

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'Hamed de Bougara Boumerdes



Faculté des Sciences
Département de Biologie
Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Science de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité: Physiologie Cellulaire et Physiopathologie
Thème

**Etude histopathologique de la Doxorubicine et du Cisplatine sur
certains organes vitaux (foie et reins) et reproducteur (testicules) chez
les rats Wistar**

Présenté par :

M^{lle} YAOUDARENE MOUNIA & M^{lle} MADDI SIRINE

Soutenue le 21/11/ 2020 devant le jury :

Mme GUETTAF H.	Maitre de conférences B	UMBB	Présidente
Mme BELBLIDIA H.	Maitre de conférences B	UMBB	Examinatrice
Mr MOSBAH R.	Professeur	UMBB	Promoteur
Mr HAMIDAT H.K	Doctorant	UMBB	Co –promoteur

Année universitaire: 2019/2020

REMERCIEMENT

*Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à mon **Dieu**, le tout puissant, qui nous' a donné le courage, la patience et la volonté d'achever ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promoteur, **Mr MOSBAH.R** Pour avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous le remercions pour sa disponibilité, ses conseils très importants, son aide, et pour les efforts qu'il avait consentis durant la réalisation de ce mémoire.*

*Nous exprimons nos plus profonds respects et remerciement envers notre co-promoteur, **Mr Hamidat. H.K** pour sa disponibilité, pour son temps, pour ses conseils ont aidé à surmonter beaucoup de difficultés, sa patience et son dévouement. Qu'il trouve ici nos sentiments de gratitude.*

*Nous voudrions également remercier tous les membres de laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de CHU Mustapha, nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse de **Mme SI BACHIR**, C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi vous.*

*Nos vifs remerciements vont à Mme **Ouadah CHAIMA** pour votre orientation, pour pertinents conseils et pour vos qualités humaines et professionnelles.*

*Nos sincères remerciements vont aussi à Mme **Khiari OUIZA** pour votre gentillesse, Votre culture scientifique, et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration.*

*Nous remercions les membres de jury d'évaluation Mme **GUETTAF** et Mme **BELBLIDIA** de notre mémoire pour leur acceptation d'évaluer ce travail, pour leurs commentaires, pour leurs corrections, pour leurs suggestions et pour leurs efforts inestimables.*

*Nous tenons à exprimer notre l'ensemble des enseignants de physiologie de la faculté des sciences, Université de **BOUMERDES**. Qui ont contribué à notre formation.*

DÉDICACE

A mes parents : **Essaid et Djamila**

Pour tous les sacrifices et les efforts consentis pour mon bonheur et ma réussite.

Pour avoir toujours cru en moi.

Pour m'avoir encouragée dans cette voie qui aboutit ce jour.

Un immense merci pour votre amour, votre soutien et votre présence durant toutes ces années d'étude.

Que ALLAH vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A ma grand-mère : **Nouara**

Pour votre amour, votre gentillesse, vos leçons de vie et surtout pour vos DOUAA. Merci infiniment, puisse Dieu vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes frères : **Ali et Ahmed**

Pour votre bonne humeur et la chaleur familiale.

Pour tous ces instants passés à vos côtés qui m'ont permis de positiver dans les moments difficiles.

A ma belle sœur : **Yousra**

Pour votre sympathie, votre gentillesse et votre aide.

Merci à toi ma tendre sœur chérie.

A mon adorable neveu : **Abdraouf -mamichou-**

La source de notre joie, qui aura toujours une place particulière dans mon cœur.

A mon binôme : **Sirine**

Pour votre compréhension, votre puissance et votre aide précieuse.

Je vous souhaite un avenir joyeux, remplie de réussite.

A mes chères amies : **Nadia, Naziha, Khadîdja et Samah**

Merci pour tous ces moments passés ensemble, vous m'avais accompagné tout au long de ce parcours, avec votre soutien, vos conseils et votre amitié.

Je vous souhaite le bonheur dans votre vie familiale et professionnelle.

Mounia.y

DÉDICACE

Je dédie ce travail :

A mes parents,

Ahmed et Safia

Pour tout leur amour,

Pour m'avoir toujours soutenue, encouragée et aidée dans mes choix.

Je vous dédie ce travail, signe de mon affection.

Je ne pourrai jamais assez vous remercier.

*A ma très merveilleuse sœur «Bouchra », merci Pour avoir être à mes côtés à chaque instant,
bon comme mauvais, de mon existence.*

A mes chers frères et leurs femmes, Merci pour votre encouragement et pour votre aide.

A mes nièces et mon neveu Anis.

A ma grande mère et à toute ma famille.

A Mohamed, mon futur mari,

Pour m'avoir soutenue et supportée pendant ces derniers mois.

A mon chère amie Meriem,

Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles, merci d'être toujours à côté de moi.

A mon binôme Mounia,

Pour son entente et sa patience durant ce projet,

Que dieu la protège.

A mes amies et mes collègues de la promotion.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sirine. M

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

ALAT: Alanine Amino-Transférase.

ARN: Acide Ribonucléique.

ASAT: Aspartate Amino-Transférase.

CP: Cisplatine.

DXO: Doxorubicine.

SPZ: Spermatozoïde.

ERO: Espèces réactives de l'oxygène (français).

ROS: Reactive Oxygen Species (Anglais).

MDA: Mano-Aldéhyde Hépatique.

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B.

Bax: Bcl-2 associated X.

TCD: tube contourné distal

Liste des figures

Figure 01 : Structure chimique de la doxorubicine (Drugbank, 2015).....	04
Figure 02 : Principaux métabolites de la doxorubicine(Zhou et Chowbay, 2002).....	05
Figure 03 : Modalités d'action du complexe protéasome-doxorubicine(Kiyomia et al., 2001).....	06
Figure 04 : Structure du complexe doxorubicine-ADN par liaison covalente(Yang et al., 2014).....	07
Figure 05 : Structure détaillée du cis-diaminedichloroplatine (II) (Nuhrich et al., 2015).....	09
Figure 06 : Hydrolise du cisplatine par substitution d'un ou deux chlores par l'eau apportant ainsi une ou deux charges positives (Rosenberg, 1978).....	11
Figure 07 : L'azote 7 de l'adénine (A) et de la guanine (B) réagissent avec le cisplatine (Baik et al., 2003).....	11
Figure08 : Les trois formes d'interaction du cisplatine avec l'ADN) (Lippard et al., 1987).....	12
Figure 09 : Vue antérieure schématique des deux reins montrant leur situation (Lahlaidi et al., 1986).....	16
Figure 10 : Anatomie interne du rein (Sy et al., 2008).....	17
Figure 11 : Vascularisation des reins (Godin Ribuot, 2012).....	17
Figure12 : Schéma représentatif montant l'histologie du néphron (Marieb, 2005).....	18
Figure13 : Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire (Godin Ribuot, 2011).....	20
Figure14 : Fonctionnement du néphron (Godin, 2011).....	21
Figure 15 : Schéma du système de régulation rénine/angiotensine/aldostérone (Dominique et Gilles, 2018).....	22
Figure 16 : Représentation des différents lobes hépatiques et vascularisation chez le rat (Gandillet, 2004).....	23
Figure 17 : Schéma des différents types de cellules du foie (Tachdjian et al., 2016).....	24
Figure 18 : Etapes du métabolisme des xénobiotiques (Tolson et Wang, 2010).....	26
Figure 19 : Structure du testicule (Zrarqi, 2012).....	28
Figure 20 : schéma montre une coupe frontale des enveloppes testiculaire(Maataoui, 2010).....	29

Figure 21 : Détail d'une portion de tube séminifère (Junqueria et Carneiro, 2007).....	30
Figure 22 : Structures intra-testiculaires (Muller et Clos, 1997).....	31
Figure 23 : Microtomie.....	35
Figure 24 : Déparaffinage des lames dans un bain de xylène.....	36
Figure 25: Coloration Hématoxyline-Eosine.....	36
Figure 26 : Photomicrographie des coupes histologiques au niveau du rein.....	39
Figure 27 : Photomicrographie des coupes histologiques au niveau du foie.....	41
Figure 28 : Photomicrographies des coupes histologiques au niveau du de testicule.....	43
Figure 29 : Mécanismes moléculaires proposés de la néphrotoxicité du CP (Chirino et Pedraza-Chaverri, 2009).....	45

Liste des tableaux

Tableau 01: les principaux ERO générées dans les systèmes biologiques (Delattre,2005)...14

Tables des matières

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

I : Rappels bibliographique

Chapitre 1 : Généralité sur le cancer et la chimiothérapie

1. Le cancer	02
2. La chimiothérapie	02
3. Principe de la chimiothérapie.....	02
4. Les différents types de chimiothérapie.....	03
4.1. Les agents alkylants.....	03
4.2. Les alcaloïdes.	03
4.3. Les inhibiteurs de topoisoméras.....	03
4.4 Les anti métabolites.....	03
5. La doxorubicine.....	04
5.1 Définition.....	04
5.2 Structure chimique.....	04
5.3 Propriétés physico-chimiques.....	04
5.4 La pharmacocinétique de la Doxorubicine.....	05
5.4. 1. L'absorption et distribution.....	05
5.4. 2. Métabolisme.....	05
5.4. 3. L'élimination.....	05
5.5 La pharmacodynamie de la Doxorubicine.....	06
5.5. 1. Transport nucléaire de la Dxo.....	06
5.5. 2. Interaction de la DXO avec la molécule d'ADN.....	06
5.5. 3. Interaction de la DXO avec l'enzyme topo-isomérase.....	07
5.5. 4. Production des radicaux libres.....	07
5.6 Effets secondaires majeurs de traitement à la doxorubicine.....	08
5.6. 1 Néphrotoxicité.....	08
5.6. 2 Hépatotoxicité.....	08
5.6. 3. La fonction testiculaire.....	08
5.6. 4. Cardiotoxicité.....	08

6. Le cisplatine.....	09
6.1 Définition.....	09
6.2 Structure chimique	09
6.3 Propriétés physico-chimiques.....	09
6.4 La pharmacocinétique du Cisplatine	10
6.5 La pharmacodynamie du Cisplatine.....	10
6.6 Effets secondaires majeurs de traitement du Cisplatine.....	12
6.3 .1 néphrotoxicité.....	12
6.3. 2 Hépatotoxicité.....	13
6.3. 3 La fonction testiculaire.....	13

Chapitre 2 : le stress oxydatif

1. Définition	14
2. Les espèces réactives de l'oxygène.....	14
3. Les cibles biologiques des radicaux libres.....	15
4. Stress oxydatif induit par les médicaments	15

Chapitre 3 : Généralité sur certains organes

1. Les reins	
1.1 Organisation anatomique du rein	16
1.2 Histologie des reins	18
Les Néphrons	18
1.2.1. Corpuscule rénale.....	18
1.2.2. Système tubulaire.....	19
1.3 Les fonctions des reins.....	20
1.3.1 Formation de l'urine et excrétion des déchets.....	20
A. Filtration glomérulaire.....	20
B. Réabsorption tubulaire.....	20
C. Sécrétion tubulaire.....	20
1.3.1 Régulation de la composition et de la pression du sang par le rein...21	
A. Maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique du sang.....	21
B. Maintien de l'équilibre acido-basique du sang.....	21
C. Régulation de la pression artérielle.....	21

2. Le foie	
2.1 Anatomie du foie.....	23
2.2 Histologie	24
2.2.1 Les hépatocytes.....	24
2.2.2 Cellules sinusoidales endothéliales.....	24
2.2.3 Cellules stellaires.....	25
2.2.4 cellules de Küpffer.....	25
2.3 Les fonctions du foie.....	25
2.3.1 Le métabolisme des nutriments.....	25
2.3.2 Le métabolisme des xénobiotiques.....	26
2.4 Evaluation d'une hépatotoxicité.....	27
3. Les testicules	
3.1 Anatomie du testicule	28
3.2 Histologie des testicules.....	29
3.2.1 Les enveloppes testiculaires.....	29
A- Les enveloppes testiculaires superficielles.....	29
B- Les enveloppes testiculaires profondes.....	29
3.2.2 Les tubes séminifères.....	29
3.2.3 Les voies spermatiques intra-testiculaires.....	31
3.3 Les fonctions des testicules.....	31
3.3.1. Cellules de Sertoli.....	31
3.3.2. Cellules de Leydig.....	32
3.4 Spermatogenèse.....	32

II : Matériel et Méthodes

Matériel

1. Matériel biologique.....	34
2. Matériel non biologique.....	34

Méthodes

1. Répartition des lots.....	34
2. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes.....	34
3. Etude histologique.....	35

a. Fixation des organes.....	35
b. L'inclusion.....	35
c. Réalisation des coupes et préparation des lames.....	35
d. La coloration.....	36
e. Montage.....	37
f. L'observation microscopique.....	37

III : Résultats et Discussion

Résultats

1. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du rein.....	38
2. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du foie.....	40
3. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du testicule.....	42

Discussion

1. Effet de la DXO et du CP sur la structure histologique du rein.....	44
2. Effet de la DXO et du CP sur la structure histologique du foie.....	46
3. Effet de la DXO et du CP sur la structure histologique du testicule.....	47

IV : Conclusion.....49

Références bibliographiques.....50

Introduction

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS, 2013**), plus de 6 millions de gens meurent du cancer chaque année et ce nombre devrait augmenter de 50 %, d'ici 2020.

En Algérie, entre 42000 à 45000 nouveaux cas de différents types de cancer sont enregistrés chaque année et affectent tous les âges et les deux sexes, les causes de la hausse des tumeurs cancéreuses, d'une année à l'autre, sont dues au changement du mode d'alimentation, d'où le taux élevé de cancer du côlon et du rectum après 40 ans, qui les classe en deuxième position après le cancer du sein chez la femme et avant le cancer du poumon chez l'homme (**Bouزيد, 2018**).

Les trois moyens souvent utilisés pour traiter cette maladie sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cette dernière consiste en l'utilisation de substances capables de stopper la prolifération des cellules cancéreuses et leur dissémination, elle est utile pour réduire le risque de rechute et la mortalité.

Des études récentes montrent que certaines molécules utilisées dans cette stratégie thérapeutique peuvent causer un déséquilibre dans le statut pro-oxydant/antioxydant de l'organisme par la production accrue des radicaux libres induisant ainsi des effets secondaires même des années après l'arrêt du traitement.

Dans ce contexte, nous avons planifié notre sujet de mémoire afin de mettre en évidence les effets toxiques des agents anticancéreux qui font partie de la classe des anthracyclines (Doxorubicine) et des alkylants (cisplatine) sur histopathologie de quelques organes vitaux (foie, rein) et l'organe reproducteur (testicule) chez le rat Wistar.

La première partie de ce mémoire est constituée d'une recherche bibliographique qui commence par des généralités sur la cancérogénèse, la chimiothérapie, le principe de la chimiothérapie, les différents types de chimiothérapie, ainsi des généralités sur la doxorubicine et le cisplatine, se poursuit par un rappel sur le stress oxydatif, et se termine par l'anatomie et histologie des organes visés.

La deuxième partie est réservée à l'expérimentation animale et répartie en trois chapitres, le premier présente le matériel et méthodes, le deuxième est consacré à la présentation des résultats obtenus et le troisième chapitre concerne l'interprétation et la discussion des résultats, et en fin se termine par une conclusion générale.

*Etude
bibliographique*

Chapitre 1 : Généralité sur le cancer et la chimiothérapie

1. Le cancer

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur (**Volkova et al., 2011**). Qui peut se développer au niveau de différents organes (sein, foie, poumon, peau, testicule, etc.) (**Lonttner et al., 2004 ; Wheate et al., 2010**). Il atteint les sujets de tous les âges, de toutes les races et ethnies (**Octavia et al., 2012**).

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une disparition du phénomène d'apoptose, une capacité anormale à susciter l'angiogénèse et de production de métastases (**Hanahan et Weinberg, 2000**). Dans une tumeur existe trois types de populations. Une première population de cellules qui a débuté son cycle de division cellulaire, une deuxième population de cellules en renouvellement actif et qui représentent entre 15 et 25 % de toutes les cellules tumorales, et enfin une troisième population de cellules à l'état quiescent (**Williams et Wilkins, 2002 ; Kasper et Harrison, 2005**).

Les modalités de traitement des cancers sont la chirurgie, la radiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, et la chimiothérapie.

2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un terme issu du grec 'khêméia', qui signifie chimie, et 'thérapéia', qui signifie traitement. Elle a été découverte dans les années 1940 avec l'utilisation militaire du gaz moutarde durant la seconde guerre mondiale. Les combinaisons de chimiothérapies sont utilisées en clinique contre les leucémies et les lymphomes depuis les années 1960, puis une dizaine d'années plus tard utilisées contre diverses tumeurs solides (**Chabner et Roberts, 2005**). En soixante ans, ce traitement révolutionnaire pour son époque, s'est diversifié dans le type d'agent thérapeutique utilisé et s'est amélioré dans son efficacité en affinant les associations d'agent et leurs doses (**Kaushansky et al., 2016**).

3. Le Principe de la chimiothérapie

La chimiothérapie est basée sur le principe d'introduction de dommages aux cellules tumorales plus sensibles que les cellules normales (**Devita, 2008**).

Principalement, les agents de chimiothérapies ont pour but de déstabiliser la machinerie de division cellulaire afin d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses. En fonction du type de cancer, de son agressivité, et de son avancement (**Bertolone et al., 2011**).

4. Les différents types de chimiothérapie

Les agents sont répartis en différentes classes en fonction de leur mode d'action ou de leur structure moléculaire (**Baud et Garnier, 2017**). Les principales classes décrites sont :

4.1. Les Agents alkylants: altèrent la fonction cellulaire par la formation de liaison covalente avec les groupes amino, carboxyl, sulfhydryl et phosphate d'importantes cibles telles que l'ADN, l'ARN et les protéines (**Azria et al., 2010**).

4.2. Les alcaloïdes : leur rôle principal est d'arrêter le cycle cellulaire en phase M, par l'inhibition de la polymérisation des tubulines et/ou la dépolymérisation des microtubules déjà formés. Ces actions sont effectuées suite à une liaison entre ces alcaloïdes sur la tubuline (**Soria, 2014**).

4.3. Les inhibiteurs de topoisomérases : inhibent l'action de la topoisomérase I et/ou II. Il existe des quantités plus élevées de topoisomérase I au niveau des tissus tumoraux, elles interviennent dans la coupure simple-brin de l'ADN (**Lacave et al., 2005**), tandis que la topoisomérase II réalise des coupures double-brin (**Soria et al., 2010**). Ces coupures vont se stabiliser par les inhibiteurs des topoisomérases I ou II et vont transformer en lésions permanentes et létales (**Lacave et al., 2005**).

4.4. Les antimétabolites : agissant sur le métabolisme cellulaire (**Baud et Garnier, 2017**). Ils jouent le rôle des inhibiteurs compétitifs sur les enzymes de la synthèse des acides nucléiques et des protéines (**Soria et al., 2010**), à cause de leur structure proche des substances endogènes impliquées dans cette synthèse ou bien par l'incorporation fautive dans l'ADN (**Morere et al., 2001**).

5. Doxorubicine (DXO) : un modèle d'étude

5.1. Définition

Médicament anticancéreux, antibiotique de la famille des anthracyclines aussi connu sous le nom Adryamycine ou Adriblastine, utilisé en chimiothérapie pour de nombreux types de tumeurs telles que le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, la leucémie et d'autres types de cancers (Zhou et Chowbay, 2002). Elle est produite par des bactéries du genre *Streptomyces*, isolée pour la première fois en 1960 et approuvée par the Food and Drug Administration (FDA) en 1974 (Giorgio, 2004).

La DXO est considérée parmi les composés de chimiothérapie les plus efficaces de nos jours (Granados *et al.*, 2010).

5.2. Structure chimique

La formule chimique brute de la DXO est $C_{27}H_{29}NO_{11}$ et sa masse moléculaire est de 543,52 g/mol (Drugbank, 2015). Sa structure chimique est présentée par la figure 01.

