hamers, FP., et al. (1999).** Protection and spontaneous recovery from cisplatin-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 28, 884:192-210.

9. **Weijl, NI., Hopman, GD., Wipkink-Bakker, A., et al. (1998).** Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol*, 9(12):1331-1337.
10. **Traber, MG., Sokol, RJ., Ringel, SP., et al. (1987).** Lack of α -tocopherol in peripheral nerves of vitamin E deficient patients with peripheral neuropathy. *N Engl J Med*, 317: 262-265.
11. **Esterbauer, H., Dieber-Rotheneder, M., Striegl, G., et Waeg, G. (1991).** Role of vitamin E in preventing the oxidation of lowdensitylipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 314–321.
12. **Mark, RR., Arnold, L. (1991).** *Psychophysiologie* (Deuxième édition), leiman, Iter-edition.
13. **Lauralee Sherwood. (2006).** *Physiologie Humaine* .Tomson Brooks, 2ème édition, 110-141.
14. **Eric Fottorino (1998).** *voyage au centre du cerveau*. le monde éditions, 3, 4, 5,6 et 7
15. **Eric, P., Widmaier., Hershel, Raff., Kevin, T., Srang. (2013).** *Physiologie Humaine. Le mécanisme du fonctionnement de l organisme*, Vander, 6 eme édition, 170-183.
16. **Hecaen, H. (1977).** la dominance cérébrale. *la recherche*, 76 :236-244.
17. **Sally, PS., Georg, D. (2001).** *Cerveau gauche Cerveau droit de transduction* par Simone Benoit-Dubrocard et Jeanine Blanc-Garin. DeBoeck Université.
18. **Brain Bus. (2010).** *Instituts des neurosciences des universités et écoles polytechniques suisses*, en collaboration avec Life Science Communication.
19. **Macko, K., Jarvis, C., Kennedy, C., Miyaoka, M., Shinohara, M., Sokolft, L., Mishkin, M. (1988).** *Mapping the primate visual system with desoxyglucose*.

20. **Mishkin, M., Ungerleider, L., Macko, K. (1983).** Object vision and spatial vision. two cortical pathways, Trends in Neurosciences, 6: 414-417.
21. **Livingstone, M., and Hubel, D. (1988).** Segregation of form, color, movement and depth, anatomy, physiology and perception. science, 240:740-749.
22. **Claudine, Amiel-Tison., Julie Gosselin. (2010).** Système nerveux central: anatomie, physiologie Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences, 5-13
23. **Gerard, J., Tortora., Bryan Derrickson. (2006).** Principes d'anatomie et physiologie. Biological Sciences text books, 4eme édition, 430-556.
24. **Geschwind, N. (1972).** Language and the brain. Scientific American, 226: 76-83.
25. **Plum, F., et Posner, JB. (1983).** Diagnostic de la stupeur et des comas. Masson Ed, Paris, 412.
26. **Sperry, RW., Gazzaniga, MS., et Bogen, J. (1968).** Interhemispheric relationship. The neocortical commissures, syndromes of hemisphere disconnection. Handbook of clinical neurology, North Holland publishing company, 273-290
27. **Eric, P., Widmaier., Hershel, Raff., Kevin, T., Srang. (2010).** Physiologie Humaine. Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme, Vander 6eme edition: 170-183
28. **Eccles, JC. (1973).** The understanding of the brain. McGrawhill Book Company. New York. 238.
29. **Anthea, Maton., et Jean, Hopkins., Charles, William., Laughlin, Mc., Susan, Johnson., Maryanna, Quon., David, LaHart., Jill, D. (1993).** Human Biology and Health, Englewood Cliffs, New Jersey, USA, Prentice Hall: 132-144
30. **James, Fix. (2012).** Board Review Series - Neuroanatomy, Philadelphia : 177
31. **Hervé, Guénard. (2009).** Physiologie Humaine, France, Pradel: 418

32. **Humphrey, P., Rang, Ritter., et Moore. (2003).** Pharmacology, Edinburgh New York, Churchill Livingstone : 132
33. **Andre, KH., Larsson, B., and Rexed, B. (1963).** Zur Morphogenese der akuten Strahlenschädigung in Ratten spinal ganglien nach Bestrahlung mit 185 MeV- Protonen .Z. Zellforsch. mikroskop. Anat. 60: 532
34. **Sprauten, M., Darrah TH., Peterson DR., et al. (2012).** Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. Journal of Clinical Oncology, 30 (3): 300–307.
35. **Katz, B. (1966).** Nerve, muscle and synapses.193 pMcGraw-Hill.
36. **Husi, H., Ward MA., Choudhary, JS., Blackstode, WP., Grant, SGN. (2000).** Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signalling complexes. Nature Neurosci, 3: 661-669.
37. **Spencer PS., Schaumburg , HC. (2004).** Experimental and clinical neurotoxicology. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland.
38. **Gregg, RW., Molepo, JM., Monpetit, VJ., Mikael, NZ., Redmond, D., Gadia, M., et al. (1992).** Cisplatin neurotoxicity, the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. J Clin Oncol,10: 795–803
39. **Antunes, NL. (2001).** The spectrum of neurologic disease in children with systemic cancer. Pediatr Neurol, 25: 227–35.
40. **Castellanos, AM., Fields,WS. (1986).** Grading of neurotoxicity in cancer therapy. J Clin Oncol, 4 (1): 277–8
41. **Iannaccone , R., Sue, YJ., Avner, JR. (2002).** Suicidal psychosis secondary to isoniazid. Pediatr Emerg Care, 18 (1): 25-7

42. **Alao, AO., Yolles, JC. (1998).** Isoniazid-induced psychosis. *Ann Pharmacother*, 32 (9): 889-91
43. **Holdiness, MR. (1987)** Neurological manifestations and toxicities of antituberculosis drugs, a review. *Med Toxicol*, 2(1): 33-51
44. **Orbach, D., et al. (2003).** *Archives de pédiatrie*, 10: 533–539
45. **Kassem, LA., Gamal El-Din, MM., Yassin, NA. (2011).** Drug Discoveries Therapeutics. Shandong University China-Japan Cooperation Center for Drug Discovery et Screen, 5(3):136-43
46. **Quesne, PM., Fowler, CJ., Harding, AE. (1985).**A study of the acute effect of isaxonine on vincristine-induced peripheral neuropathy in man and regeneration following peripheral nerve crush in the rat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48: 933-935.
47. **Pal, PK. (1999).** Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 39: 323-330.
48. **Rubinstein, LJ., Herman, MM., Long, TF., Wilbur, JR. (1975).** Disseminated necrotizing leukoencephalopathy, a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer*, 35:291–305.
49. **Wilson, DA., Nitschke, R., Bowman, ME., Chaffin, MJ., Sexauer, CL., Prince, JR. (1991).**Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for acute lymphocytic leukemia, correlation with neuropsychologic deficiencies and *Radiology*, 180: 205–9.
50. **Orbach, D., Brisse, H., Doz, F. (2003).** Review Article *Archives de Pédiatrie*, 10 :533-539
51. **Clin Oncol J. (2014).**Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology. 32 (9): 949-59

52. **Lahouel, M. (2005).** interaction flavonoides-mitochondrie et role de la propolis dans la prevention de l'apoptose induite par certains medicaments anticancereux, thèse doctorat.
53. **Pointe, NE., Morfini, G., Brady, ST., Feinstein, SC., Wilson, L., Jordan, MA. (2013).** Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding, implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology*, 37:231-9.
54. **Grisold, W., Cavaletti, G., Windebank, AJ. (2012).** Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents, diagnosis treatment and prevention. *Neuro Oncol.*14 Suppl, 4: 45-54.
55. **Calvino, B., Thibault, K. (2010).**Apport des modeles experimentaux dans la comprehension des douleurs en cancerologie. *Douleurs Evaluation-Diagnostic –Traitement*, 11:26-36.
56. **Argyriou, AA., Bruna, J., Marmiroli, P., Cavaletti, G. (2012).** Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN), an update. *Crit Rev Oncol Hematol*, 82(1):51-77.
57. **Mollman, JE. (1990).**Cisplatin neurotoxicity. *N. Engl. J. Med*, 322: 126-127.
58. **Riggs, JE., Ashraf, M., Snyder, R., Gutmann, L. (1988).** Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. *Ann. Neurol*, 23:92-94
59. **Matus, RE., Leifer, C.,E and Loar, A. (1985).** Cisplatin new antineoplastic drug in veterinary medicine .*Journal of A merican Vetenary Medical Association* : 288-290
60. **Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., et al.(2008).** Adin.Cisplatin ,a review of toxicities and therapeutic applications, *Veterinary and Comparative Oncology* Blackwell Publishing Ltd, 6(1): 1-18.
61. **Del, Campo., and Guarino, AM. (1980).** Subcellular localization of cis-dichlorodiammineplatinuim in rat kidney and liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 55: 245- 252