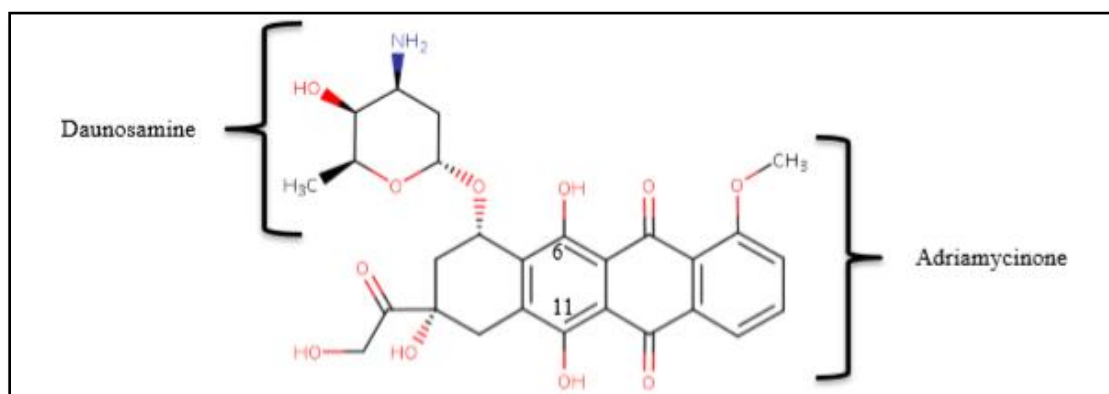


Figure 01 : Structure chimique de la doxorubicine (Drugbank, 2015).

La DXO est une molécule amphiphile constituée d'une partie insoluble dans l'eau l'adriamycinone ($C_{21}H_{18}O_9$), et d'une partie hydrosoluble la daunosamine ($C_6H_{13}NO_3$). Ce caractère amphiphile permet à la doxorubicine de s'insérer dans la bicouche phospholipidique de liposomes ou de s'incorporer dans leur espace interne aqueux (Abraham *et al.*, 2005).

5.3. Propriétés physico-chimiques

-La DXO se présente sous la forme d'une poudre cristalline, rouge/orangée (Martindale, 2014).

- La DXO est une molécule thermosensible (Hoffman *et al.*, 1979).

-Solubilité :

- ✓ Soluble dans l'eau et les alcools (**Pubchem, 2015**).
- ✓ Soluble dans le chlorure de sodium et le méthanol (**Martindale, 2014**).
- ✓ insoluble dans le chloroforme, l'éther et les autres solvants organiques (**Martindale, 2014**).

5.4. Pharmacocinétique de la Doxorubicine

5.4. 1. L'absorption et distribution

La DXO est injectée par voie intraveineuse. Ce médicament est rapidement distribué aux divers tissus du corps où il est concentré dans les noyaux des cellules, la concentration est élevée dans le foie et le cœur, les poumons, les reins, la rate et l'intestin grêle, tandis qu'une faible concentration dans le cerveau, la demi-vie de distribution initiale d'environ 5 minutes (**Mross et al., 1990**).

5.4. 2. Métabolisme

Le métabolisme de la DXO est hépatique via le cytochrome p450 (**Thorn et al., 2011**). Deux métabolites actifs peuvent être obtenus (Fig 02), la conversion de la DXO en doxorubicinol par réduction de la Fonction carbonyle ($C = O$) en fonction hydroxyle de l'atome de carbone numéro 13 (**Zhou et Chowbay, 2002**) et la conversion de la DXO en agly-doxorubicine par l'élimination de la daunosamine (**Sokolove, 1994**).

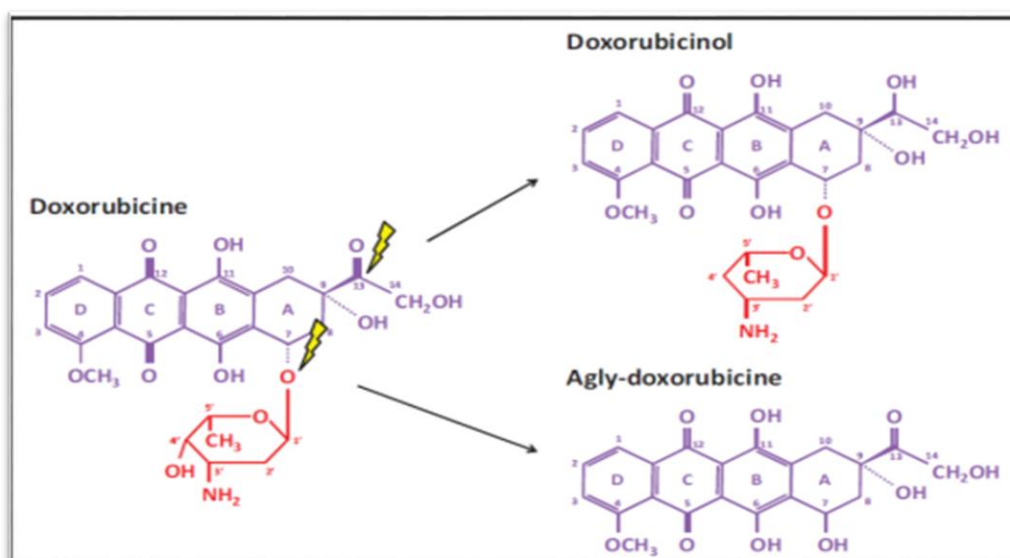


Figure 02 : Principaux métabolites de la doxorubicine (**Zhou et Chowbay, 2002**).

5.4. 3. L'élimination

L'élimination est biliaire. Environ 40% de la dose apparaît dans la bile (**Zhou et Chowbay, 2002**). Alors que cette élimination est faiblement dans les urines 5% (**Marcot, 1997 ; Tannock et Hill, 1998**). Le temps d'élimination est 30h (**Hortobagyi, 1997**).

5.5. Pharmacodynamie de la doxorubicine

5.5. 1. Transport nucléaire de la Dxo

La Dxo s'accumule dans le noyau des cellules tumorales (**Merlin et al., 1995**), ce processus d'accumulation nucléaire est permis par le protéasome 26S, ce dernier est constitué de trois sous-unités, un cœur catalytique le protéasome 20S et deux complexes régulateurs 19S, de chaque côté du protéasome 20S (**Adams, 2003**).

Après diffusion passive de la DXO dans le cytoplasme de la cellule, un complexe protéasome-DXO est formé (Fig 03), celui-ci subit une translocation du cytoplasme vers le noyau, via les pores nucléaires (**Kiyomia et al., 2001**).

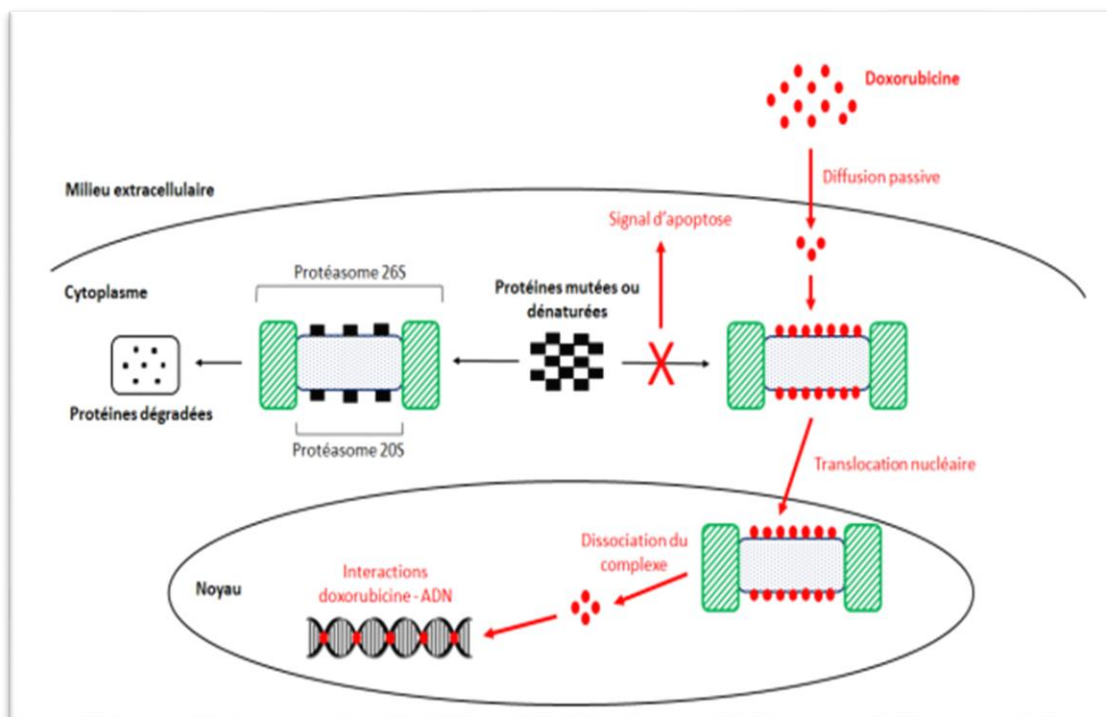


Figure 03 : Modalités d'action du complexe protéasome-doxorubicine (**Kiyomia et al., 2001**).

5.5. 2. Interaction de la DXO avec la molécule d'ADN

La DXO s'insère entre deux paires de bases azotées (Phillips, 1996), sa structure permet de contracter des liaisons de haute affinité (Donatiello, 2002), dans des sites adjacents aux paires de bases guanine-cytosine à cause de la formation de liaisons hydrogènes spécifiques entre la DXO et la guanine (Yang *et al.*, 2014). Cette interaction inhibe la réplication de l'ADN ainsi que sa transcription en ARN, ce qui conduit à la mort de la cellule (Tacar *et al.*, 2013).

5.5. 3. Interaction de la DXO avec l'enzyme topo-isomérase

La topoisomérase II est une enzyme régulant l'état d'enroulement de l'ADN en générant des coupures double brin transitoires de l'ADN. Elle est indispensable à différents processus cellulaires tels que la réplication, la transcription, la condensation de la chromatine et la ségrégation chromosomique (Corbett et Berger, 2004).

La DXO se relie avec le topo-isomérase II par des liaisons covalentes stables (irréversibles) (Fig 04) formant ainsi le complexe topo-isomérase II -ADN-DOXO qui inhibe l'enzyme topo-isomérase II (Andrien *et al.*, 1999), ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire et la mort de la cellule tumorale par apoptose (Corinne, 2001 ; Potter *et al.*, 2002 ; Koivusalo *et al.*, 2005).

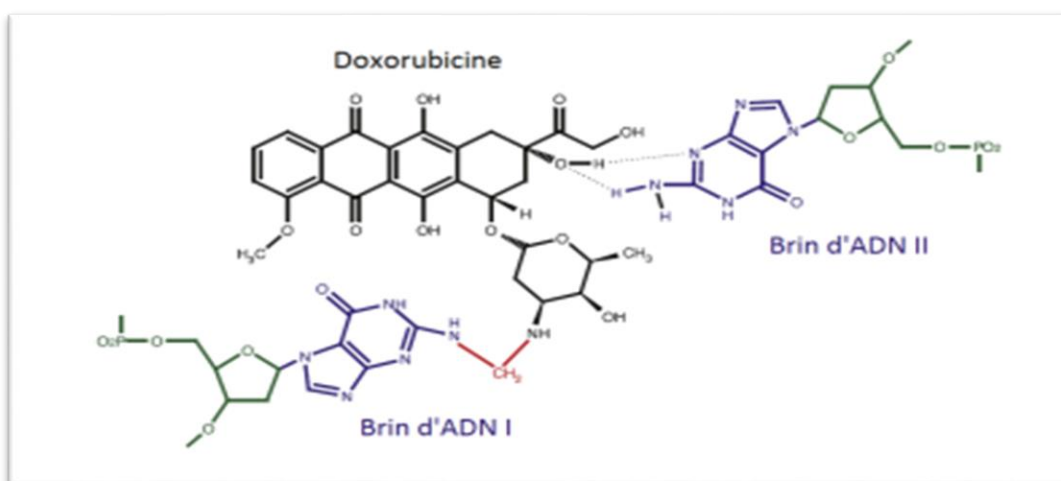


Figure 04 : Structure du complexe doxorubicine-ADN par liaison covalente (en rouge) (Yang *et al.*, 2014).

5.5. 4. Production des radicaux libres

Les composés de dégradation de la DXO entraîneraient la formation de radicaux libres tels que l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et le radical hydroxyle

(OH[•]). Ces radicaux libres endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes cellulaires (**Iarussi, 2001**).

L'ensemble de ces événements causent des dommages à la cellule pouvant induire l'apoptose (**Rochette et al., 2015**).

5.6. Effets secondaires majeurs de traitement à la doxorubicine

La DXO peut être à l'origine d'une néphrotoxicité et surtout d'une hépatotoxicité, par son métabolisme principalement hépatobiliaire (**Tacar et al., 2013**).

5.6. 1. Néphrotoxicité

L'action toxique de la DXO au niveau des reins s'effectue via la production de radicaux libres et l'induction d'un stress oxydatif provoquant des lésions au niveau des mitochondries (**Tacar et al., 2013**).

5.6. 2. Hépatotoxicité

Le déséquilibre entre le système enzymatique (antioxydants) et les radicaux libres provoque la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines ce qui conduit à une lésion tissulaire hépatique (**Tacar et al., 2013**).

D'après des études faites par **Zatout et Bouabid (2015)** sur des rats traités par la DXO ont montré une augmentation des taux Alanine amino transférase (ALT) et Aspartate amino transférase (AST).

5.6. 3. La fonction testiculaire

L'exposition du testicule adulte ou immature à la DXO induit un stress oxydatif dans les spermatogonies et cellules de Sertoli (**Cabral et al., 2018**). Elle est capable d'augmenter les EROs et de diminuer l'activité de plusieurs enzymes antioxydantes dans l'épididyme (**Olusoji et al., 2017**).

5.6. 4. Cardiotoxicité

La cardiotoxicité est un des désavantages majeurs de l'utilisation de la DXO comme agent anticancéreux (**Hande, 1998; Iarussi et al., 2001**). En effet, ce médicament anticancéreux responsable de l'inhibition de l'expression des gènes actine, troponine et myosine codant des protéines qui participent à la contraction du myocarde (**Zucchi et Danesi, 2003**).

6. Cisplatine (CP) : un modèle d'étude

6.1. Définition

Le cisplatine (CP), également appelé cis diamminedichloroplatinum (II), est un médicament antinéoplasique à base de platine qui est utilisé contre une variété de tumeurs solides et de néoplasmes. Son principe est de tuer les cellules par plusieurs mécanismes (Weijl *et al.*, 1997 ; Kart *et al.*, 2010).

Le CP est un classé parmi les agents alkylants (Nuhrich *et al.*, 2015). Il est parmi les médicaments les plus efficaces et les plus utilisés en chimiothérapie (Ates *et al.*, 2006 ; Karadeniz *et al.*, 2011).

La découverte du premier dérivé du platine, le diaminedichloroplatine, était au 1845 par Michele Peyrone (Alderden *et al.*, 2006).

L'activité anticancéreuse du CP a été découverte par Rosenberg dans les années 1960 (Rosenberg *et al.*, 1969).

6.2. Structure chimique

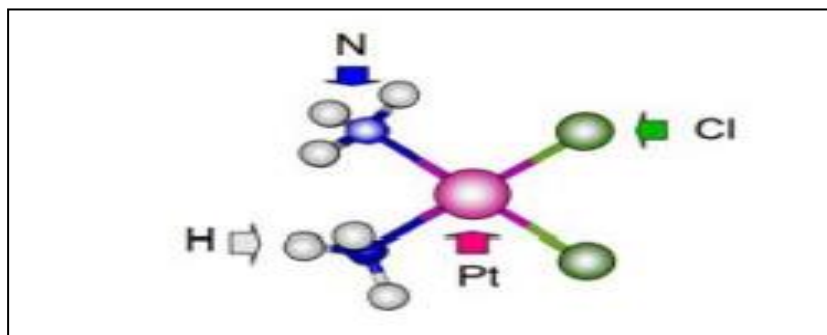


Figure 05 : structure détaillée du cis-diaminedichloroplatine (II) (Nuhrich *et al.*, 2015) N: Azote, Cl: Chlore, Pt: Platine, H: Hydrogene.

Le CP est un composé métallique avec une géométrie plane carrée (Fig 05) et une formule moléculaire $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ (Lippard, 1982).

La disposition *cis* de la molécule est essentielle à son activité. La forme *trans* est totalement inactive (Alderden *et al.*, 2006).

6.3. Propriétés physico-chimiques (D'après Nuhrich *et al.*, 2015)

- Le CP est une fine poudre jaune.
- Résistant à la chaleur, il se décompose à haute température.
- Peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'acétone.
- Sensible à la lumière.

-L'aluminium réduit l'efficacité du CP

-Il est préférable d'utiliser le CP en combinaison avec d'autres médicaments ou d'autres stratégies thérapeutiques (**Muggia, 2009**) : la combinaison du CP et de la DXO est efficace et bien tolérée (**Ardizzoni et al., 1991**).

6.4. Pharmacocinétique du cisplatine (Selon Litterst *et al.*, 1976) :

-Il est administré par injection intraveineuse.

-La demi-vie de phase rapide était de moins d'une heure.

-La demi-vie de phase lente était d'environ 5 jours.

-Une quantité d'environ 60 à 70 % de la dose était récupérée dans l'urine dans les quelques premières heures suivant le traitement.

Au niveau cellulaire, le CP est libre et localisé sur le cytosol. Cependant le CP plasmatique est lié aux protéines (**Riggs et al., 1988 ; Barabas et al., 2008**).

Les études de pharmacocinétique pratiquées chez l'homme ont montré que le CP se distribue dans la plupart des tissus et la plus forte concentration dans le foie et le rein (**Litterst et al., 1976 ; Bouculat et al., 2009**).

Le CP n'est pas métabolisé dans le foie, donc son élimination est essentiellement urinaire, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (**Rodrigues et al., 2017**).

6.5. Pharmacodynamique du cisplatine

Le CP subit au niveau du rein une biotransformation en métabolites toxiques. Celle-ci se déroule en plusieurs étapes. Dans la circulation sanguine, l'anticancéreux est tout d'abord conjugué au glutathion. Le composé conjugué formé passe alors dans la cellule rénale où après de nombreuses réactions enzymatiques, il est finalement transformé en un composé thiol extrêmement réactif et néphrotoxique (**Cvitkovic, 1998 ; Isnard-Bagnis et al., 2005 ; Yao et al., 2007 ; Miller et al., 2010**).

Le CP pour qu'il réalise son rôle il faut le déplacer au milieu intracellulaire. Au début, les recherches montrent que le CP pénètre dans la cellule par diffusion passive (**Binks et Dobrota, 1990 ; Gately et Howell, 1993**).

Des études plus récentes suggèrent la présence des transporteurs spécialisés dans l'internalisation des dérivés du platine (**Howel et al., 2010**).

Le CP subit une hydrolyse avant de réagir avec ces différentes cibles. Les deux atomes de chlore seront remplacés en solution par des molécules d'eau (Fig 06) (**Fuertes et al., 2003**).

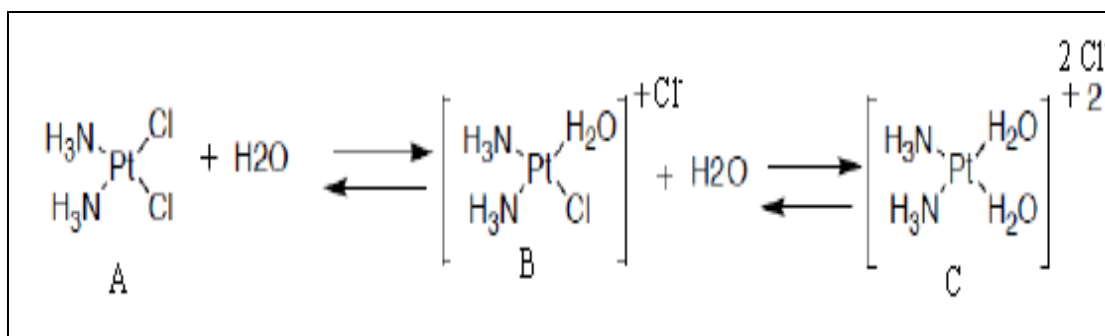


Figure 06 : Hydrolise du cisplatine par substitution d'un ou deux chlores par l'eau apportant ainsi une ou deux charges positives (**Rosenberg, 1978**).

Cette hydrolyse est facilitée par la concentration intracellulaire faible en ions chlorures (**Lippard et al., 1987 ; Fuertes et al., 2003**).

Les complexes électrophiles formés (Fig 06 B et C), sont des espèces très réactives, réagissent avec les groupes nucléophiles de macromolécules (ADN, ARN, protéines), principalement l'ADN au niveau de l'azote numéro 7 de la guanine et de l'adénine (Fig 07) (**Baik et al., 2003. Fuertes et al., 2003**).

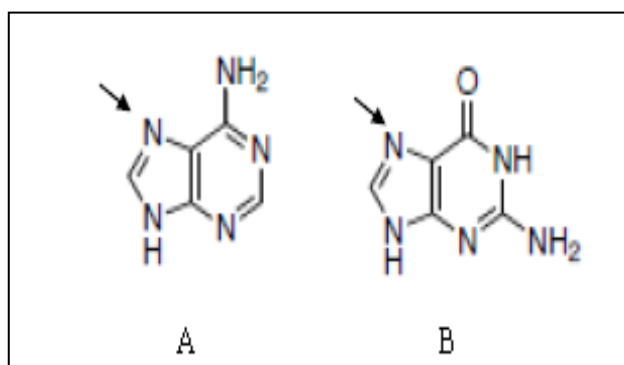


Figure 07 : L'azote 7 de l'adénine (A) et de la guanine (B) réagissent avec le cisplatine (**Baik et al., 2003**).

Juste 1% du CP est capable d'atteindre l'ADN génomique (**Arnesano et Natile, 2009**).

Le CP forme des ponts dites «adduits» entre deux guanines adjacentes (**Legendre et al., 2000 ; Hagemeister et al., 2002**). Trois modes d'interaction ont été décrits: interaction inter-brins (entre deux bases sur deux différents brins (Fig 08.A)), interaction intra-brins (entre deux bases sur le même brin (Fig 08.B)) et l'interaction ADN-protéine (entre Guanine et protéines soufrées (Fig 08.c)) (**Chvátlovà et al., 2007**).

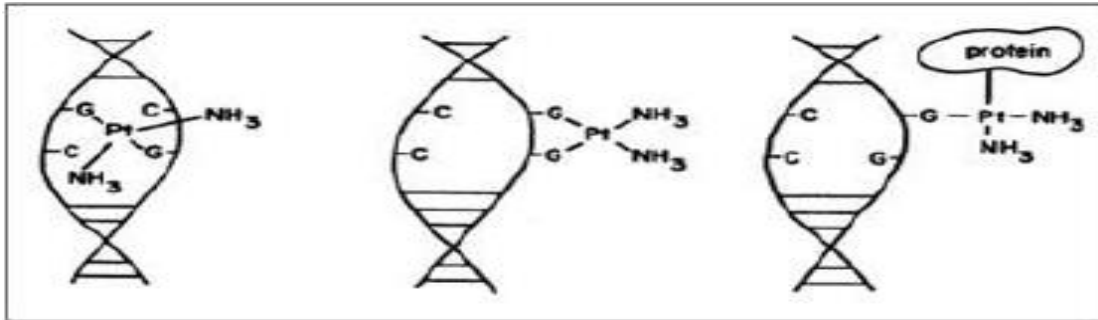


Figure08 : les trois formes d'interaction du cisplatine avec l'ADN, inter-brins (A), intra-brins (B) et ADN-protéines (C) (**Lippard et al., 1987**).

Les résultats de la formation des adduits d'ADN :

-Inhibition de la transcription par le blocage des ARN polymérases II, le détournement des facteurs de transcription de leurs fonctions naturelles ou par la déstabilisation de la structure de la chromatine (**Todd et Lippard, 2009**).

-Inhibition de la réplication par le blocage des ADN polymérases (**Harder et al., 1976**).

-Induction de l'apoptose : Si la cellule n'arrive pas à corriger tous les adduits formés, elle entre en apoptose (**SiddiK et al., 2003**). Le CP peut induire aussi la mort cellulaire par apoptose en interagissant avec l'ADN mitochondrial (**Zhu et al., 2007**), ou en modifiant l'expression de certains micro ARN (**Bhatt et al., 2010**).

Le complexe de platine "protéine-ADN-CP" peut perturber le métabolisme nucléaire et l'organisation spatiale de la chromatine et inhibe aussi la réplication de l'ADN et sa réparation (**Dzagnidze et al., 2007**).

L'interaction entre le CP et l'ADN peut contribuer à la formation des superoxydes provoquant des dégâts supplémentaires aux cellules cancéreuses (**Reed et al., 2006**).

La formation d'EROs dépend de la concentration de cis-diamminedichloroplatine (II) et de la durée de l'exposition (**Brozovice et al., 2010**).

6.3.Effets secondaires majeurs de traitement du cisplatine

6.3.1. Néphrotoxicité

Le CP entraîne la mort des cellules rénales :

-A faible concentration, il est responsable de l'apoptose de ces cellules par activation de la voie de la caspase 9.

-A forte concentration, il entraîne leur nécrose, après la synthèse de tumor necrosis factor *alfa* (TNF *alfa*) et la production du stress oxydatif (**Isnard-Bagnis et al., 2005 ; Yao et al., 2007 ; Miller et al., 2010**).

Pour limiter cette toxicité il faut bien hydrater les patients avant et après l'administration du CP (**Saint Lorant *et al.*, 2005**).

6.3.2. Hépatotoxicité

Les fortes doses de CP peuvent provoquer une hépatotoxicité (**Dos Santos *et al.*, 2007**), cette hépatotoxicité induite principalement par le stress oxydatif, probablement en raison de l'épuisement du glutathion GSH (**Yilmaz *et al.*, 2004**). Il y a aussi une élévation des malonaldéhyde hépatique (MDA) et une diminution du niveau des enzymes antioxydants chez les rats traités au CP (**Yilmaz *et al.*, 2005**; **Mansour *et al.*, 2006**).

Les changements histopathologiques au niveau du foie sont : la nécrose et la dégénérescence des hépatocytes avec des cellules inflammatoires autour de l'espace porte et une dilatation sinusoidale (**Kart *et al.*, 2010**; **Cetin *et al.*, 2006**).

Les bio-marqueurs les plus sensibles aux dommages cellulaires et la toxicité sont les transaminases, elles sont cytoplasmiques et vont libérées dans la circulation après les dommages cellulaires. Il y a aussi une élévation du taux d'enzymes hépatiques dans le sérum et la bilirubine qui indique une insuffisance hépatique (**Iseri *et al.*, 2007**).

6.3.3. L'effet du cisplatine sur la fonction testiculaire

Le CP induit des dommages aux cellules germinales en inhibant les mécanismes de réparation de l'ADN par les voies P53 et ATM (ataxia telangectasia mutated protein kinase), ce qui induit une diminution du poids testiculaire ainsi que le nombre et la mobilité des spermatozoïdes (SPZ) avec une augmentation des dommages au niveau de l'ADN des SPZ (**Howell et Shalet, 2001**).

D'après des études faites par **Favareto *et al.* (2001)** sur des rats traités au CP, il y a une diminution du poids de l'épididyme et une diminution de réserve de SPZ au niveau de la queue de l'épididyme.

La présence du stress oxydatif induit par le CP (**Reed *et al.*, 2006**), peut aussi entraîner une peroxydation des lipides des membranes des SPZ. Cette peroxydation provoque une altération de la fonction spermatique et diminue la fertilité (**Agarwal *et al.*, 2003** ; **Tavilani *et al.*, 2005**).

Les altérations induites par l'administration du CP chez les mâles post pubères conduisent à l'infertilité.

Les dégâts de la spermatogenèse peuvent se rétablir après l'arrêt de traitement, mais la mobilité des SPZ, est altérée à long terme (**Favareto *et al.*, 2001**).

Chapitre 02 : le stress oxydatif

1. Définition

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre les prooxydants et les antioxydants dans l'organisme, en faveur de premier **(Hassan *et al.*, 2010)**. Ce déséquilibre peut se produire suite à l'incapacité du système de défense antioxydant de contrôler l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies suite à une carence d'apport ou de production d'antioxydants **(Kirschvink *et al.*, 2008)**.

2. Les espèces réactives de l'oxygène

La réduction univalente de l'oxygène conduit à la formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO ou en anglais Reactive Oxygen Species : ROS), ce sont les prooxydant **(Hassan *et al.*, 2010)**.

Les espèces réactives de l'oxygène sont des espèces chimiques très instables et très réactives.

Les ERO à faible concentration sont indispensables à l'organisme en participant à certains processus biologiques : la transduction de signaux cellulaires, la défense immunitaire contre les agents pathogènes et la destruction par apoptose de certaines cellules tumorales **(Garait, 2006)**.

Les espèces réactives de l'oxygène regroupent les radicaux libres oxygénés et certains dérivés oxygénés non radicalaires (Tableau 01).

Tableau 01 : Les principaux ERO générées dans les systèmes biologiques **(Delattre, 2005)**

Type de l'ERO	Nom et symbole de l'ERO
Radicaux libres oxygénés	Anion superoxide O_2^- Radical hydroxyle $OH^\cdot$ Radical peroxy $ROO^\cdot$ Radical alkoxy $RO^\cdot$ Radical oxyde nitrique $NO^\cdot$ Peroxinitrite $ONOO^\cdot$ Hypochlorite $ClO^\cdot$
Dérivés oxygénés non radicalaires	Peroxyde d'hydrogène H_2O_2 Hydroperoxyde $ROOH$ Oxygène singulet $1/2O_2$ Nitroperoxyde $ONOOH$

3. Les cibles biologiques des radicaux libres

Les ERO peuvent interagir avec des protéines, de l'ADN, des lipoprotéines et des acides gras polyinsaturés pour former des dérivés oxydés.

Les résultats des attaques des ERO sur les différentes cibles sont :

-Les lipides membranaires : Une altération de la fluidité membranaire qui conduit à la mort cellulaire (**Yoshikawa et al., 2000**).

-Les lipoprotéines : La formation des LDL oxydées qu'ils vont capter par des macrophages (**Atkin et al., 2005**) et générer une réaction immunitaire (**Nakajima et al., 2006**).

-Les protéines : Les plus sensibles aux attaques radicalaires. C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont être oxydées et inactivées (**Behl et al., 1994**).

-L'ADN : Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. Parmi les dommages oxydatifs qui peuvent être générées : (**Butterfield, 2004**)

- L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées.
- Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique.
- Il peut attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin.

4. Stress oxydatif induit par les médicaments

Au niveau de nombreux tissus vivants, systèmes et organes (foie, rein...), le stress oxydatif médicamenteux est impliqué dans le mécanisme de la toxicité (**Cadet et al., 2002**).

Plusieurs médicaments peuvent produire un stress oxydatif au niveau des cellules, notamment les médicaments anticancéreux, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, des neuroleptiques et les analgésiques (**Cadet et al., 2002**).

Les mécanismes de stress oxydatif médicamenteux sont basés sur leur métabolisme qui peut produire une espèce réactive intermédiaire, par conséquent la réduction directe de l'oxygène moléculaire pour produire les ERO (**Cadet et al., 2002**).

Parmi les agents chimiothérapeutiques qui génèrent des niveaux élevés des ERO, les antracyclines (la doxorubicine et l'épirubicine) et les dérivées du platine (le cisplatine, carboplatine), et beaucoup plus les antracyclines (**Gille et Nohl, 1997**).

La formation des ERO qui se produisent lorsque une administration des anticancéreux peut diminuer l'efficacité du traitement (**Lamson et Brignall, 1999 ; Conklin, 2000**).

Chapitre 03 : Généralité sur certains organes

1. Le rein

1.1 Anatomie du rein

Le rein est un organe pair, situé dans l'étage sous diaphragmatique dans l'espace retro-péritonéal. Les deux reins se déposent de part et d'autre de la colonne vertébrale (Fig 09) (Lahlaidi *et al.*, 1986 ; Rouas, 2010).

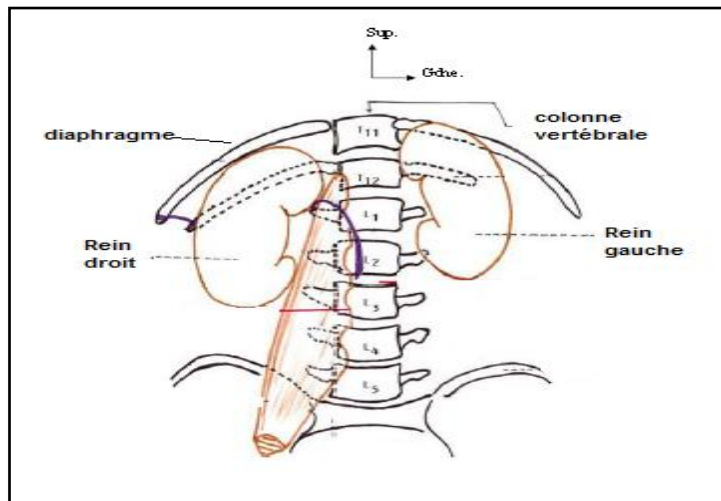


Figure 09 : Vue antérieure schématique des deux reins montrant leur situation (Lahlaidi *et al.*, 1986).

Le rein a la forme d'un haricot. Il est caractérisé par deux bords, un latéral convexe et l'autre médial concave constitue le hile, par lequel entrent et sortent les vaisseaux et les nerfs, le hile est aussi le point de départ de l'uretère (Lahlaidi *et al.*, 1986 ; Rouviere et Delmas, 1997 ; Laurent, 2009). Chaque rein est entouré de deux capsules, une extérieure fibreuse (tissu conjonctif) recouverte une autre capsule adipeuse (tissu adipeux) (Christèle, 2008 ; Lullman-Rauch, 2008).

La coupe frontale de rein permet de visualiser deux zones, une corticale de coloration foncée et une zone médullaire claire (Caujard et Poirier, 1980).

La zone corticale ou cortex est divisée en masse coniques, ce sont les pyramides médullaires, les bases de ces dernières émet dans le cortex des rayons médullaires. L'ensemble d'une pyramide médullaire et la partie corticale qui la recouvre constitue un lobe rénal. Ces lobes sont limités par les lobes Bertin ou colonnes rénales. Le sommet de chaque lobe rénal se termine dans une papille entourée d'un calice mineur. La convergence des calices mineurs forme les calices majeurs qui à leur tour forment le bassinet (Fig10)

(Abraham et Kierszenbaum, 2006 ; Lullman-Rauch, 2008). Les pyramides de Ferrein sont des formations pyramidales au niveau de la base des pyramides de Malpighi avec une pointe vers la périphérie (Laurent, 2009).

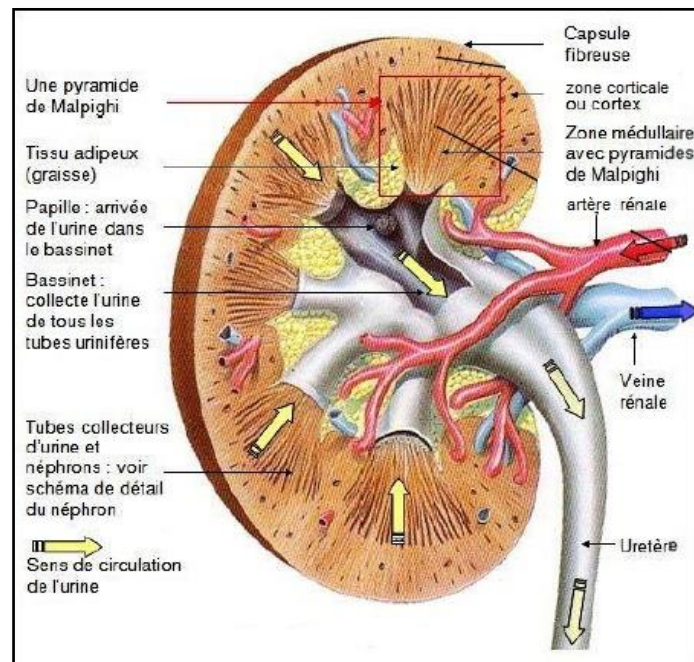


Figure 10 : Anatomie interne du rein (Sy *et al.*, 2008).

Du point de vue vasculaire, l'artère rénale se divise en artères inter-lobaires entre les pyramides de Malpighi. À la base de chaque pyramide, des artères arquées s'allongent à partir des artères inter-lobaires. Partent ensuite de l'artère arquée des artères inter-lobulaires. Les veines inter-lobulaires, Les veines arquées et les veines inter-lobaires cheminent parallèlement et se jettent dans la veine rénale (Fig11) (Tachdjian *et al.*, 2016).

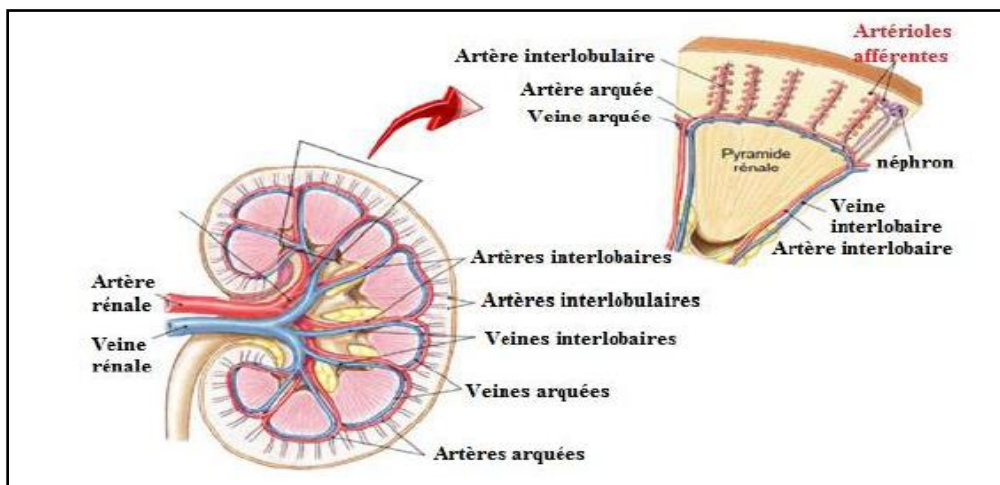


Figure 11 : Vascularisation des reins (Godin Ribuot, 2012).

1.2. Histologie du rein

Selon **Christèle (2008)**, au niveau de la médulla et du cortex, il existe un tissu fonctionnel appelé parenchyme rénal. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques portant le nom de néphron, l'unité d'élaboration des urines. Il est entouré par un tissu conjonctif ou interstitium, renfermant les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les fibres nerveuses végétatives.

Le néphron

C'est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque néphron est formé d'un corpuscule rénal associé à un système tubulaire (Fig 12).

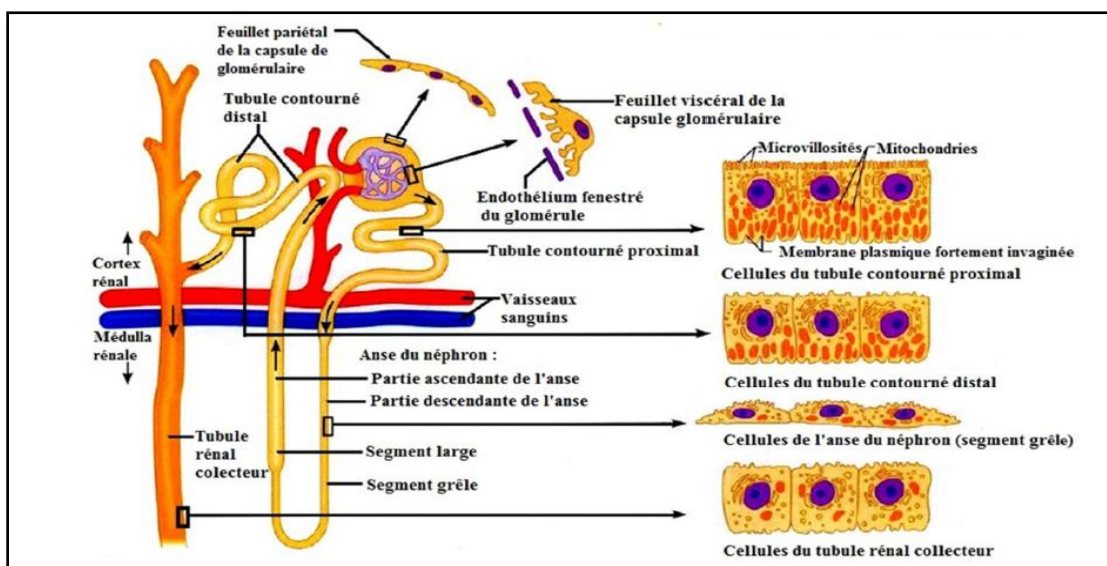


Figure12 : Schéma représentatif montrant l'histologie du néphron (**Marieb, 2005**).

1.2.1- Corpuscule rénal : il est constitué d'une capsule de Bowman et d'un glomérule.

A- La capsule de Bowman est formée de deux feuillets séparés par une cavité et se prolonge par le tubule rénal (**Marieb, 2005**) :

- Le feuillet pariétal (externe) est composé d'un épithélium simple squameux, son rôle est strictement structural et ne contribue pas à la formation du filtrat.