- 62. Litterst, CL., Cisplatinum. (1984).** a review, with special reference to cellular and molecular interaction. *Agents and Actions*, (15): 520-524
- 63. Harder, HC., and Rosenberg, B. (1997).** Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro *International Journal of Cancer*, 6: 207-216
- 64. Howle, JA., Gale, GR.(1970).** Cis-dichlorodiammineplatinum. persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochemistry and Pharmacology*, 19: 2757-2762
- 65. Reed, E., Chabner, BA., Longo, DL. (2006).** Cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin . *Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principles and practice*, Philadelphia, Lippincott Wilkins : 332- 343
- 66. Masuda, H., Tanaka, T., Takahama, U. (1994).** Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell-free system. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 1175- 1180
- 67. Rosenberg, B., Camp, LV., and Krigas, T. (1965).** Inhibition of cell division of *Escherichia coli* by electrolysis products from platinum electrode, 205: 698-699.
- 68. Rosenberg, B. (1978).** Platinum complex-DNA interactions and anticancer activity, *Biochimie*, 60: 859-867.
- 69. Bentefrit, F. (1996).** Analogues du cisplatine, quelques composés formés par le platine (II) et (IV) ou palladium (II) avec deux médicaments de la famille des biguanides (metformine et proguanil), thèse de l'Université PARIS XI.
- 70. Scott, J., and Bradbury, R. (1994).** Pharmacokinetic dosing of carboplatin, *Fla J Hosp Pharm*, 14 :17-18.

71. **Bedford, P., Fichtinger-Schepman, AM., Shellard, SA., Walker, C., Masters, JR., Hill, BT. (1988).** Differential repair of platinum-DNA adducts in human bladder and testicular tumor continuous cell lines. *Cancer Res*, 48: 3019-3024
72. **Jones, JC., Zhen, W., Redd, E., Parker, RJ., Sancar, A., Bohr, VA. (1991)** .Gene-specific formation and repair of cisplatin intrastrand adducts and interstrand cross-links in Chinese hamster ovary cells .*J. Biol. Chem*, 266: 7101-7107
73. **Eastman, A. (1985).** Interstrand cross-links and sequence specificity in the reaction of cis-dichloro (ethylenediamine) platinum(II) with DNA *Biochemistry*, 24: 5027-5032.
74. **Johnson, NP., Mazard, AM., Escalier, J., Macquet, JP. (1985).** Mechanism of reaction between cis-[PtCl₂(NH₃)₂] and DNA in vitro. *J. Am. Chem. Soc*, 107:6376-6380
75. **Zwelling, LA., Kohn , KW.(1979).** Mechanism of action of cis-dichloro-diammineplatinum (II) *Cancer Treat. Rep*, 63:1439-1444.
76. **Coste, F., Malinge, JM., Serre, L., Shepard, W., Roth, M., Leng, M., Zelwer, C. (1999).** Crystal structure of a double-stranded DNA containing a cisplatin interstrand cross-link at 1.63Å resolution, hydration at theplatinated site, *Nucleic Acid Res*, 27: 1837-1846.
77. **Hassan, I., Chibber, S., Naseem, I. (2010).** Ameliorative effect of riboflavin on cisplatin induced nephrotoxicity and hepatotoxicity under photoillumination. *Food Chem toxicol*, 48: 2052.
78. **Pincemail, J., et al. (1998).** Espèces oxygénées en médecine humaine, une approche didactique. *Vaisseaux, Coeur, Poumon*. 3: 133–8.
79. **Novelligp. (1997).** Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol*. 48: 517-527
80. **Pincemail, J., Favier, A., et al (1995).** Free radical, antioxidants and human diseases. . *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Basel, London, Boston : 83-98.

81. **Bensegueni, A. (2007).** Thèse de Doctorat d'Etat en biochimie Appliquée.
82. **Yoshikawa, T., Yamamoto, Y., Naito, Y. (2000).** Free radicals in chemistry, Biology and Medicine, Ed. Oica International, Londres.
83. **Atkin, MA., Gasper, A., Ullegaddi, R., et al. (2005).** Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma, response to antioxidants in vitro and to antioxidants supplementation. Clin Chem, 51:2138-2144.
84. **Nakajima, K., Nakano, T., Tanaka, A. (2006).** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis , The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma, 367 : 36-47.
85. **Saad, A., Virella, G., Chassereau, Ch., et al. (2006).** LDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. J Lipid, 47 :1975-1983.
86. **Behl, C., Davis, JB., Lesley, R., and Schubert, D. (1994).** Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. Cell, (77) : 817–827.
87. **Butterfield, DA. (2004).** Proteomics a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer sdisease brain. Brain, 1000:1-7
88. **Cadet, J., Bellon, S., Berger, M., Bourdat, AG., Douki, T., Duarte, V., Frelon Gasparutto, D., Muller, E., Ravanat, JL., Sauvaigo, S. (2002).** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, Biol. Chem, 383(6) : 93
89. **Moore DE. (2002).** Drug-induced cutaneous photosensitivity, incidence, mechanism, prevention and management, Drug Safety, 25(5) : 345–372.
90. **Von der Hoop, RG., van der Burg, ME., Bokkel Huinink, WW., et al. (1990)** Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without Cisplatin. Cancer, 6: 1697-1702.

91. **Zhu, C., Raber, J., Eriksson, LA. (2005).** Hydrolysis process of the second generation platinum-based anticancer drug cis-aminedichlorocyclohexyl- amineplatinum(II). *J Phys Chem B*, 109:12195–205
92. **Dzagnidze, A., Katsarava, Z., Makhalova, J., et al. (2007).** Repair capacity for platinum-DNA adducts determines the severity of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *J Neurosci*, 27: 9451–7.
93. **Chvalova, K., Brabec, V., Kasparkova, J. (2007).** Mechanism of the formation of DNA-protein cross-links by antitumor cisplatin. *Nucleic Acids*, 35:181-221.
94. **Stillman, M., Cata, JP. (2006).** Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache*, 10 :279–87.
95. **Dunlap, B., Paice, JA. (2006).** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, a need for standardization in measurement. *J Support Oncol*, 4: 398–9.
96. **Sul, JK., Deangelis, LM. (2006).** Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 33:324–32.
97. **Mckeage, MJ., Hsu, T., Screnci, D., Haddad, G., Baguley, BC. (2001).** Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs. *Br J Cancer*, 85:1219–25.
98. **Mcdonald, ES., Randon, KR., Knight, A., Windebank, AJ. (2005).** Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo, a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis*, 18: 305–13
99. **Tale, Es., peset, L., Podratz, J., Windebank, AJ.(2006).** Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology*, 27:992–1002.

100. **Suk, R., Gurub hagavatula, S., Park, S., et al. (2005).** Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer*, 11:1534–8
101. **Raymond, E., Faivre, S., Woynarowski, JM., Chaney, SG. (1998).** Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol*, 25: 4–12
102. **Bianchi , R., Brines, M., Lauria, G., et al. (2006).** Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental cisplatin peripheral neurotoxicity *clin cancer*, 12: 2607–12
103. **Dipaola, RS., Schuchter, L. (1999).** Neurologic protection by amifostine. *Semin Oncol*, 26: 82–8.
104. **Lersch, C., Schmelz, R., Eckel, F., et al. (2002).** Prevention of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy by carbamazepine in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2: 54–8.
105. **Hochster, HS., Grothey, A., Childs, BH. (2007).** Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol*, 25: 4028–9.
106. **Grandis, D. (2007).** Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapyinduced peripheral neuropathy, a short review. *CNS Drugs*, 1:39–43.
107. **Cavaletti, G., Bogliun, G., Marzorati, L., et al. (2004).**Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol*, 15:1439–42
108. **Site, H., De Groot, H. (1992).** Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicology Letters*, 64/65 : 547-551
109. **Gey, KF., Brubacher, GB., and Stâhelin, HB. (1987).** Plasma levels of antioxidantvitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr*, 45 :1368-1377