- Le feuillet viscéral (interne), qui s'attache aux capillaires du glomérule, est composé de cellules épithéliales appelées podocytes ; ce sont des grosses cellules aplaties avec de nombreux prolongements cytoplasmiques.

B- Le glomérule est un réseau de capillaires artériels. L'endothélium des capillaires glomérulaires est fenestré, soutenu par un tissu interstitiel appelé le mésangium (**Marieb, 2005. Laurent, 2009**).

1.2.2. Système tubulaire : il se compose de trois parties distinctes (Christèle, 2008) :

- A- Le tubule contourné proximal (TCP) : Localisé dans le cortex rénal, sa paroi est pourvue d'une couche unique de cellules épithéliales spécifiques caractérisées par la présence des microvillosités et de nombreuses mitochondries.
- B- L'anse de Henlé : en forme d'une boucle en épingle à cheveux, il présente :
- Une branche descendante dont la paroi est formée d'une simple couche de cellules épithéliales aplaties.
 - Une branche ascendante dont la paroi est formée de monocouche de cellules épithéliales cubiques.
- C- Le tube contourné distal (TCD) : Localisé dans le cortex rénal, sa paroi est formée d'une couche unique de cellules épithéliales.
- D- Tubule collecteur : Sa paroi est constituée d'une couche unique de cellules épithéliales de forme cubique, recueillant les urines définitives de plusieurs néphrons. A l'approche de la papille rénale, il s'élargit et devient le conduit papillaire, qui déverse les urines dans les petits calices.

L'appareil juxta glomérulaire : une petite région du tubule contourné distal s'accroche à la paroi de l'artériole glomérulaire afférente constituant l'appareil juxta glomérulaire (Fig13) :

- Les cellules de TCD deviennent cylindriques et sont appelées macula densa.
- Les cellules musculaires lisses de l'artériole glomérulaire afférente deviennent des myoépithéliocytes.

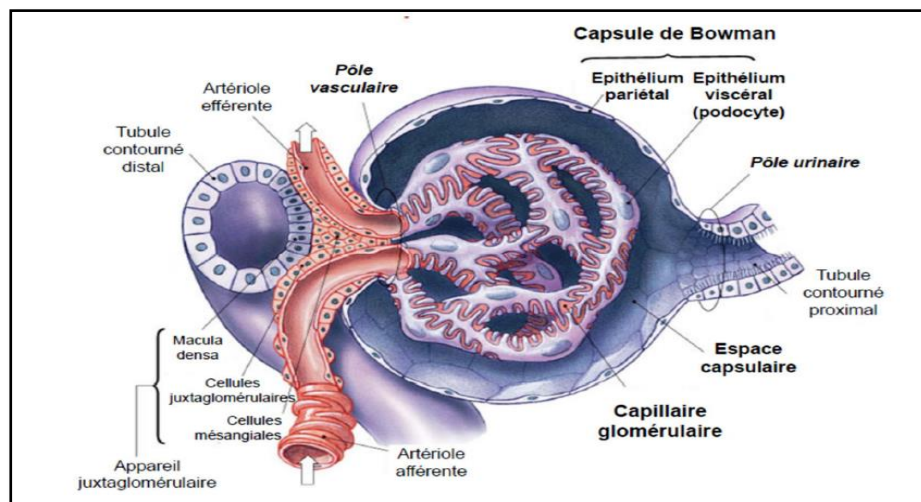


Figure13 : Représentation schématique de l'appareil juxtaglomérulaire (Godin Ribuot, 2011).

1.3. Les fonctions des reins

Le rein est un organe assure le maintien de l'homéostasie, il possède une fonction exocrine : responsable de la formation de l'urine et l'excrétion des déchets, et aussi une fonction endocrine par la synthèse de la rénine.

1.3.1. Formation de l'urine et excrétion des déchets

A- Filtration glomérulaire

La formation de l'urine commence par la filtration glomérulaire. Il s'agit d'un processus passif et non sélectif au cours duquel les liquides et les solutés traversent une membrane par la pression hydrostatique. La membrane de filtration du glomérule laisse librement le passage au plasma sanguin vers la chambre glomérulaire ainsi que les molécules de faible poids moléculaire, comme l'eau, le glucose, les acides aminés et les déchets azotés. Les molécules de haut poids moléculaires comme les protéines plasmatiques (albumine) n'ont aucun accès à la chambre glomérulaire (**Mombazet, 2010 ; Cam Uyen, 2010**).

B- Réabsorption tubulaire

La réabsorption consiste au passage de substances de la lumière tubulaire vers l'espace interstitiel puis vers les capillaires péri-tubulaires. Ce phénomène concerne les substances utiles à l'organisme qui ne doivent pas être éliminées, comme l'eau, le sodium, le glucose ou les acides aminés (**Mombazet, 2010**).

La réabsorption de la plupart des substances se fait par des mécanismes de transport actif, lesquels sont très sélectif et utilisent des transporteurs membranaires (**Marieb, 2000**).

C- Sécrétion tubulaire

La sécrétion est le phénomène inverse de la réabsorption. Les substances sécrétées vont des capillaires, de l'espace interstitiel ou des cellules tubulaires vers la lumière tubulaire. Les principales substances éliminées par ce phénomène sont l'urée, l'acide urique et le potassium (Fig 14) (**Cam Uyen, 2010; Mombazet, 2010**).

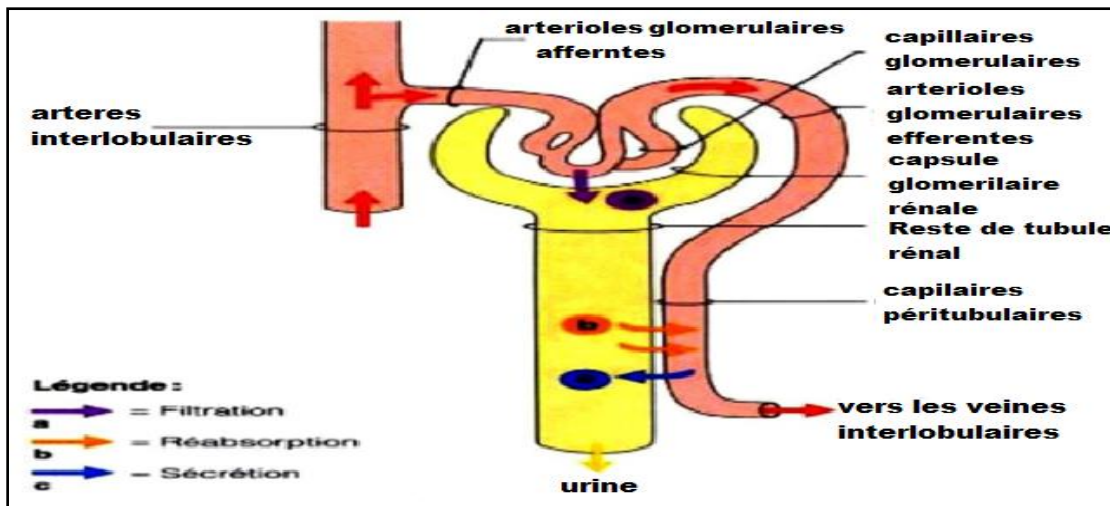


Figure14 : Fonctionnement du néphron (Godin, 2011).

1.3.2. Régulation de la composition et de la pression du sang par le rein

La composition du sang dépend de l'alimentation, du métabolisme cellulaire et du débit urinaire. Pour maintenir la composition du sang, les reins doivent accomplir plusieurs tâches (Forest et Martin, 2007).

A- Maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique du sang

L'ADH (l'hormone antidiurétique) fait augmenter la réabsorption de l'eau et permet de conserver l'eau dans l'organisme en absorbant et réabsorbant des ions en fonction des hormones sécrétées. L'aldostérone fait augmenter la réabsorption du sodium et de l'eau, et elle fait diminuer la réabsorption du potassium (Davis, 1981 ; Marieb, 2000).

B- Maintien de l'équilibre acido-basique du sang

Le rein assure la régulation du pH, c'est-à-dire, de l'équilibre acido-basique de l'organisme (Perlemuter *et al.*, 2012). Par la réabsorption du bicarbonate filtré dans le tube proximal du néphron et l'excrétion urinaire de protons dans le tube distal (François, 2010).

C- Régulation de la pression artérielle

En cas de chute de la pression artérielle, le système rénine-angiotensine-aldostérone permet de la réguler par La rénine circulante provenant des cellules juxtaglomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine 1 (Jérémy, 2016). Cette dernière est à son tour scindée en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Renate, 2008). L'angiotensine 2 provoque une vasoconstriction, ce qui permet d'augmenter la pression artérielle. Elle provoque aussi une augmentation de la

sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Cette augmentation stimule la rétention d'eau et de sel par le rein (Fig15) (Pierre, 2011).

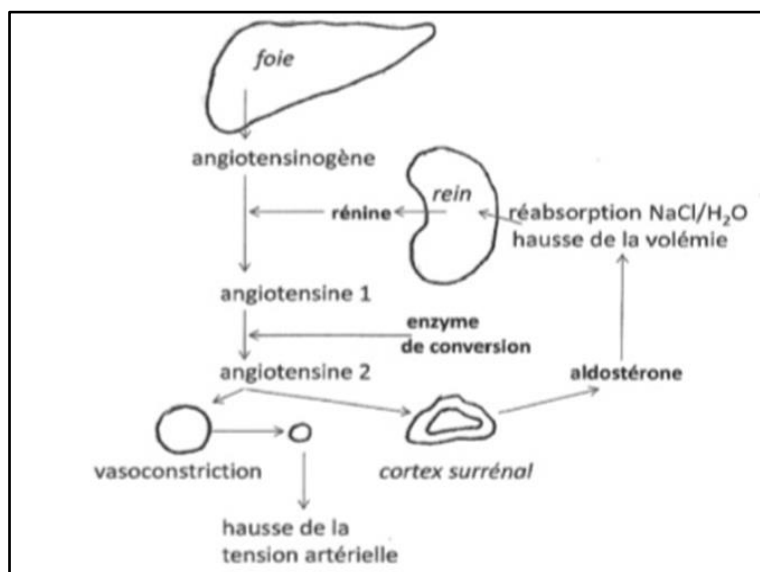


Figure 15 : Schéma du système de régulation rénine/angiotensine/aldostérone (Dominique et Gilles, 2018).

2. le foie

2.1. Anatomie du foie

Le foie est un organe essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, il est anatomiquement plurilobé et constitué de cinq lobes : le lobe gauche (LG) ; le lobe médian (LM) ; le lobe droit (LD) et les deux lobes caudaux (LC). La vascularisation de chacun de ces lobes est majoritairement assurée par une branche de la veine porte et minoritairement par une branche de l'artère hépatique, apportant du sang oxygéné (Fig 16) (**Gandillet, 2004**).

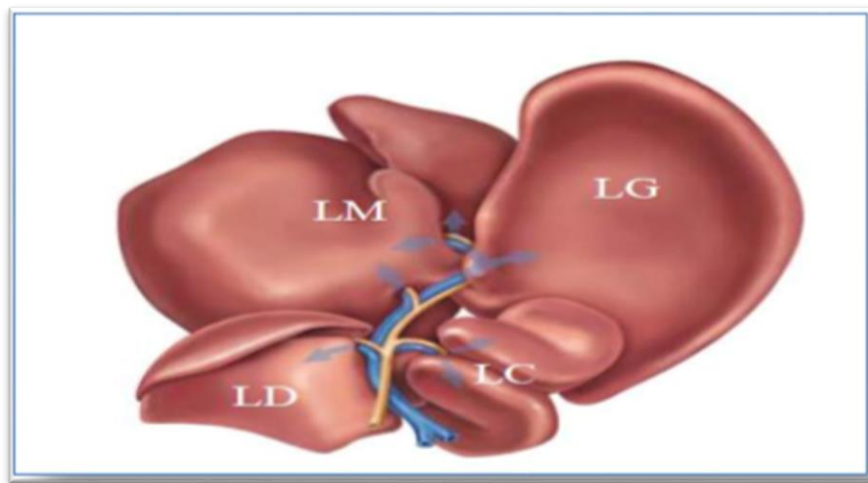


Figure 16 : Représentation des différents lobes hépatiques et vascularisation chez le rat (**Gandillet, 2004**).

Les lobes sont subdivisés en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses, Ces dernières divisent ces segments en unités fonctionnelles plus petites, (lobules hépatiques).

Le lobule hépatique a une forme hexagonale et centré par une veine Centro-lobulaire, il est entouré d'espaces portes, ou sont groupées les branches de l'artère hépatique, de la veine porte et des canaux biliaires (**Lullmann et al., 1993**).

Chaque lobule est formé par un ensemble de cellules : hépatocytes, cellules de Kupffer, cellules sinusoidales et les cellules stellaires (**Malarkey et al., 2005**).

2.2. Histologie du foie

2.2. 1. Hépatocytes

Les hépatocytes sont des cellules épithéliales qui ne sont pas organisées (**Castaing et Veilhan, 2008**), ne contiennent qu'un seul noyau, mais qui peut être diploïde, tétraploïde ou octaploïde. Quelques cellules peuvent en contenir deux (**Renate, 2008**).

Ils sont en contact avec les hépatocytes adjacents de la même travée par leurs membranes latérales, avec l'espace de Disse par leur membrane sinusoïdale (Fig17) (**Malarkey et al., 2005**).

Ce type des cellules sont très riches en organites intracellulaires tels l'appareil de golgi, les réticulums endoplasmiques lisses et granulaires, les mitochondries et contiennent d'abondants grains de glycogène (**Richard, 2011**).

2.2. 2. Cellules sinusoïdales endothéliales

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu (fig17) (**Castaing et Veilhan., 2008**). Ils ont une structure lâche ce qui favorise les échanges entre le sang et les hépatocytes, permettant ainsi une meilleure oxygénation des hépatocytes et une élimination plus efficace des xénobiotiques (**Dooley et al., 2011**).

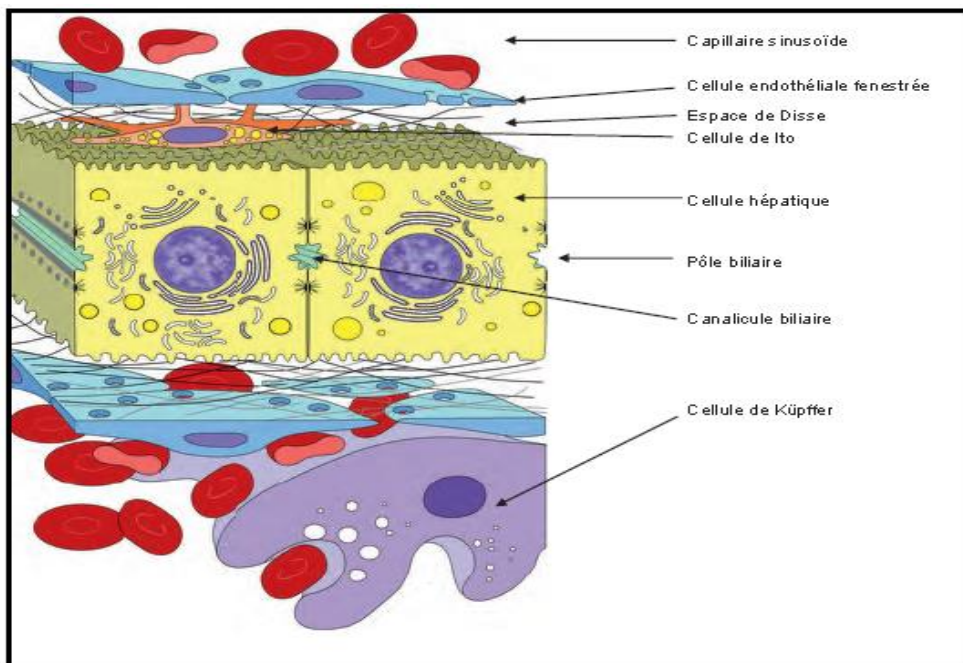


Figure 17 : Schéma des différents types de cellules du foie (**Tachdjian et al., 2016**).

2.2. 3. Cellules stellaires

Les cellules stellaires ou Ito se situent dans l'espace péri-sinusoïdal entre la surface baso-latérale des hépatocytes et le côté anti-luminal des cellules endothéliales sinusoïdales (fig 17) **(LeCluyse et al., 2012)**.

Elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que le stockage des graisses, et la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extra-cellulaire **(Friedman, 2008)**.

2.2. 4. Cellules de Küpffer

Les cellules de Küpffer sont des macrophages hautement mobiles localisées à l'intérieur de la micro-vascularisation sinusoïdale (fig 17) **(Dooley et al., 2011)**, elles sont en particulier impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine **(Castaing et Veilhan, 2008)**.

2.3. Fonctions du foie

2.3. 1. Le métabolisme des nutriments

A- Les glucides :

Le maintien d'une glycémie équilibrée est l'un des fonctions les plus importantes du foie **(Gerich, 1993)**. Les glucides rentrent dans le foie par la veine porte suite à leur absorption intestinale. Ils traversent par la suite la membrane sinusoïdale **(Francis et al., 2003, Bechmann et al., 2012)**.

Dans les périodes inter prandiaux, les hépatocytes produisent du glucose par glycogénolyse et néoglucogenèse **(Cahil, 1970 ; Boudon et al., 2001)**.

Dans le cas d'hyperglycémie, les glucides vont subir une glycogénogenèse ou une glycolyse **(Francis et al., 2003 ; Bechmann et al., 2012)**.

B- Les protéines :

Le foie est le seul organe possédant tous les enzymes impliqués dans l'uréogénèse **(Boudon et al., 2001)**. Il est très actif dans la synthèse protéique (protéine de structure, protéine à destination plasmatique) **(Leverve et Cano, 1998)**.

C- Les lipides :

Le foie assure la régulation de métabolisme lipidique par la production des triglycérides, la synthèse de cholestérol ainsi que la formation des lipoprotéines (VLDL et HDL) **(Francis et al., 2003 ; Bechmann et al., 2012)**.

2.3. 2. Métabolisation des xénobiotiques

Une fois les xénobiotiques absorbés par l'organisme, il va se produire des mécanismes de détoxification qui vont potentiellement aboutir à leur excrétion.

Plusieurs transformations biochimiques sont mises en jeu au niveau hépatique pour la formation des produits plus hydrophiles (polaires), faciles à éliminer par les reins à partir des substances lipophiles (**Marchall et Bangert, 2004**).

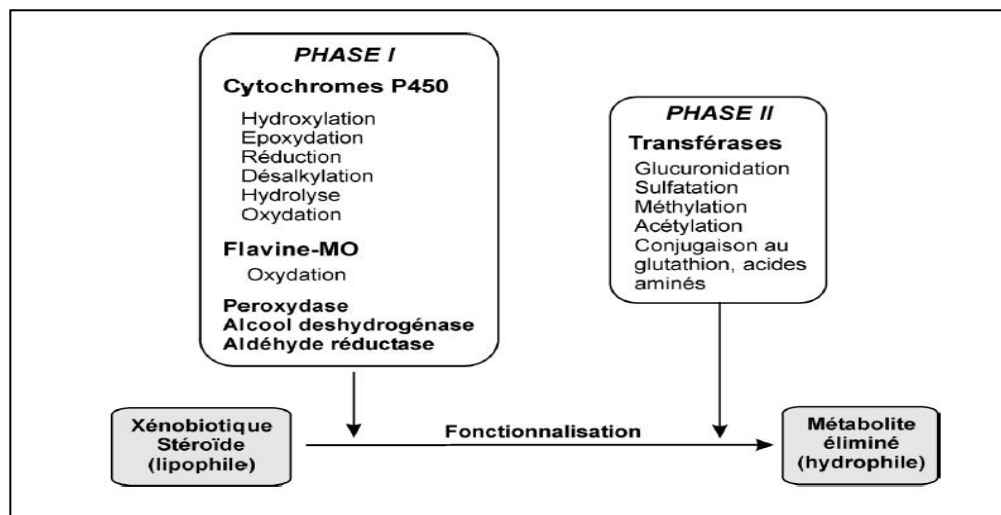


Figure 18 : Etapes du métabolisme des xénobiotiques (**Tolson et Wang, 2010**).