110. **Burda, S., Oleszek, W. (2001).** Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *J Agric Food Chem*, 49 : 9-2774
111. **Mccord, JM., Fridovich, I. (1969).** Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244: 6049-55.
112. **Pelmont, J. (1995).** Enzymes catalyseurs du monde vivant. Presses universitaires de Grenoble.
113. **Arthur, JR. (2000).** The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci*, 57: 1825-35
114. **Hattori, I., Nakamura, H., Masutai, H., et al. (2003).** Thioedoxin-dependent redox regulation –implication in aging and neurological diseases. Critical review of oxidative stress and aging Eds. World Scientific, 87-101
115. **Stahl, W., Sites, H. (1997).** Antioxydant defence. Vitamine E and C and Carotenoids. *Diabetes*, 46 : 14-18
116. **Chepda, T., Perier C., Chamson, A., Frey, J. (1999).** Effet pro- et antioxydants de l'ascorbate. *Nutr Clin Mdtabol*, 13: 115-20
117. **Gerard Monnier, D., Chaudiere, J. (1996).** Metabolisme and antioxydant function of glutathione. *Pathol. Biol*, 44: 77-8
118. **Therond, P. (2006).** Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. *Ann Pharm Fr*, 64 : 383-389
119. **Lotito, SB., Frei, B. (2004).** The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to their metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radic Biol Med*, 37 :251-8
120. **Del Corso, L., Pastine, F., Protti, MA., Romanelli, AM., Moruzzo, D., Ruocco, L., Pentimone, F. (2000).** Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly. *Panminerva Med*, 42 :273-7

121. **Cenac, A., Simonoff, M., Djibo, A. (1996).** Nutritional status and plasma trace elements in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger *J Cardiovasc Risk*, 3: 483-487
122. **Ricciarelli, R., Zingg, JM., Azzi, A. (2003).** The 80th anniversary of vitamin E: beyond its antioxidant properties. *Biol Chem*, 383: 457-65
123. **Ernster, L., Daliner, G. (1995).** Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *BBA*, 1271: 195-204.
124. **Rolland, Y. (2004).** Antioxydants naturels végétaux. *OCL*, 11: 419-424
125. **Moini, H., Packer, L., Saris, NE. (2002).** Antioxydant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 182: 84-90
126. **Ayaz, SA., Bhandari, U., Pillai KK. (2005).** Influence of DL α -lipoic acid and vitamine-E against doxorubicin-induced biochemical and histological changes in the cardiac tissue of rats. *Indian J Pharmacol*, 37 : 294-299
127. **Moussaoui Bilal. (2010).** Etude de l'effet de l'extrait de la plante médicinale *Artemisia campestris* sur les cellules tumorales et son rôle dans la protection du stress oxydatif induit par le cisplatine. Thèse de Doctorat
128. **Boyer, J., et al. (2004).** Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition journal*, 3: 5
129. **Derbel, S., Ghedira, K. (2005).** Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie*, 1: 28-34
130. **Zingg, JM., Azzi, A. (2004).** Non-antioxidant activities of vitamin E. *Cur Med Chem*, 11 (9):1113–1133