Ce processus passe par trois étapes (Fig 18), après chacune l'hydrophilie de la substance augmente. La première phase est caractérisée par l'addition d'un groupement amine, carboxyle ou hydroxyle à une substance lipophile pour devenir hydrophile. Dans la deuxième phase, la substance va être conjuguée à des produits dérivés du foie (Acide glucuronique, acide aminé...) (**Custadio et al., 2008**). La troisième phase consiste à pomper les produits inchangés ou des métabolites dans le sang ou dans la bile pour les éliminer hors de la cellule (**Chouchana, 2015**).

Les enzymes de biotransformation impliquées dans ce processus sont classées en deux catégories : les enzymes de phase I (les cytochromes p450) et les enzymes de phase II, dites transférases. La phase III est caractérisée par l'activation des transporteurs membranaires pour l'élimination des produits des deux premières phases (**Rouas, 2010**). Par contre, la toxification est le processus par lequel les substances sont métabolisées en produits toxiques ou la production des substances plus toxiques que la substance initiale (**Manahan, 2003**).

2.4. Evaluation d'une hépatotoxicité

Il existe plusieurs outils pour évaluer l'état du foie dans les cas d'un risque d'une hépatotoxicité : des tests biochimiques (enzymatiques et protéines plasmatiques) et histologique (**Rajender et Faust, 2006**).

Parmi les dosages des enzymes utilisés pour évaluer une hépatotoxicité :

- Le dosage de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) : les résultats de dosage de ce marqueur doit être confirmé par d'autres analyses (**Rumack et Matthew, 1975**).

- Le dosage de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT) : c'est plus précis que le dosage des ASAT pour déduire une pathologie hépatique (**Daly et al., 2004**).

- Le dosage de la Phosphatase Alcaline (PAL) : elle augmente son activité dans les pathologies hépatiques en général (**Lüllmann et al., 1998**).

- Le dosage de la γ -Glutamyl Transférase (γ -GT) : l'élévation de l'activité de γ -GT est lié spécifiquement avec le syndrome de cholestase primaire (**Marchall et Bangert, 2004**).

3. le testicule

3.1. Anatomie du testicule

Au nombre de deux, le testicule est une glande génitale mâle principale. Il a une forme ovoïde aplatie transversalement dont le grand axe est oblique en bas et en arrière (Fig 19). Les gonades mâles sont situés en annexe de la verge, à l'extérieur de la cavité pelvienne dans une poche entourée d'une peau plissée appelée "scrotum". Ils sont directement entourés d'un tissu conjonctif solide et protecteur appelé "albuginée" (Fig 19) (Soler *et al.*, 1994).

Les testicules ont une double fonction : endocrine correspondant à la synthèse et la sécrétion d'hormones principalement la testostérone et exocrine en rapport avec la production des SPZ (Muller et Clos, 1997).

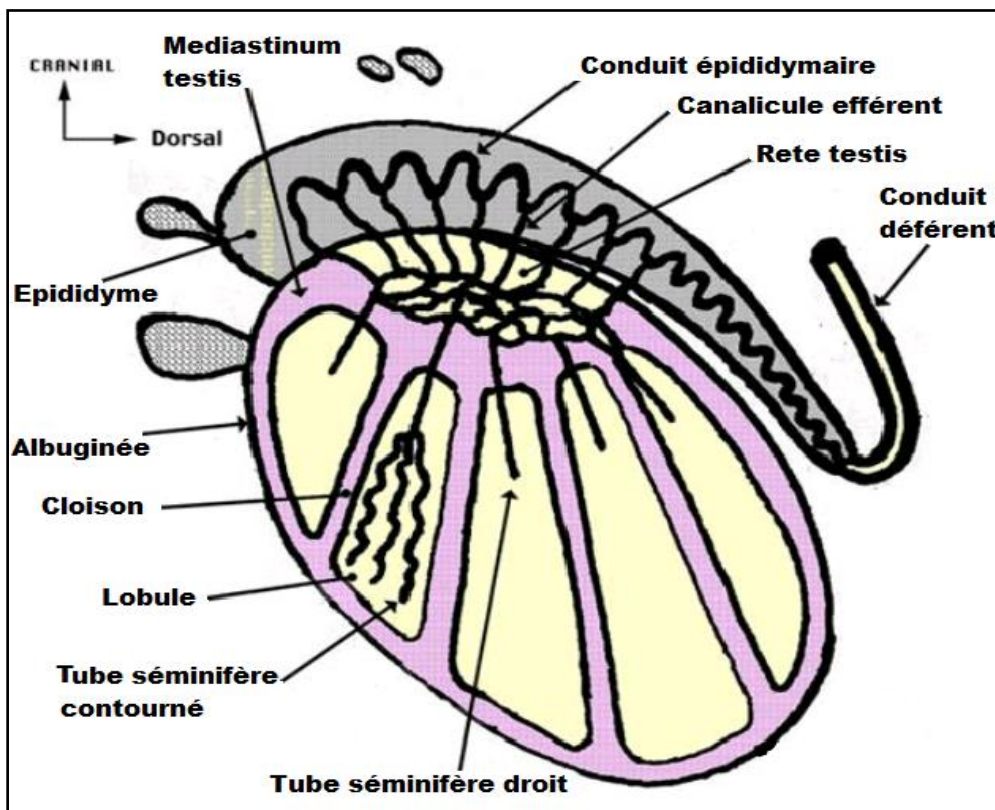


Figure 19 : Structure du testicule (Zrarqi, 2012).

3.2. Histologie du testicule

3.2.1. Les enveloppes testiculaires protègent et soutiennent le testicule

A- Les enveloppes testiculaires superficielles

Le scrotum : est une peau mince, dépourvue de tissu adipeux et légèrement mobile et le fascia spermatique externe est une tunique la plus superficielle qui dérive du muscle oblique externe (Fig20) (Renate, 2008).

B- Les enveloppes testiculaires profondes

- Le muscle crémaster: formé de bandes de tissu musculaire squelettique qui prennent naissance dans le muscle oblique interne de l'abdomen, Son rôle est la suspension du testicule (Fig 20) (Marieb, 2005 ; Dufour, 2016).

- le fascia spermatique interne : tunique la plus profonde qui forme un sac entourant la tunique vaginale (Fig 20) (Zrarqi, 2012).

- la tunique vaginale : présente le feuillet pariétal qui enveloppe le testicule et le feuillet viscéral revêt le bord inférieur du testicule (Fig 20) (Ajrari, 2011).

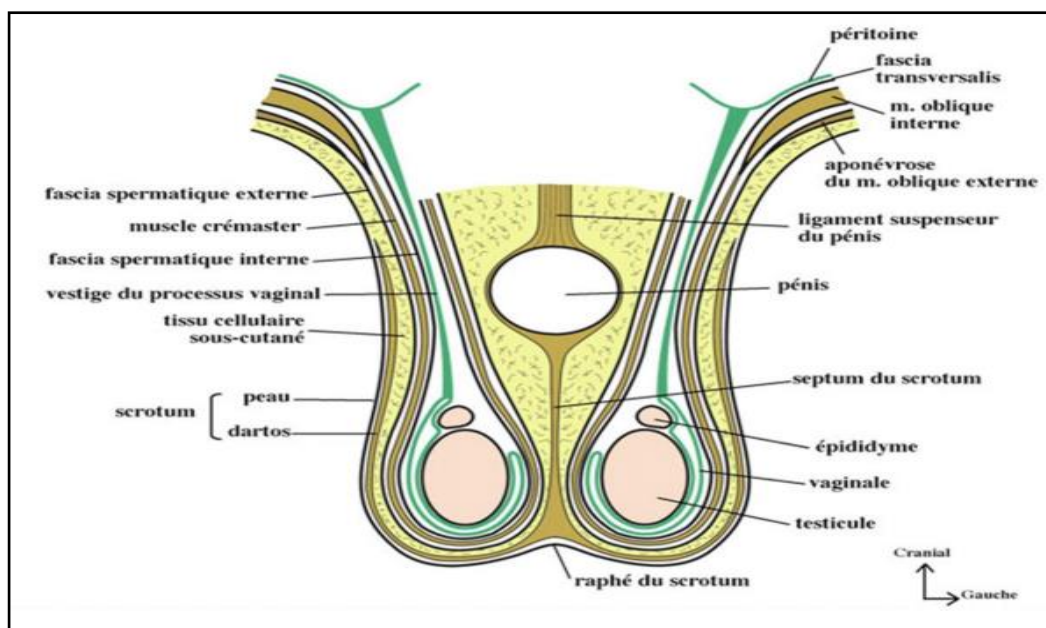


Figure 20: schéma montre une coupe frontale des enveloppes testiculaires (Maataoui, 2010).

3.2.2. Les tubes séminifères : mesurent 2 à 3 mètres de long. Chaque tube est d'abord composé d'une partie contournée, puis se termine par une partie rectiligne (tube droit).

L'ensemble des tubes droits s'anastomosent et viennent s'aboucher dans le rete testis qui est ensuite drainé par des canaux en communication avec la tête de l'épididyme. La paroi de chaque tube est constituée par l'épithélium séminifère, où sont associées les cellules

somatiques de Sertoli et les cellules de la lignée germinale, reposant sur une enveloppe péritubulaire ou lamina propria (Fig 21) (**Mruk et Cheng, 2004**).

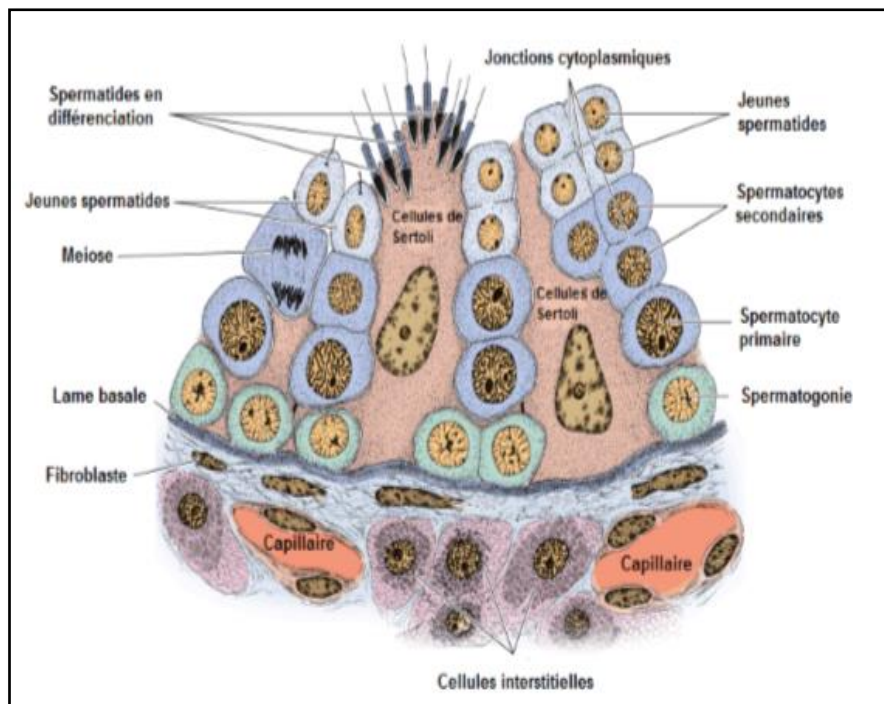


Figure 21 : Détail d'une portion de tube séminifère (**Junquera et Carneiro, 2007**).

- L'enveloppe péritubulaire : (lamina propria) est composée d'une lame basale et de trois ou quatre couches concentriques de cellules péritubulaires séparées par le collagène (**Holestein et al., 2003**).

- Les cellules de Sertoli : sont des cellules pyramidales qui s'étendent sur toute la hauteur de l'épithélium séminifère. Le corps cellulaire repose sur la lame basale de la gaine péritubulaire. Ses faces latérales sont en contact étroit avec les cellules de Sertoli adjacentes et les cellules germinales aux divers stades de la spermatogénèse. Chaque cellule est connectée aux cellules adjacentes par des jonctions serrées disposées au pôle basal limitant deux compartiments : un compartiment basal périphérique qui contient les spermatogonies et les spermatocytes I et un compartiment central ou adjacent à la lumière qui contient les spermatocytes II et les spermatides. D'autres types de jonctions relient les cellules de Sertoli entre elles et avec les cellules germinales (**Thibault, 2001**).

- L'espace interstitiel : entre les tubes séminifères et les cloisons de tissu conjonctif dense est comblé par du tissu conjonctif lâche qui contient les cellules de Leydig (**Thibault, 2001**). Les cellules de Leydig apparaissent comme des cellules polyédriques de 10 à 15 μm de diamètre

groupées autour des capillaires sanguins et entourées par une lame basale discontinue (Haider, 2007).

3.2.3. Les voies spermatiques intra-testiculaires

Ce sont les tubes droits et le rete testis. Les tubes droits sont des conduits de 1mm de long, tapissés histologiquement d'un épithélium simple cubique ou aplati. Le rete testis appelé aussi réseau de Haller constitue davantage des lacunes que des canaux creusés dans le corps d'Highmore. Il est recouvert d'un épithélium cubique simple (Fig 22) (Ounis, 2014).

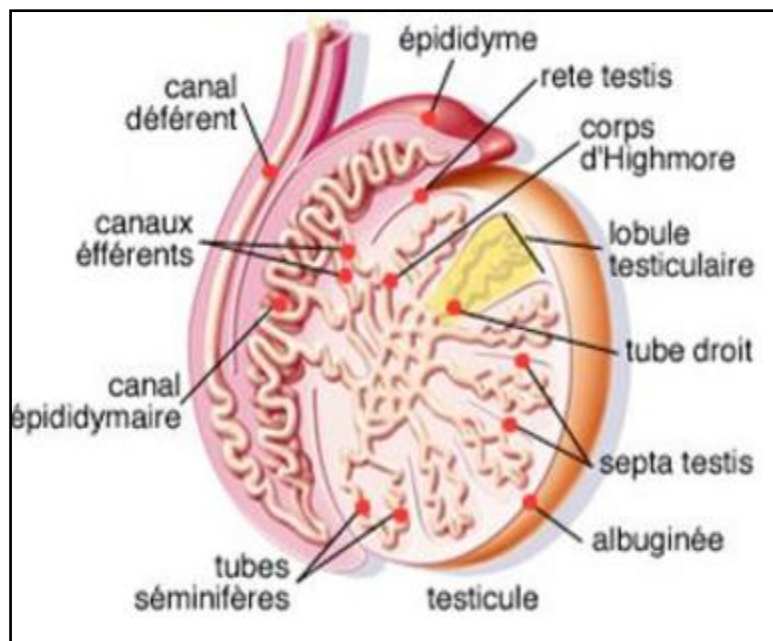


Figure 22 : Structures intra-testiculaires (Muller et Clos, 1997).

3.3. Les fonctions du testicule

3.3.1. Cellules de Sertoli :

-Rôle sécrétoire

Les cellules de Sertoli ont une activité de sécrétion importante notamment pour le soutien et la maturation des cellules germinales (Murk et Cheng, 2004 ; Petersen et Soder, 2006) :

- a- Androgen Binding Protein (ABP) : transport des androgènes.
- b- Inhibine : agent de régulation paracrine.
- c- Des facteurs de croissance (ex: TGF- α , FGF).
- d- Lamine, collagènes... : composants de la matrice extra cellulaire.
- e- Cathepsines D, L et S : des protéases.

- f- Cystatin C et $\alpha 2$ Macroglobuline : des anti-protéases.
- g- la sécrétion du fluide testiculaire : un liquide albumineux ambré dans lequel baignent les spermatozoïdes, composé de solutés, d'eau, et d'éléments nutritifs (**Thibault, 2001**).

-Rôle structurale

Elles constituent une barrière physique (barrière hémotesticulaire) séparant un compartiment basal contenant les capillaires sanguins et les cellules de Leydig et un compartiment apical (**Setchell, 2008**).

Le principal effet de cette barrière est d'empêcher la reconnaissance de sites antigéniques exprimés sur les éléments de la lignée germinale par les cellules du système immunitaire. Toute rupture importante de cette barrière, post infectieuse, post biopsique, est à l'origine d'un processus d'auto-immunisation pouvant évoluer dans les cas sévères vers une azoospermie (**Johnson et al., 2008**).

-Rôle dans la progression des cellules germinales

Le cytosquelette des cellules de Sertoli a une action mécanique en association avec des protéines contractiles qui permet aux cellules germinales de migrer au même temps que leur maturation, en direction de la lumière du tube séminifère (**Lakhdari, 2013**).

-Rôle dans la régulation de la spermatogenèse

La testostérone est convertie en dihydrotestostérone (forme active) dans les cellules de Sertoli. Elle va se fixer sur des récepteurs spécifiques des cellules de Sertoli. Cette fixation active ces dernières qui vont alors synthétiser et sécréter l'ensemble des molécules nécessaires à la nutrition et à la maturation des cellules germinales. Il y a donc activation de la spermatogenèse par la dihydrotestostérone (**Thibault, 2001**).

3.3.2. Cellules de Leydig :

Ce type des cellules fabrique 95% de testostérone à partir du cholestérol. La testostérone a un rôle de maintien et de développement de l'appareil génital male, elle participe aussi dans le phénomène de la spermatogenèse et l'apparition des caractères sexuels secondaires (**Baronne, 2001 ; Moreau, 2017**).

La cellule de Leydig synthétise aussi des substances intermédiaires de testostérone (**Lakhdari, 2013**), des cytokines, qui stimulent la contraction des tubes séminifères (**Johnson et Everitt, 2002**) et produisent de nombreux peptides et facteurs de croissance qui participent à la régulation paracrine des fonctions testiculaires (**Wosnitzer et al., 2013**).

Spermatogenèse :

La spermatogenèse est le processus par lequel les cellules germinales se différencient afin de donner les SPZ. Elle se déroule au niveau des tubes séminifères, ses différentes étapes sont retrouvées sur toute la hauteur des cellules épithéliales, d'une façon centripète (**Bellve et al., 1977 ; Moreau, 2017**).

Elle passe par trois phases (**Lie et al., 2009**) :

La phase proliférative : elle repose sur la mitose des cellules germinales souches (les spermatogonies). Pendant la vie embryonnaire, les spermatogonies se multiplient énormément de fois et coloniser les tubes séminifères des testicules pour donner des spermatocytes primaires.

La phase méiotique : par méiose les spermatocytes I ($2n$ chromosomes, 2 chromatides) donnent des spermatocytes II ($1n$ chromosomes, 2 chromatides). Ces spermatocytes II subissent la seconde division méiotique (méiose II) ou division équationnelle où les chromatides sœurs se répartissent entre les deux cellules filles pour donner les spermatides rondes (n chromosomes, 1 chromatide).

La spermiogenèse : c'est la dernière phase où les spermatides se différencient en SPZ.

Matériel et méthodes

Matériel

1- Matériel biologique

L'expérimentation a été effectuée sur des rats males adultes de souche Wistar provenant Ayant un poids initial 180-200 g de l'institut Pasteur d'Alger-Algérie. Les rats sont maintenus dans des conditions adéquates de température contrôlée à 23 ± 2 C°, un cycle lumineux de 12h D/L, nourris par un régime alimentaire standard pour rongeurs et de l'eau de robinet qu'ont été fournie aux rats à volonté.

Une durée de deux semaines d'adaptation est appliquée avant le début de l'expérimentation.

2- Matériel non biologique

Deux produits de la chimiothérapie ont été utilisés :

La doxorubicine (DXO) : Adryamycine ou Adriblastine.

Le cisplatine (CP) : cis diamminedichloroplatinum (II).

Méthodes

1- Répartition des lots

Les rats sont répartis en trois lots de 6 rats chacun:

Lot 1 : lot témoin (CT)

Lot 2 : lot traité à la doxorubicine (DXO), chaque rat a reçu la dose de 3 mg/kg de poids corporel de la DXO par voie intra péritonéal, une fois par semaine pendant cinq semaines **(Patil et Balaraman, 2009)**.

Lot 3 : lot traité au cisplatine (CP), chaque rat a reçu la dose de 5 mg/kg de poids corporel du cisplatine par voie intra péritonéal, une fois par semaine pendant cinq semaines **(Oz et al., 2015)**.

2- Sacrifice des animaux et prélèvement des organes

A la fin de la période de l'expérimentation (5 semaines), les rats ont été maintenus à jeun depuis la veille en vue de leur sacrifice au lendemain sous anesthésie légère par l'éther Diéthylique par voie intra péritonéal.

Matériel et méthodes

Les organes (foie, rein, testicules et épидидyme) sont soigneusement prélevés, rincés avec de l'eau physiologique et déshumidifiés pour entamer la préparation des coupes histologiques.

3- Etude histologique

a- Fixation des organes

Les organes prélevés ont été mis dans des boites contenant du formole à 10% comme un liquide fixateur pendant 48 heures. la fixation a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant.