131. **Karrer, P., Koenig, H., Ringier, BH., Salomon, H., et al. (1997).** Chemical Market Reporter: 5
132. **El-Sohemy, A., Baylin, A., Spiegelman, D., Ascherio, A., Campos, H. (2002).** Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology* 13 :23-216
133. **Singh, U., Devaraj, S., Jialal, I. (2005).** Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr*, 25:151–174.
134. **Farooqui, AA., Ong, WY., Horrocks, LA. (2006).** Inhibitors of brain phospholipase A2 activity, Their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacol Rev*, 58 (3): 591–620.
135. **Cuvelier, C., Dotreppe, O., Istasse, L. (2003).** Vitamine E état des connaissances chez les carnivores domestiques. *Métabolisme, besoins et apports. Ann Méd Vét*, 147: 367-382.
136. **Higgins, JK., Puschner, B., Kass, PH., Pusterla, N. (2008).** Assessment of vitamin E concentrations in serum and cerebrospinal fluid of horses following oral administration of vitamine E. *American Journal of Veterinary Research*, 69:785-790
137. **Hakkarainen, RV., Tyopponen, JT., Hassan, S., Bengtsson, SG., Jonsson, SR., Lindberg, PO. (1984).** Biopotency of vitamin E in barley. *British Journal of Nutrition*, 52 :335-349
138. **Roneus, BO., Hakkarainen, RVJ., Lindholm, CA., Tyoppone, B. (1986).** Vitamin E requirements of adult Standarbred horses evaluated by tissus depletion and repletion. *Equine Veterinary Journal*: 18-50-58.
139. **Hakkarainen, RVJ., Tyopponen , JT., Bengtsson, SG.(1983).** Relative and quantitative changes in total vitamin E and isomer content of barley during conventional and airtight storage with special reference to annual variations, 33:395-400

- 140. Gey, KF., Puska, P., Jordan, P., Moser, UK. (1991).** Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr*, 53: 326-34
- 141. Leger, CL. (2000).** La vitamine E, état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardiovasculaire, biodisponibilité. *Oléagineux Corps Gras Lipides*, 7(3) :258-265.
- 142. Gaziano, JM., Glynn, RJ., Christen, WG., et al. (2009).** Vitamins E and C in the prevention of prostate and total Cancer in men, The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial *JAMA*, 301:52-62
- 143. Chan, JM., Stampfer, MJ., Rimm, BE., Willett, CW., Giovannucci, LE., et al (1999).** Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 8: 893–899
- 144. Stampfer, MJ., Hennekens, CH., Manson, JE., Colditz, GA., Rosner, B., Willett, WC. (1993).** Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*, 328:1444-1449.
- 145. Vogelsang, A., et Shute, EV. (1946).** Effect of vitamin E in coronary heart disease. *Nature (London)*, 157 : 772
- 146. Munnich A., Ogier H., Saudubray JM. (1987).** Les vitamines. Aspects métaboliques, nutritionnels et thérapeutiques. Paris Masson.
- 147. Marlin, DJ., Fenn, K., Smith, N., Deaton, CD., Roberts, CA., Harris, P., Dunster, C., Kelly, FJ. (2002).** Changes in circulatory antioxidant status in horses during prolonged exercise. *Journal of Nutrition*, 132: 1622-1627.
- 148. Bender, DA. (1992).** Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge, Cambridge University Press.

- 149. Bove, L., Picardo, M., Maresca, V., Jandolo, B., Pace, A. (2001).** A pilot study on the relation between cisplatin neuropathy and vitamin E. *J. Exp. Clin. Cancer Res*, 20: 277-280.
- 150. Rao, MV., Sharma, PS. (2001).**Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reprod Toxicol*, 15, 705-712
- 151. Sigounas, G., Anagnostou, A., Steiner, M. (1997).**dl-Alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr. Cancer*, 28(1) : 30-35
- 152. Yam, D., Peled, A., Shinitzky, M. (2001).**Suppression of tumor growth and metastasis by dietary fish oil combined with vitamins E and C and cisplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol*, 47: 34-40.
- 153. Okhawa, H., Ohishi N., Yagi, K. (1979).** Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95: 351–358.
- 154. Aebi, H. (1984).** Catalase in Vitro. *Method Enzym*, 105: 121-126.
- 155. Ellman, GL (1959).** Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82:70-77.
- 156. Wu, F., Lin, X., Okuda, T., Howell, SB., et al. (2004).** DNA polymerase regulates cisplatin cytotoxicity, mutagenicity, and the rate of development of cisplatin resistance. *Cancer Res*, 64 : 8029-8035
- 157. Vasigara Singh, W., Subramaniam, S., Shyama S., et al. (1996).**Levels of antioxidants in haemolysates from breast cancer patients after chemo- and radiotherapy. *Med Sci Res*, 24:195-197.
- 158. Teranishi, M., Nakashima, T., Wakabayashi, T. (2001).**Effects of alfa-tocopherol on cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs. *Hear Res*, 151(1-2): 61- 70.