Après fixation, les organes ont été mis dans l'alcool 70° jusqu' à le jour de l'inclusion.

b- L'inclusion

Les organes fixés ont été coupés en petits fragments et déposés dans des cassettes en plastiques plongés dans le formole à 10%, puis soumis aux étapes suivantes :

- **Déshydratation** : les cassettes ont été passées dans des bains d'alcool de degré croissant (70°-75°-90°-100°) pour éliminer l'eau contenant dans les tissus.
- **Clarification** (éclaircissement) : l'alcool a été ensuite remplacé par le xylène (un solvant miscible à la paraffine), par le passage dans deux bains de xylène pour rendre les tissus plus clairs.
- **L'inclusion en paraffine** : cette étape permet l'élimination du xylène et l'imprégnation des tissus par la paraffine, qui va donner aux tissus la résistance nécessaire à la réalisation des coupes au microtome.

Pour que les blocs de paraffine être prêts, il faut qu'ils soient bien refroidir.

c- Réalisation des coupes et préparation des lames

Les blocs obtenus sont coupés au microtome à une épaisseur de 3 micromètre. Les rubans des coupes contenant les tissus sont étalés sur la surface d'un bain marie, puis récupérés sur des lames. Les lames sont séchées et déparaffinées dans une étuve à 37 C°.



Figure 23 : microtomie

Matériel et méthodes

Le déparaffinage final des lames se fait par deux passages dans des bains de xylène (5 minute/chacun).

Cette étape est nécessaire pour la coloration.



Figure 24 : Déparaffinage des lames dans un bain de xylène.

Les tissus vont subir par la suite une réhydratation pour qu'elles soient prêtes à la coloration, on passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°- 90°- 75°- 70°), puis dans l'eau distillée pendant 10 minutes.

d- La coloration

Le but de la coloration est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires. La coloration procédée est la coloration d'Hématoxyline-Eosine. L'Hématoxyline colore les noyaux en violet et l'éosine colore le cytoplasme en rose.



Figure 25: Les colorants Hématoxyline-Eosine.

Matériel et méthodes

Elle consiste à faire passer les lames dans :

- Un bain d'hématoxyline pendant 5 à 10 min (coloration des noyaux).
- Un bain d'eau courante pour l'élimination de l'excès du colorant pendant 5 min.
- Un bain d'Eosine pendant 5 à 10 min (coloration de cytoplasme).
- Un lavage à l'eau courante pour éliminer l'excès des colorants.

Les lames colorées sont séchées sur une plaque chauffante.

e- Montages

Il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant une goutte de Leukite pour bien fixer les lamelles.

A la fin, il faut bien nettoyer les lames par le xylène pour une observation claire et nette.

f- L'observation microscopique

L'observation et l'investigation des coupes histologiques ont été réalisées sous microscope optique (OPTIKA B-350) à différents grossissements (G X 10 et G X 40).

Les photos sont prises par OPTIKAM (microscopy digital USB camera), à l'aide d'un logiciel ; TS View version 6. 2. 4. 5.

L'étude morphométrique a été effectuée par le logiciel Axio vision 40.

Résultats
Et
Discussion

Résultats

1. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du rein

L'observation microscopique des coupes histologiques du rein chez les rats témoins montre un parenchyme rénal normal, des glomérules entourés par la capsule de Bowman et des tubules rénaux proximaux et distaux bien définis.

Chez les rats traités par la DXO, nous avons remarqué une dégénérescence de l'épithélium tubulaire. Par contre chez les rats traités par le CP, nous avons observé une dégénérescence de l'épithélium tubulaire, vacuolisation de tissu rénale et l'élargissement des lumières tubulaires.

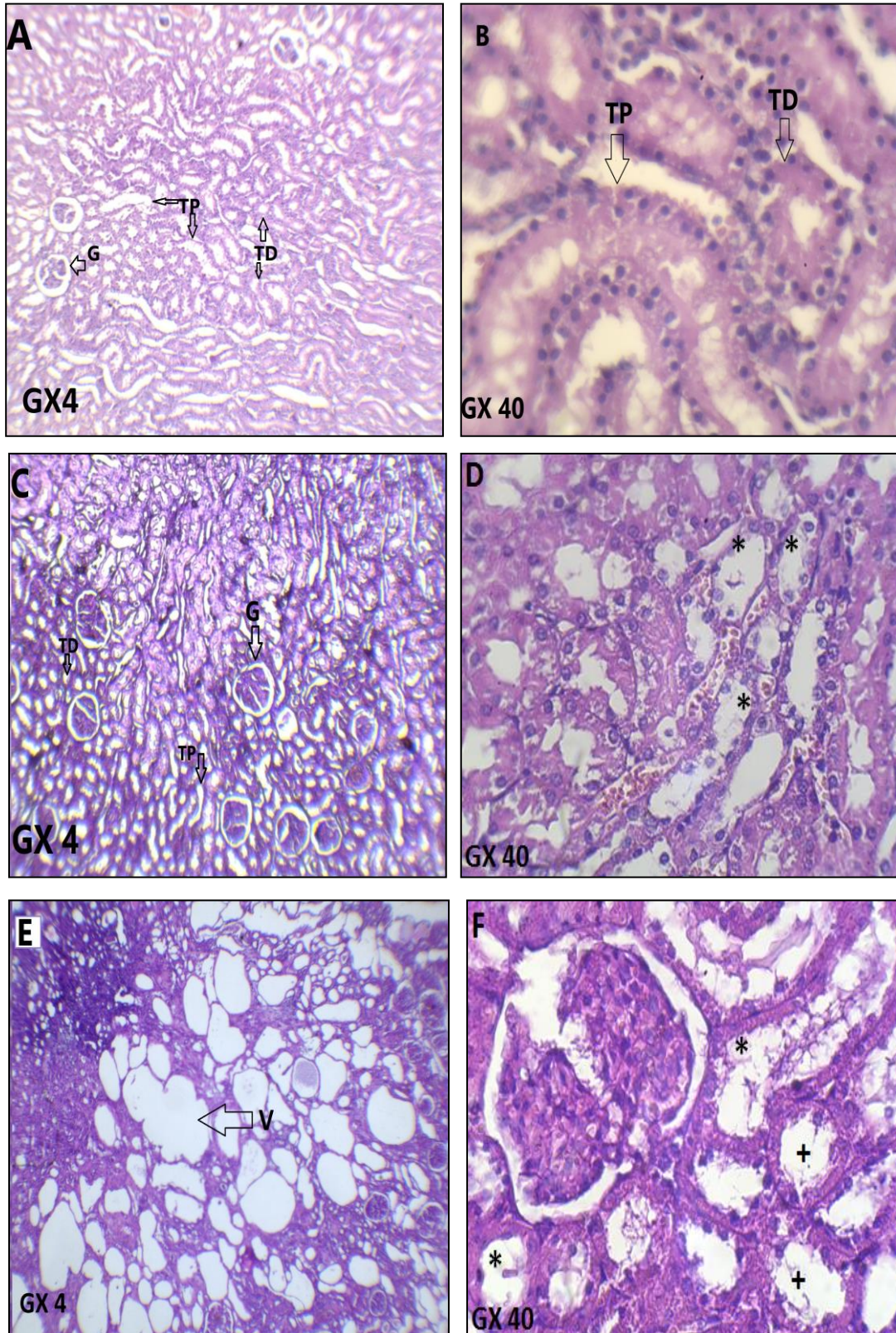


Figure 26 : Photomicrographie des coupes histologiques au niveau du rein chez les rats témoins au 4G et G40 (A, B), (C, D) traités par la DXO et traités par le CP (E, F) ; + : élargissement des lumières tubulaires, * : dégénérescence de l'épithélium tubulaire, V : vacuolisation, TD : tube distale, TP : tube proximale, G : glomérule.

2. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du foie

Chez les rats témoins, l'architecture hépatique est normale, elle présente des lobules hépatiques normaux formés d'un ensemble des hépatocytes, cellules de Kupffer et cellules sinusoidales, chaque lobule est centré par une veine centrolobulaire.

Chez les rats traités, l'administration de la DXO provoque une dégénérescence des hépatocytes et une diminution de contour des hépatocytes lors l'étude morphométrique. Cependant, le groupe traité par le CP présent une dilatation sinusoidale et des veines centrolobulaires.

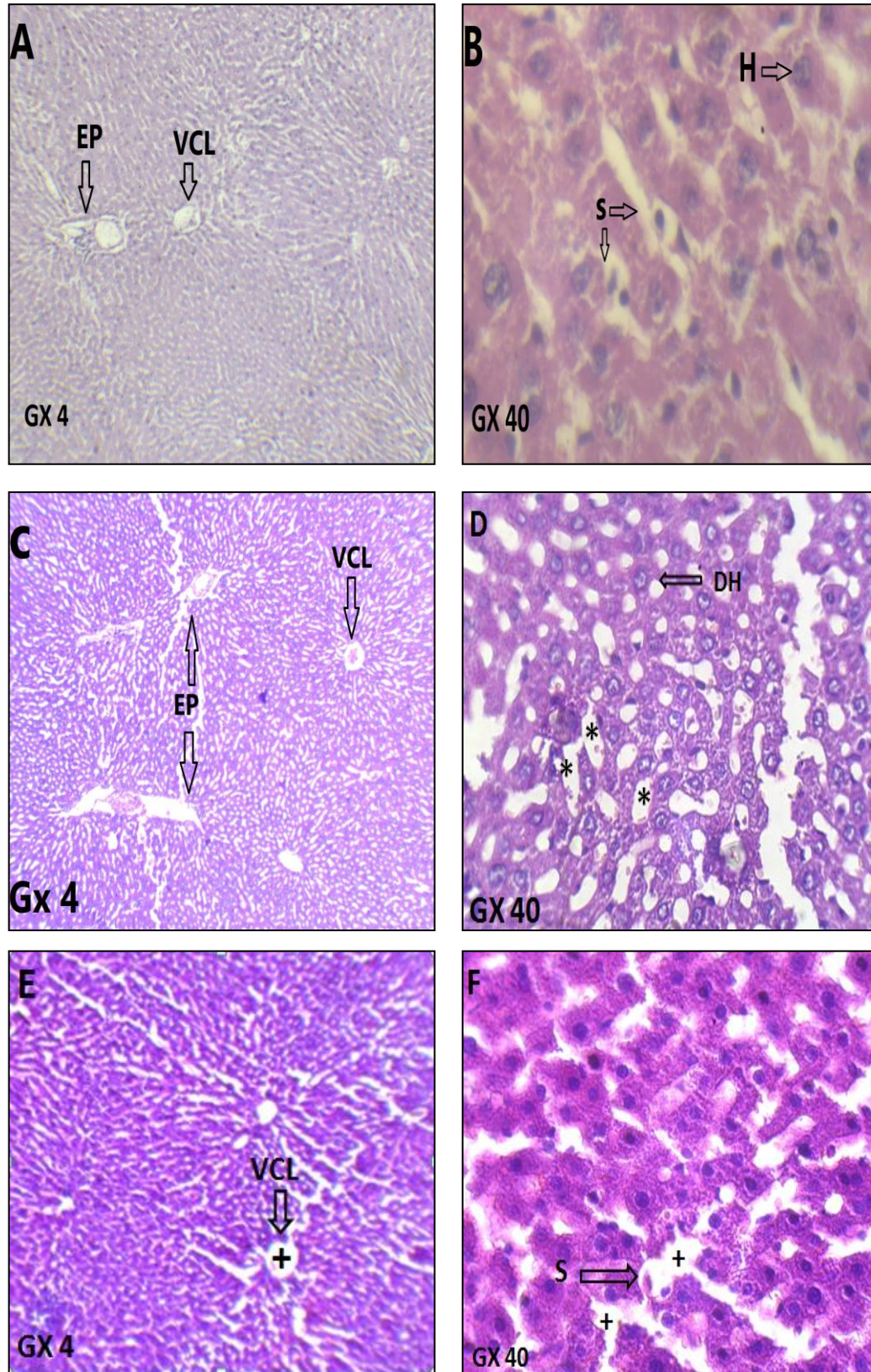


Figure 27 : Photomicrographie des coupes histologiques au niveau du foie chez les rats témoins (A, C), traités par le CP (B, E) et (D) ; VCL : veine centro-lobulaire, EP : espace porte, + : dilatation, DH : diminution de contour des hépatocytes, * : dégénérescence des cellules hépatiques, S : sinusöide, H : hépatocyte.

3. Effet de la DXO et du CP sur l'histologie du testicule

Les coupes histologiques des testicules chez les rats témoins montrent une structure histologique normale, présente un ensemble des tubes séminifères dans un tissu conjonctif où se trouvent les cellules de Leydig. Chacun d'entre eux est formé d'un épithélium séminal bien organisé, constitue de cellules de la lignée germinale à plusieurs stades de développement avec une lumière remplie par les SPZ.

Chez les rats traités par la DXO, le testicule montre une structure désorganisée, une atrophie des tubes séminifères et dissociation des cellules germinales.

Chez les rats traités par le CP, une augmentation de diamètre de la lumière des tubes séminifères accompagnée par une diminution du nombre ou l'absence des SPZ dans certains tubes ont été notées. De même, une diminution du nombre des cellules de leydig au niveau de l'espace interstitiel a été observée.

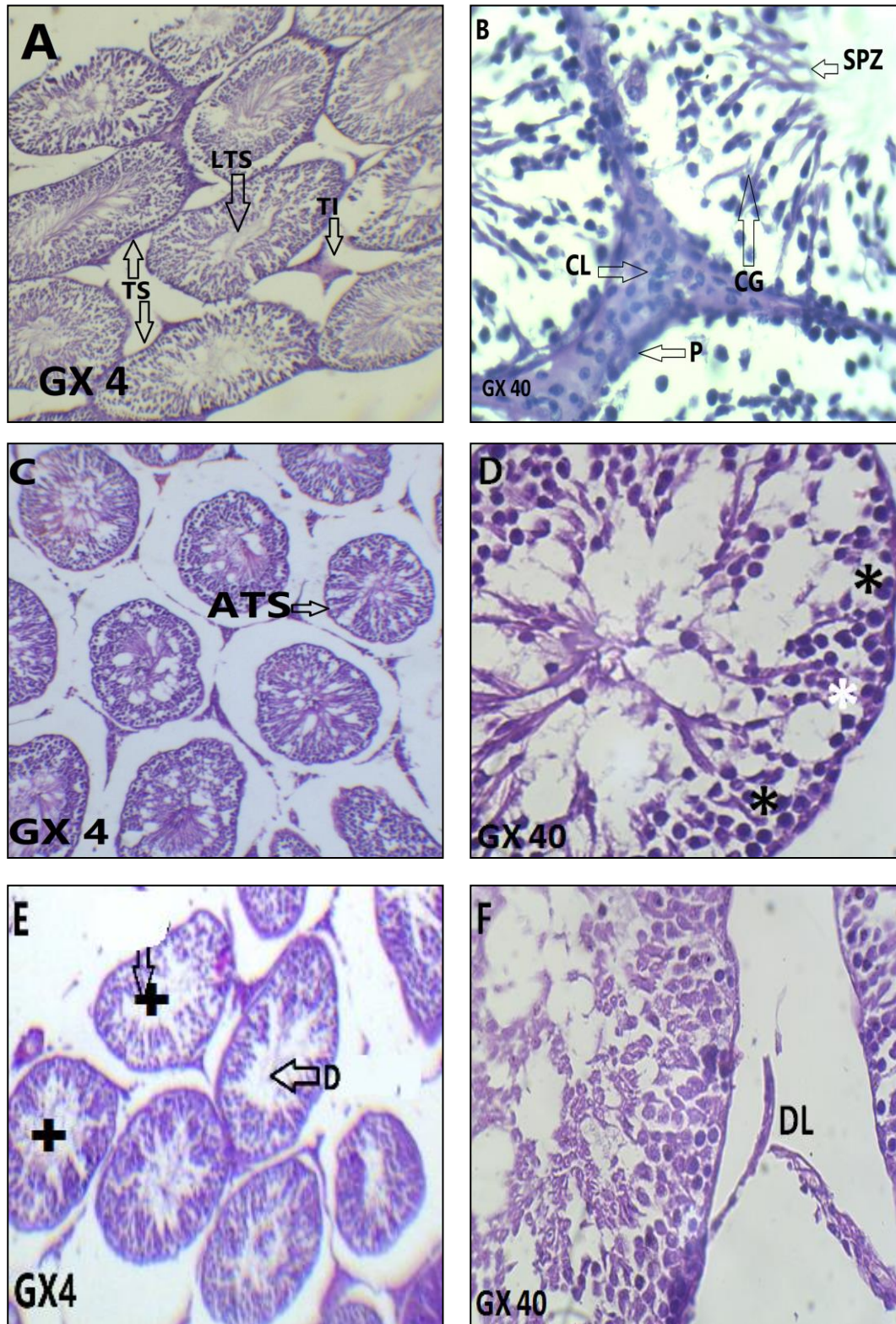


Figure 28 :Photomicrographies des coupes histologiques au niveau du de testicule chez les rats témoins (A, C, E) et traités par le cisplatine (B,D,H) et les rats traités par la DXO (F, G) ; SPZ : spermatozoïde, CG : cellule germinale, CL : cellule de Leydig, P : paroi, LTS : lumière de tube séminifère, TI : tissu interstitiel, TS : tube séminifère, ATS : atrophie des tubes séminifères, D: diminution de nombre des SPZ, * : dissociation des cellules germinales, + : élargissement de la lumière des tubes séminifères, DL : diminution de nombre des cellules de Leydig.

Discussion

Dans notre étude nous avons testé l'effet indésirable de deux molécules de la chimiothérapie couramment utilisées dans le traitement de certains cancers à savoir la doxorubicine (DXO) et le cisplatine (CP) sur l'histopathologie de quelques organes vitaux (rein, foie) et reproducteur (testicule).

1. Effets de la DOX et du CP sur la structure histologique du rein

Le rein est un organe vital qui assure plusieurs fonctions indispensables à la survie de l'organisme notamment l'équilibre hydrominéral, l'épuration du milieu intérieur, l'élimination des urines, la sécrétion d'hormones et métabolisme de substances chimiques. Ce dernier est considéré comme la cible et l'organe le plus vulnérable de nombreuses classes des médicaments, et des agents chimio-thérapeutiques (**Cittanova-Pansard et Jacob, 2007**).

Nos résultats montrent que l'administration de 3mg/kg de la DXO a provoqué des effets néphrotoxiques caractérisés par une dégénérescence tubulaires, ces résultats sont similaires à ceux rapportés par **Monassier (2012)** où il a remarqué un dysfonctionnement tubulaire proximal et une nécrose au niveau de l'épithélium tubulaire, l'origine de cette nécrose peut être due à l'activation de la protéine PARP- 1 réparatrice de l'ADN qui initie le processus de nécrose cellulaire (**Feoktistova, Leverkus, 2015**). Son activation excessive est à l'origine d'une déplétion cellulaire en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) qui conduit à la perturbation de la production d'énergie et diminution d'ATP cellulaire (**Ying, Padanilam, 2016**), ou elle peut être par la synthèse de ROS et la perturbation de l'homéostasie calcique, ce changement perturbe la production d'énergie mitochondriale et diminue l'ATP cellulaire (**Wallace, 2007**).

L'administration de la DXO induit des dommages glomérulaires, une augmentation de la perméabilité d'une matrice mésangienne, une vacuolisation au niveau de cytoplasme des cellules endothéliales et une présence des œdèmes, elle provoque aussi une augmentation des NOS dans les cellules interstitielles, les cellules endothéliales et macula densa (**Sule et al., 2011 ; Ibrahim et al., 2020**).

L'administration de 5 mg/kg du CP provoque une dégénérescence de l'épithélium tubulaire ainsi qu'un élargissement des lumières tubulaires. Les mêmes résultats ont été trouvés par **Topcu-Tarlacalisir et al. (2016)**, où ils ont observé une nécrose des cellules tubulaires, une atrophie qui se définit par une modification des structures tubulaires au niveau du cortex (**Solez et al., 1993**), une dilatation luminale et une infiltration de cellules inflammatoires, chez les rats traités. Nous avons aussi remarqué une vacuolisation du tissu

rénale, **Perše et VeleriT-Haler (2018)**, ont affirmé cette néphrotoxicité induite par l'application d'une seule dose ou des doses répétées de cisplatine.

Le mécanisme moléculaire par lequel le CP induit la néphrotoxicité a été proposé dans la figure 29 par **Chirino et Pedraza-Chaverri (2009)**. Au niveau des la membranes basolatérale des cellules tubulaires proximales, il existe un transporteur membranaire OCT2 (Organic Cation Transporter 2), qui permet l'entrée et l'accumulation du CP dans les cellules tubulaires rénales, et par conséquent un déficit en glutathion qui favorise la formation accrue des ROS, le niveau élevé des ROS peut entraîner des altérations mitochondriales avec la libération de cytochrome c dans le cytosol et l'activation de la protéine p53 de la voie des caspases, ces deux processus sont à l'origine du déclenchement de l'apoptose cellulaire (**Chirino Et Pedraza-Chaverri, 2009**).

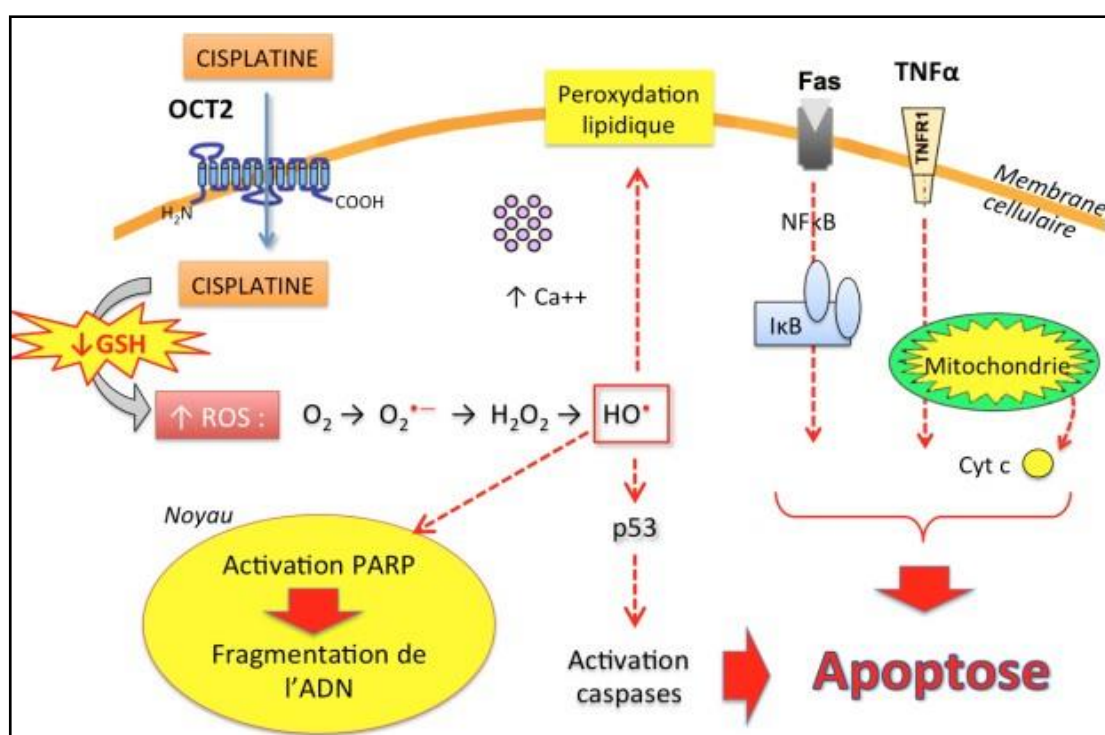


Figure 29 : Mécanismes moléculaires proposés de la néphrotoxicité du CP (**Chirino et Pedraza-Chaverri, 2009**).

2. Effets de la DOX et du CP sur la structure histologique du foie

Le foie est le siège principal de métabolisme des xénobiotiques, ce qui rend cet organe comme la cible le plus vulnérable pour ces molécules.

L'hépatotoxicité, suite à l'exposition à un produit chimique correspond à la destruction des hépatocytes qui peut se manifester principalement par une stéatose et nécrose hépatiques (**Pessayre et al., 1999 ; Navarro et Senior, 2006**).

Les résultats que nous avons obtenus après l'injection de la DXO montrent une diminution de contour et dégénérescence des hépatocytes, ce qui affirme l'hépatotoxicité de la DXO. Des autres études montrent des variations histopathologiques au niveau hépatique après l'administration de la DXO tel que la dissolution des cordons hépatiques, des hépatocytes nécrotiques, désintégration nucléaire, dégénérescences vacuolaires, mort cellulaire apoptotique, une fibrose périportale et la congestion (**Afsar *et al.*, 2020 ; Wali *et al.*, 2020**).

Cette hépatotoxicité peut être due au stress oxydatif généré par les métabolites de la DXO conduisant à un déséquilibre au niveau des enzymes antioxydants endogènes à travers l'augmentation de l'expression des gènes de SOD (superoxyde dismutase) et de GPx (glutathion peroxydase), ainsi que la diminution de la teneur en cytochrome P450 et l'augmentation des concentrations de MDA, NO et H₂O₂ dans le foie (**Kalender *et al.*, 2005; Song *et al.* 2019; Afsar *et al.*, 2020**). Cette perturbation dans le système antioxydants se manifeste par la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines ce qui conduit à une lésion tissulaire hépatique (**Chen *et al.*, 2016**).

L'interaction de la DXO avec la cardiolipine ou avec l'ADN mitochondrial change la structure de la mitochondrie par l'apparition des vacuoles qui conduit à l'inhibition de sa fonction (**Kalender *et al.*, 2005 ; Kebsa *et al.*, 2014**).

Le CP semble avoir des effets différents sur le tissu hépatique qui se traduisent par la désorganisation de l'architecture hépatique, la dilatation des veines centrales et des sinusoides hépatiques, et l'observation des cellules inflammatoires leucocytaires sur tout le tissu hépatique (**Abdelhafiz *et al.*, 2014**). Cela est en accordance avec nos résultats dans lesquelles on a observé une dilatation sinusoidale et des veines centro-lobulaires et une architecture hépatique désorganisée.

En 2004, **Caro et Cederbaum** ont montré que l'hépatotoxicité du cisplatine était exacerbée par une expression accrue de l'enzyme cytochrome P450-2E1. Les changements histopathologiques observés étaient la nécrose et la dégénérescence des hépatocytes avec l'infiltration de cellules inflammatoires autour de l'espace porte avec dilatation sinusoidale (**Cetin *et al.*, 2006 ; Kart *et al.*, 2010**).

3. Effets de la DOX et du CP sur la structure histologique du testicule

Concernant l'effet de la DOX et le CP sur le testicule, nos résultats confirment ceux rapportés dans les études antérieures. La DOX ou le CP peuvent induire l'apoptose des spermatogonies chez le rat pré-pubère traité (**Hou *et al.*, 2005; Lirdi *et al.*, 2008**). La

présence de cellules de Sertoli immatures dans une biopsie du testicule traitées par la DXO une fois adulte, suggérant une altération de leur maturation (**Bar-Shira Maymon *et al.*, 2004**). De même, dans une étude récente, les coupes de tissu testiculaire des rats traités par la DXO ont montré une dissociation des cellules germinales, arrêt de la spermatogenèse et une congestion sévère des vaisseaux sanguins dans le tissu interstitiel (**Eleiwa *et al.*, 2018**). Ces résultats sont en partie confirmés par nos résultats où on a observé une atrophie des tubes séminifères ainsi que la dissociation des cellules germinales dans les testicules des rats traités par la DOX.

La DXO joue un rôle inducteur de la voie extrinsèque, par la régulation de Fas (**Zhang *et al.*, 2009**). Elle est également à l'origine de l'activation du Nuclear Factor-kappa B (NF-κB) par la production de ROS, menant à la régulation positive de plusieurs gènes pro-apoptotiques tels que Fas ou p53 (**Wang *et al.*, 2002**).

Cette drogue peut initier l'apoptose par l'augmentation d'expression du gène p53 qui induit une régulation négative de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et une régulation positive de la protéine pro-apoptotique Bcl-2-associated X (Bax). Elle est donc à l'origine d'une altération du ratio Bcl-2/Bax (**Chen *et al.*, 2011**). Cette altération mène à la libération du cytochrome c, ce dernier forme alors un complexe de l'apoptosome avec l'apoptotic protease-activating factor-1 (Apaf-1) et la procaspase- 9, permettant l'activation de cette dernière en caspase-9, initiateur de l'apoptose. Une fois activée, celle-ci quitte le complexe de l'apoptosome et active les caspases effectrices 3 et 7 (**Meredith et Dass, 2016**).

Dans notre étude, la toxicité du CP au niveau de testicule se traduit par l'augmentation de diamètre de la lumière des tubes séminifères, la diminution du nombre ou l'absence des SPZ dans leurs lumières, la diminution du nombre de cellules de Leydig et une atrophie des tubes séminifères. Nos résultats sont semblables à ceux rapportés dans plusieurs travaux antérieurs à savoir :

Le CP induit une diminution du nombre et de la mobilité des SPZ avec une augmentation des dommages au niveau de l'ADN des SPZ (**Howell et Shalet, 2001**) et une diminution du nombre de cellule de leydig (**Amir et Hamza, 2006**). Une diminution du nombre de spermatogonies dans les biopsies testiculaires après traitement avec des agents alkylants (**Poganitsch-Korhonen *et al.*, 2017**). Une année plus tard, **Almeer et Abdel Moneim, (2018)** ont remarqué une atrophie testiculaire et une dégénérescence sévère de l'épithélium germinale dans les tubes séminifères avec la présence de nombreux corps résiduels de l'épithélium germinale dans leur lumière après l'injection du CP.

Résultats et discussion

L'ensemble de ces effets peut être expliqué par l'induction des facteurs pro-apoptotiques tels que NF- κ B, Fas, Bax, Cyt c, caspases et P53 sous un état de stress oxydant généré par les molécules étudiées. Dans les testicules, la P53 agit principalement comme un régulateur du cycle cellulaire et pendant la spermatogenèse la P53 induit l'arrêt du cycle cellulaire pour permettre le remaniement méiotique et pour corriger les dommages de l'ADN (**Rotter *et al.*, 1993**).

Le CP induit des dommages aux cellules germinales en inhibant les mécanismes de réparation de l'ADN par la voie P53 et l'activation des caspases (**Garcia *et al.*, 2015**). **Gach *et al.* (2015)** ont remarqué la présence intense des caspases-3 dans les groupes traités par le CP, ce qui incite une activité apoptotique au niveau testiculaire.

Conclusion

Conclusion

La DXO et CP sont considérés comme des médicaments anticancéreux les plus fréquemment utilisés car ils montrent une meilleure efficacité contre différents cancers. Cependant, ils présentent des effets secondaires délétères sur la structure histologique du foie, rein et testicule. Pour cette raison, le bilan biologique est un élément indispensable avant d'entreprendre ces drogues.

Nous conseillons une personne qui atteinte un problème hépatique d'éviter l'utilisation de la DXO car son métabolisme provoque des dégâts sur l'histologie du foie. En outre, le métabolisme du CP est rénal donc son utilisation est très dangereuse pour un patient qui souffre d'une maladie rénale.

Notre perspective est de suivre une alimentation riche en antioxydants comme la vitamine E car elle permet de réduire la toxicité des agents-anticancéreux.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. Abdelhafiz HA, El-kott AF, Elesh MR, (2014). Hepatoprotective Effect of Royal Jelly Against Cisplatin-Induced Biochemical, Oxidative Stress, Anti-Oxidants And Histopathological Abnormalities. *Advances in Life Science and Technology*. Vol 27. ISSN 2224-7181.
2. Abraham L, Kierszenbaum. (2006). *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur. 619.
3. Abraham S, Waterhouse D, Mayer L. (2005). The liposomal formulation of doxorubicin. *Methods in enzymology*.391 : p. 71-97.
4. Adams J. (2003) .The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treatment Reviews*. Vol. 29 Suppl 1, p39.
5. Afsar T, Razak S, Almajwal A, Al-Disi D, (2020). Doxorubicin-induced alterations in kidney functioning, oxidative stress, DNA damage, and renal tissue morphology; Improvement by *Acacia hydasypica* tannin-rich ethyl acetate fraction. *Saudi Journal of Biological Sciences* 27 ; 2251–2260
6. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA, (2003). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 79:829–43
7. Ajrari H. 2011. Le rhabdomyosarcome paratesticulaire chez l'enfant. P 20.
8. Alderden R, Hall M, Hambley T et al, (2006). The discovery and development of cisplatin. *Journal of chemical education*, vol. 83, n°5, p. 728-734.
9. Almeer RS, Abdel Moneim AE, (2018). Evaluation of the Protective Effect of Olive Leaf Extract on Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats.Hindawi. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Article ID 8487248, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8487248>.
10. Amir A, Hamza Aa, (2006). Effet de la roselle et du gingembre sur la toxicité reproductive induite par le cisplatine chez le rat. *Asiatique J Androl* 8 : 607-612.
11. Andrieu-Abadie N, Levade T, Laurent G, Hatem S, Mercadier J. (1999). La céramide à l'origine de la cardiotoxicité de la doxorubicine *Médecine/sciences*. p15.
12. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, Cinquegrana A, De PM, Serrano J, Pennucci MC, Soresi E, Crippa M, (1991).Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malign ant pleural mesothelioma. An Italian lung cancer task force (FONICAP) phases II study. *Cancer* 67,2984–2987.
13. Arnesano F, Natile G, (2009). Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA. *Coordination Chemistry Reviews* 253, 2070-2081.

Références bibliographiques

14. Ates s,Ahin A, Karahan I, Tur kG, Gur S, Yilmaz SC, eribas I AO, (2006). Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol*;21:42–47.
15. 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.
16. Azria D, Pointreau Y, Toledano A, Ozsahin M. (2010). Factors of lateradiosensitivity of normal tissues. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie*.
17. Baik MH, Friesner RA, Lippard SJ, (2003). Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *J Am Chem Soc*. 125(46): 14082-92.
18. 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.
19. Baronne R. (2001). Chapitre II: Appareil génital mâle. In: *Anatomie compare des mammifères domestiques*. Tome 4. *Splanchnographie II*. Vigot, 83-250.
20. Bar-Shira Maymon B, Yogev L, Marks A, Hauser R, Botchan A & Yavetz H. (2004) Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy.
21. Baud F et Garnier R. (2017). *Toxicologie clinique*, Lavoisier médecine sciences.
22. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A, (2012). The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*, 56, 952-564.
23. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D, (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell*, (77): 817–827.
24. Bellve, A.R., et al., (1977), Spermatogenic cells of the prepuberal mouse. Isolation and morphological characterization. *J Cell Biol*. 74(1): p. 68-85.
25. Bertolone KL, Landier W, Baggott C, Fochtman D, Foley GV et Patterson Kelly K. (2011) *Nursing Care of Children and Adolescents with Cancer and Blood Disorders*.
26. Binks SP, Dobrota M, (1990). Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine. *Biochem Pharmacol* 40, 1329-1336.
27. Bouabid M, Zatout S. (2015).L’activité biologique de l’extrait butanolique de la plante *Genista sp.* : Effet sur L’hépatotoxicité induite par la Doxorubicine.p40.

Références bibliographiques

28. Bouculat F, Chabrot P, Léger-Enreille A, Guibert P, Bargnoux PJ, Boyer L, Pezet D, Bommelaer G, Déchelotte P, Abergel A, Clermont-Ferrand, (2009). Pharmacocinétique du cisplatine : comparaison expérimentale de la voie intraartérielle hépatique et de la voie veineuse systémique chez le porc. *GASTROENTEROL CLIN BIOL*, 33.
29. Boudon C, Leverve X, Cosnes J, Piotrowski Mp, Erny P, Hasselman M. (2001). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer Sciences And Business Media. 957.
30. Bouzid K. (2018). Plus de 50000 nouveaux cas de cancer par an a partir de 2020. www.aps.dz/santé-technologie/75956.
31. Brozovic A, Ambriovic-Ristov A, Osmak,M, (2010). The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit. Rev.Toxicol.*40, 347–359.
32. Butterfield DA. (2004). Proteomics a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer disease brain. *Brain*, 1000:1-7
33. Cabral REL, Mendes TB, Vendramini V et Miraglia SM. (2018). Carnitine partially improves oxidative stress, acrosome integrity, and reproductive competence in doxorubicin-treated rats. *Andrology*. p236-246.
34. 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
35. Cahil GFJ. (1970). Starvation in man. *N Engl J Med*. 282: 668-675.
36. Cam Uyen M. (2010). *Adaptation de la posologie des anti-cancéreux à la fonction rénale*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Paris XI, Faculté de pharmacie ChantenayMalabry. P106.
37. Caro A, Cederbaum AI, (2004). Oxidative stress, Toxicology, and Pharmacology of CYP2E1. *Annual Review of Pharmacology*; 44(1): 27-42.
38. Castaing D, Veilhan L-A. (2008). *Anatomie du foie et des voies biliaires* Elsevier Masson SAS p 14.
39. Cetin R, Devrim E, Kilicoglu B, Avci A, Candir O, Durak I, (2006). Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues : possible protective roles of natural antioxidant foods. *J.Appl.Toxicol.*26,42–46.
40. Chabner BA et Roberts Jr TG (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*.

Références bibliographiques

41. Chen MB, Wu XY, Gu JH, Guo QT, Shen WX, Lu PH. (2011). Activation of AMP-Activated Protein Kinase Contributes to Doxorubicin-Induced Cell Death and Apoptosis in Cultured Myocardial H9c2 Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*. Vol. 60, p 321 et 322.
42. Chen X, Zhang Y, Zhu Z, Liu H, Guo H, Xiong C, Xie K, Zhang X, Su S, (2016). Protective effect of berberine on doxorubicin-induced acute hepatorenal toxicity in rats. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*. 13: 3953-3960.
43. Chirino Y.I., Pedraza-Chaverri J, (2009). Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatininduced nephrotoxicity *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 223–242
44. Chouchana L. (2015). Pharmacocénétique des enzymes de phase I et II. *Pharmacologie, Hopital Cochin, AP-HP. Paris Descartes. France*. 88.
45. Chvátlovà K, Brabec V, Kaspàrková J, (2007). Mechanism of the formation of DNA-protein cross-links by antitumor cisplatin. *Nucleic Acids Res*. 35(6): 1812-21
46. Cittanova-Pansard ML, Jacob L, (2007). Insuffisances rénales aiguës toxiques (dont la chimiothérapie). *L'insuffisance rénale aiguë*. Springer. Paris. Springer : 177-196.
47. Conklin KA. (2000). Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutr Can*;37:1-18.
48. Corbett KD, Berger JM. (2004). Structure, molecular mechanisms, and evolutionary relationships in DNA topoisomerases. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. p118.
49. Corinne B. (2001). distribution intracellulaire des anthracyclines :implication dans le processus de mort cellulaire induite et le phenotype de resistance pleiotrope. Thèse de doctorat. Université henri poincare-nancy. p36.
50. Cosima Donatiello. (2002). La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant.
51. Coujard R, Poirier J, (1980). Précis d'histologie humaine. Presses Université Laval. 752.
52. Cristèle M. (2008). Les 5 fonctions vitales (anatomo-physiopathologie). Edition LAMMARE. 186-191.
53. Custodio JM, Wu CY, Benet LZ, (2008). Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv drug deliv rev*, 60, 717-733.
54. Cvitkovic E. (1998).Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treatment Reviews*, vol. 24, p. 265-281.

Références bibliographiques

55. Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC, (2004). Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* ; 44: 393-8.
56. Damsma Ge, Alt A, Brueckner F, Carell T, Cramer P, (2007). Mechanism of transcriptional stalling at cisplatin-damaged DNA. *Nat Struct Mol Biol* 14, 1127-1133.
57. Davis S. (1981). *Anatomie et physiologie humaines*. Edition de Copyright, McGrawHill, 2^d édition. Canada. P493-509.
58. Delattre J. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant* ed: TECDOC. Londres-paris – new. york.p : 620.
59. Devita VT. (2008). *A history of cancer chemotherapy*.
60. Dominique bayot, gilles faron. (2018). *Pharmacologie pour les sages-femmes*. p 20.
61. Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, (2011). *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12^{ème} édition, Blackwell science, John Wiley & Sons, Ltd, Milan, Italy. p 1-254
62. Dos Santos NA, Martins NM, Curti C, PiresBianchi ML, dos Santos AC, (2007). Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats. *Chem.Biol.Interact.* 170, 177–186.
63. Drugbank. (2015). Doxorubicin, disponibles <http://www.drugbank.ca/drugs/db00997>
64. Dufour M. (2016). *Anatomie de l'appareil locomoteur- Tome3*. P 233.
65. Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhlova J et al, (2007). Repair capacity for platinum-DNA adducts determines the severity of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *J Neurosci*, 27: 9451–7.
66. Eleiwa NZH, Galal AAA, Abd El- Aziz RM, Hussin EM, (2018). Antioxidant activity of *Spirulina platensis* alleviates doxorubicin-induced oxidative stress and reprotoxicity in male rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s13596-018-0314-1>.
67. Favareto APA, Fernandez CDB, da Silva DAF, Kempinas WG, (2011). Effets à court terme et à long terme sur la fonction reproductrice du rat soumis à un traitement antinéoplasique par cisplatine pendant la puberté. EPID-V: 5th International Workshop on the epididymis – 28th October-1st November 2010, Sao Paulo, Brazil Posters© SALF et Springer-Verlag France 2011 *Andrologie* 21:135-163 DOI 10.1007/s12610-011-0133-4
68. Feoktistova M, Leverkus M. (2015). Programmed necrosis and necroptosis signalling. *FEBS Journal*, p 19 et 31.