- 159. Raza, M., Al-Beairi, AM., Ageel, A M., and Qureshi, S. (1997).** Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder: time dependence of peroxidative injury. *Pharmacological Research*, 35 (2)
- 160. Weijl, NI., Hopman, GD., Wipkink-Bakker, A., et al. (1998).** Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol*, 9 (12):1331-1337.
- 161. Pace, A., Giannarelli, D., Galiè, E., Savarese, A., Carpano, S., Della Giulia, M.(2010).** *Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*, 10(3): 221
- 162. Gregg, RW., Matshela, MJ., Monpetit, VJA., et al. (1992).** Cisplatin Neurotoxicity, The relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurological tissue and morphological evidence of toxicity. *J Clin Oncol*, 10: 795-803
- 163. Carozzi, VA., Marmiroli, P., and Cavaletti. G (2010).** *Current Cancer Drug Targets*, 10: 670-682
- 164. Sathishsekar, Subramanian. (2005).** Antioxidant properties of Momordic Charantia (bitter gourd) seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr*, 14(2): 153-158.
- 165. Dominguez, Z., Ruiz, E., Gussinye, M., Carrascosa, A. (1998).** Oxidative stress at on set and in early stages of type diabetes in children and adolescents. *Diabetes care*, 21: 1736 - 1742.
- 166. Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M A., Bouchenak, M. (2009).** Antioxidant effect of Ajuugaiva aqueous extract in Streptozotocin-Induced diabetic rats. *Phytomedicine, International journal of phytotherapy and Phytopharmacology*, 16 (6-7): 623-31.
- 167. Bove, L., Picardo, M., Maresca, V., et al. (2001).** A Pilot study on the relationship between cisplatin neuropathy and Vitamin E. *J Exp Clin Cancer Res*, 20(2): 277-280

- 168. Pace, A., Giannarelli, D., Galiè, E., Savarese, A., Carpano, S., Della Giulia, M., Pozzi, A., Silvani, A., Gaviani, P., Scaioli, V., Jandolo, B., et al. (2007).** Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 25(18): 9114
- 169. Urso, ML., and Clarkson PM. (2003).** Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology, 189: 41–54.
- 170. Sathishsekar., Subramanian. (2005).** Antioxidant properties of MomordicaCharantia (bitter gourd) seeds on streptozotocin induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr, 14(2): 153-158.
- 171. Argyriou, AA., Chroni, E., Koutras, A., Ellul, J., Papapetropoulos, S., Katsoulas, G., Iconomou, G., Kalofonos, HP. (2005).** Department University of Patras, Medical School, PO Box 1045, Rion, Patras, Greece, 64 (1) : 26-31

Thème : L'effet neuroprotecteur de la vitamine E dans la toxicité induite par le cisplatine chez les souris.

Nature du diplôme : Master.

Domaine : science de la nature et de la vie.

Mention : Toxicologie et Santé.

Résumé :

L'effet neuroprotecteur et antioxydant de la vitamine E est étudié dans le cas du neurotoxicité provoqués par un agent chimiothérapeutique le cisplatine chez les souris. La thérapie avec le cisplatine induit une neurotoxicité néfaste sur les gonglions des racines dorsales (GRD) et les cellules du cerveau.

On a déduit que l'injection du cisplatine chez les souris, induit une toxicité neurologique. Due au stress oxydatif au niveau du système nerveux en augmentant significativement le taux du MDA ($p < 0.01$) et en réduisant significativement l'activité de la CAT ($P < 0.01$) et du GSH ($P < 0.01$) dans ce tissu, résultant d'une augmentation excessive des ROS. Par contre le traitement des souris par la vitamine E par voie orale protège les cellules du système nerveux contre l'attaque des ROS générés par le cisplatine permettant ainsi, la prévention des souris d'un dégât neurologique.

L'effet antioxydant par supplémentation en vitamine E 100 mg/kg (pc) chez les souris ayant reçu la dose de 8 mg/kg de (pc) diminue l'incidence et la sévérité de la neurotoxicité périphérique.

Mots clés : Stress oxydatif. Cisplatine. Vitamine E. Neurotoxicité. Souris.