Références bibliographiques

69. Forest M. et Martin L. (2007). Principe d'anatomie et de physiologie. Copyright édition durenouveau Pédagogique, Inc. Canada. P1075-1117.
70. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J, (2003). Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol*, 65, 261-311.
71. François M. (2010). livre nutrition minérale des ruminants. p83.
72. Friedman SL, (2008). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterol*.
73. Fuertes M A, Alonso C, Perez J M, (2003). Biochemical modulation of Cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chem Rev* 103, 645-662.
74. Gach K, Dulgosz A, Janecka A, (2015). Le role du stress oxydatif dans l'activité anticancéreuse des lactones sesquiterpéniques. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* ; 388 : 477-486.
75. Gandillet, A. (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique .thèse de doctorat.université lounis pasteur, strasbourg.
76. Garait B. (2006). LE stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin®. Biologie cellulaire. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. Français.
77. Garcia JM, Chen JA, Guillory B, Donehower LA, Smith RG, Lamb DJ, (2015). Ghrelin prevents cisplatin-inducing testicular damage by facilitating repair of DNA double strand breaks through activation of p53. DOI: 10. 1095/biolreprod. 115. 129759.
78. Gately DP, Howell SB, (1993). Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br J Cancer* 67, 1171-1176.
79. Gérémy bellien. (2016). Livre pharmacologie cardio-vasculaire et respiratoire. P03.
80. Gerich JE. (1993). Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 551-86.
81. Gille L, Nohl H. (1997). Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free Rad Biol Med*;23: 775-782.
82. Giorgio M. (2004). Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*.p 56.
83. Godin Ribuot D. (2011). La filtration glomérulaire et sa régulation, Physiologie rénale. Université joseph fourier. www.medatice.com.
84. Godin Ribuot D. (2012). Le néphron et la circulation rénale. Physiologie rénale. Université joseph fourier. www.medatice.com.

Références bibliographiques

85. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sanchez-Rovira P et Ramirez-Tortosa MC. (2010). New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. P1425-1438.
86. Hagemester T, Linscheid M, (2002). Mass spectrometry of cis-diamminedichloroplatinum (II) adducts with the dinucleosidemonophosphates d (ApG), d (GpG) and d (TpC) in an ion trap. J Mass Spectrom. 37(7):731-47.
87. Haider SG, (2007). Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria. Endocrinology, 2007. 148(6): p. 2581-2.
88. Hanahan D et Weinberg RA. (2000). The hallmarks of cancer.
89. Hande, K. R. (1998). Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II. Biochim Biophys Acta. vol. 1400, no 1-3, p 173-184.
90. Harder H C, Smith RG, Leroy AF, (1976). Template primer inactivation by cis- and trans-dichlorodiammine platinum for human DNA polymerase alpha, beta, and Rauscher murine leukemia virus reverse transcriptase, as a mechanism of cytotoxicity. Cancer Res 36, 3821-3829.
91. Hassan I, Chibber S, Naseem I, (2010). Ameliorative effect of riboflavin on cisplatin induced nephrotoxicity and hepatotoxicity under photoillumination. Food Chem toxicol, 48: 2052.
92. Hoffman D.M., Grossano D.D., Damin L. Woodcock T.M. (1997). Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride. American Journal of Hospital Pharmacy. Vol. 36, n° 11, p 153.
93. Holstein, A.F., W. Schulze, et M. Davidoff, (2003). Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. Reprod Biol Endocrinol. 1: p. 107.
94. Hortobágyi GN (1997). Anthracyclines in the treatment of cancer. Drugs, p54 .
95. Hou M, Chrysis D, Nurmio M, Parvinen M, Eksborg S, Soder O & Jahnukainen K. (2005) Doxorubicin induces apoptosis in germ line stem cells in the immature rat testis and amifostine cannot protect against this cytotoxicity.
96. Howell SB, Safaei R, Larson CA, Sailor MJ, (2010). Copper transporters and the cellular pharmacology of the platinum-containing cancer drugs. Mol Pharmacol 77, 887-894.
97. Howell SJ, Shalet SM, (2001). Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod Update;7:363-369.

Références bibliographiques

98. Iarussi. (2001).Recent Advances. In the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Current Medicinal Chemistry, Volume 8, Number 13. p166.
99. Ibrahim km, Mantawy EM, Elanany MM, Abdelgawad HS, Khalifa NM, Hussien RH, El-Agroudy NN, El-demerdash E , (2020). Protection from doxorubicin-induced nephrotoxicity by clindamycin: novel antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic roles. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01782-4>.
100. Iseri S, Ercan F, Gedik N, Yuksel M, Alican I, (2007).Simvastatinattenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats.Toxicology230,256–264.
101. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, (2005).Toxicité rénale des anticancéreux. Néphrologie et Thérapeutique, vol. 1, p. 101-114
102. Johnson MH. Everitt BJ, (2002). Reproduction. Ed Boeck. 56-150.
103. Johnson, L., D.L. Thompson, Jr., D.D. Varner, (2008). Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. Anim Reprod Sci. 105(1-2): p. 23-51.
104. Jung Y, Lippard Sj, (2006). RNA polymerase II blockage by cisplatin-damaged DNA. Stability and polyubiquitylation of stalled polymerase. J Biol Chem 281, 1361-1370.
105. Junqueira L.c et carneiro J. (2007) basic histology.11th ed.copyright the Mc grow hill companies
106. Kalender Y, Yelb M, Kalender S. (2005). Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats the effects of vitamin E and catechin.
107. Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, Kisa F, Emre H, Turkeli M, (2011). Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. OxidMed Cell Longev;2011:981793. doi: 10.1155/2011/981793.
108. Kart A, Cigremis Y, Karaman M, Ozen H, (2010). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rabbit. Exp Toxicol Pathol.;62:45–52.
109. Kartalou M, Essigmann JM, (2001). Reconnaissance des adduits de cisplatin par les protéines cellulaires. Mutat Res 478 : 1-21. PubMed.
110. Kasper DL, Harrison TR. (2005).Harrison'sprinciples of internalmedicine. New York, McGraw-Hill, Medical Pub.
111. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ et Caligiuri MA. (2016). Williams Hematology. Mc Graw Hill Education.

Références bibliographiques

112. Kebsa W, Rouibah H, Lahouel Mesbah. (2014). Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria.
113. Kirschvink N, de Moffarts B, Lekeux P, (2008). The oxidant/antioxidant Journal of Chemical Ecology, 14, 1789-1805.
114. Kiyomiya K, Matsuo Sk, Urebe M. (2001). Mechanism of Specific Nuclear Transport of Adriamycin. Cancer Research. Vol. 61, n° 6, p 246.
115. Koivusalo R, Krausz E, Helenius H, Hietanen S. (2005). Chemotherapy compounds in cervical cancer cells primed by reconstitution of function after short interfering RNA mediated degradation of human papillomavirus 18 E6 mRNA: opposite effect of siRNA in combination with different drugs. Mol Pharmacol. p53.
116. Lacave R, Larser CJ, Robert J. (2005). Cancerologie fondamentale, volume 1. Ed John Libbey Eurotext. 437 p
117. Lahlaïdi A, Bensoud M, Lekchir S, Tounsi Ak, Rohne A, (1986). Anatomie topographique de l'abdomen. Tome II. 1ère édition. 285-313.
118. Lakhdari N. (2013). Programmation néonatale de l'infertilité mâle : rôle de la dérégulation de l'expression des microARNs dans l'apoptose des cellules germinales. CIFRE. France. 304.
119. Lamson DW, Brignall MS. (1999). Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. Altern Med Rev; 4: 304-329.
120. Laurent H. (2009). Milieu intérieur : Histologie de l'Appareil Urinaire. Faculté de Médecine de Montpellier. France. 18.
121. LeCluyse EL, Witek RP. Andersen ME, Powers MJ, (2012). Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. Crit Rev Toxicol, p42.
122. Legendre F, Bas V, Kozelka J, Chottard JC, (2000). A complete kinetic study of GG versus AG plantation suggests that the doubly aquated derivatives of cisplatin are the actual DNA binding species. Chemistry. 6(11):2002-10.
123. Leverve XM, Cano N, (1998). Nutrition du candidat à la transplantation hépatique. In : Miguët JP, Farge O. Progrès en hépato-Gastroenterologie. Vol 3. Paris. 41-52.
124. Lie, P.P., C.Y. Cheng, and D.D. Mruk, (2009). Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. Trends Biochem Sci. 34(7): p. 366-73.
125. Lippard SJ. (1982). New chemistry of an old molecule: cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Science 218, 1075-1082.
126. Lippard SJ. (1987). Chemistry and molecular biology of platinum anticancer drugs Pure & App. Chem., 59(6). 731—742.

Références bibliographiques

127. Lirdi LC, Stumpp T, Sasso-Cerri E & Miraglia SM. (2008). Amifostine protective effect on cisplatin-treated rat testis. *Anat Rec*.
128. Litterst CL, Gram TE, Dedrick RL, Leroy AF, Guarino AM, (1976). Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminodichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res*;36:2340-2344.
129. Lottner C, Knuechel R, Bernhardt G, Brunner H, (2004). Distribution and subcellular localization of a water-soluble hematoporphyrin-platinum (II) complex in human bladder cancer cells, *Cancer Lett*. 215 167-177.
130. Lullman H, Mohr K, Zeigler A, (1998). Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Science : Flammarion, 2^{ème} édition. Paris. 32-42.
131. Lullman H, Mohr K, Zeigler A, (1993). Atlas de poche de pharmacologie médecine-science : flammarion, 2^{ème} édition. Paris. 32-42.
132. Lullman-Rauch R. (2008). Histologie : 1^{er} cycle des études médicales, 1^{ère} des études de santé. De Boeck Supérieur. 704.
133. Maataoui S. (2010). Thèse L'intérêt de la coelioscopie dans le traitement de l'ectopie testiculaire chez l'enfant. P 16.
134. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR, (2005). New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol*.
135. Manahan S E. (2003). Toxicological chemistry and biochemistry 3^e ed. Lewis publishers. United States of America.
136. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM, (2006). Silymarin modulates Cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *J.Biochem. Mol. Biol*. 39, 656–661.
137. Marchall WJ, Bangert SK, (2004). Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostique. 5^{ème} édition Française Elsevier. France. 59-87.
138. Marcot I, Migeon C, Parache RM, Marchal S, Virion JM. (1997). Comparative evaluation of quantitative immunocytochemical and biochemical assays for hormone receptors in breast cancer. *Bulletin du Cancer*, p84.
139. Marieb E N. (2005). Anatomie et physiologie humaines. 6^{ème} édition, PEARSON Education. P1024-1028.
140. Martindale. (2014). The Complete Drug Reference. 38^{ème} édition. Pharmaceutical Press Ed. London, United Kingdom. p783-786.
141. Meredith AM, Dass CR. (2016). Increasing role of the cancer chemotherapeutic doxorubicin in cellular metabolism. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 68, p 729 et 741.

Références bibliographiques

142. Merlin J.L, Marchal S, Ramacci C, Dieterlen A, Schultz G, Lucas C. (1995). Influence of S9788, a new modulator of multidrug resistance, on the cellular accumulation and subcellular distribution of daunorubicin in P-glycoprotein-expressing MCF7 human breast adenocarcinoma cells. *Cytometry*. Vol. 20, n° 4, p 315.
143. Miller R, Tadagavadi R, Ramesh G et al, (2010). Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, vol. 2, p. 2490-2518.
144. Mombazet A. (2010). Le pharmacien d'officine face au patient dialysé Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancé. P150.
145. Monacier L. (2012). Les anticancéreux. Pharmacologie dcem 3. Strasbourg.
146. Moreau L. (2017). Histologie moléculaire et fonctionnelle humaine. NICAISE Charles. 350.
147. Morere JF, Nabholz JM, Piccart M. (2001). Thérapeutique de cancer. Springer Science and Business Media. 1196p
148. Mross K, Mayer U, Hamm K, Burk K, Hossfeld DK. (1990). Pharmacokinetics and metabolism of iodo-doxorubicin and doxorubicin in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. p 507.
149. Mruk DD, Cheng CY, (2004). Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev*. 25(5): p. 747-806.
150. Muggia F. (2009). Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: implications for the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 112, 275-281.
151. Muller Y. et Clos J. (1997). La reproduction (Gonades-gamètes et fécondation) édition Nathan-Paris. 9.31
152. 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.
153. Navarro VJ, Senior JR, (2006). Drug-related hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*, 354, 731-739. Doi: 10.1056/NEJMra052270.
154. Nuhric A. (2015). Médicaments antitumoraux dérivés du Platine. UFR Des Sciences Pharmaceutiques. Université De Bordeaux. http://unt-ori2.crihan.fr/unsp/2015_bordeaux_Nuhric_Platine/res/Platines_A_Nuhric_2015.pdf
155. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*.

Références bibliographiques

156. Olusoji MJ, Oyeyemi OM, Asenuga ER, Omobowale TO, Ajayi OL et Oyagbemi AA. (2017). Protective effect of Gallic acid on doxorubicin-induced testicular and epididymal toxicity. *Andrologia*. p635.
157. OMS. (2016). Le cancer. <http://www.who-int/medicentre/factsheets/FS29/Fr/Print.html>
158. Ounis L. (2014), Les anomalies morphologiques responsables des infertilités masculines dans l'Est Algérien : Aspect épidémiologique et génétique p 07.
159. Oz M, KE Nurullahoglu Atalik, FH Yerlikaya, et al. (2015). Curcumin alleviates cisplatin-induced learning and memory impairments. *Neurobiol Learn Mem*; 123: 43-49.
160. Patil L, Balaraman R, (2009). Effect of melatonin on doxorubicin induced testicular damage in rats. *Int J Pharm Tech Res*. 1:879-884.
161. Perlemuter L, Gabriel P, christophe B. (2012). Livre cycle de la vie et grandes fonctions. p34.
162. Perše M, VeJeriT-Haler C, (2018). Cisplatin-Induced Rodent Model of Kidney Injury: Characteristics and Challenges. *Hindawi. BioMed Research International*. Article ID:1462802, 29 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/1462802>.
163. Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A. (1999). Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *Journal of Hepatology*.
164. Petersen C, Soder O, (2006). The sertoli cell--a hormonal target and 'super' nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res*. 66(4): p. 153-61.
165. Phillips. (1996). Adriamycin-induced DNA Adducts Inhibit the DNA Interactions of Transcription Factors and RNA Polymerase. *The Journal of Biological Chemistry*. p 271.
166. Pierre ambrosi. (2011). livre cardiologie aux épreuves classantes nationales. p49.
167. Poganitsch-Korhonen M, Masliukaite I, Nurmio M, Lahteenmaki PM, (2017). Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents. *Leukaemia: official journal of the leukaemia society of America*. Doi: 10.1038/leu.2017,76.
168. Potter A1, Gollahon KA, Palanca BJ, Harbert, MJ, Choi YM, Moskovitz, AH, Potter JD, Rabinovitch PS (2002). Flow cytometric analysis of the cell cycle phase specificity of DNA damage induced by radiation, hydrogen peroxide and doxorubicin. *Carcinogenesis*. p 389-401.
169. Pubchem. (2015). Doxorubicin, disponible sur : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/doxorubicin>
170. Rajender K, Faust T, (2006). Liver disease. *SLACK Incorporated. USA*. 331-332.

Références bibliographiques

171. Reed E, Chabner BA, Longo DL, (2006). Cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin . Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principles and practice, Philadelphia, Lippincott Wilkins : 332- 343
172. Richard L. Drake. (2011). (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Elsevier Masson, 2e édition.
173. Riggs JE, Ashraf M, Snyder R, Gutmann L, (1988). Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. Ann. Neurol, 23:92-94
174. Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, Hachet O, Zeller M, Cottin Y. (2015). Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. Trends Pharmacol Sci. Jun. p48.
175. Rodrigues B, Anchisi S, Petignat P-A, Gobin N, (2017). Néphrotoxicité des thérapies oncologiques. Rev Med Suisse.; 13 :1055-8
176. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH, (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. Nature; 222: 385–6.
177. Rosenberg, B. (1978). Platinum complex-DNA interactions and anticancer activity, Biochimie, 60: 859-867.
178. Rotter V, Schwartz D, Almon E, Goldfinger N, Kapon A, Meshorer A, Donehower LA, Levine AJ, (1993). Mice with reduced levels of p53 protein exhibit the testicular giant-cell degenerative syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A; 90:9075-9079.
179. Rouas C. (2010). Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le system de détoxification in vivo et in vitro. These de doctorat : pharmacologie-toxicologie. France. Paris XI. 444.
180. Rouviere H, Delmas A, (1997). Anatomie descriptive, topographique, fonctionnelle. Tome II : tronc. 14ème édition, Masson. 519-537.
181. Rumack BH, Matthew H, (1975). Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics; 55:871-6.
182. Saint-lorant G, Madelaine J, Galais MP, Lobbedez T, Chedru-legros V, (2005). Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. Séminaire annuel de formation en pharmacologie expérimentale et clinique No9.
183. Setchell, BP. (2008). Blood-testis barrier, junctional and transport proteins and spermatogenesis. Adv Exp Med Biol. 636: p. 212-33.

Références bibliographiques

184. Siddik ZH. (2003). Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 22(47):7265-79.
185. Sokolove PM. (1994). Interactions of adriamycin aglycones with mitochondria may mediate adriamycin cardiotoxicity. *Int J Biochem*. p26.
186. Soler, C., C.H. Yeung, et T.G. (1994). Cooper, Development of sperm motility patterns in the murine epididymis. *Int J Androl*, 17(5): p. 271-8
187. Solez K, Yamaguchi, Axelsen RA, benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Crocker BP, Droz D, Dunnill MS, et al, (1993). standardisation internationale des critères pour le diagnostic histologique du rejet d'allogreffe rénale : la classification de travail de Banff de la pathologie de la transplantation rénale. *ScienceDirect*. Vol 44, numéro 2.
188. Song S, Chu L, Liang H, Chen J, Liang J, Huang Z, Zhang B, Chen X, (2019). Protective Effects of Dioscin Against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity Via Regulation of Sirt1/FOXO1/NF- κ b Signal. *Frontiers in Pharmacology*. Volume 10.
189. Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O. (2010). *Cours de chimiothérapie médicale du cancer* 2ème ed. Ed John Libbey Eurotext. 450p
190. Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O. (2014). *Cours de chimiothérapie médicale du cancer: XXVIIIe cours de l'institut Gustave Roussy-2013*. Ed John Libbey Eurotext. 520p.
191. Sule A, Seckin I, Tanriverdi G, Cengiz M, Eser M, Soner BC, Oktem G, (2011). Doxorubicin Induced Nephrotoxicity: Protective Effect of Nicotinamide. *Hindawi Publishing Corporation*. doi:10.1155/2011/390238
192. Sy H N. Sy N. Bourouina R, (2008). *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Editions Lamarre.
193. Tacar O., Sriamornsak P. et Dass C. (2013). Doxorubicin : an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 65 : p 157-170.
194. Tachdjian G. Brisset S. Courtot AM. Schoevaert D. Toxa C, (2016). *Embryologie et histologie humaine*. Elsevier Health Science. France. 376.
195. Tannock, Ian, et Richard P. Hill. (1998). *The basic science of oncology*, 3^{éd}. New York: McGraw-Hill Health Professions Division, p539.
196. Tavilani H, Doosti M, Saeidi H, (2005). Malondialdehyde levels in sperm and seminal plasma of asthenozoospermic and its relationship with semen parameters. *Clin Chim Acta* 356:199–203

Références bibliographiques

197. Thibault C. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Ellipses.
198. Thorn C.F., Oshiro C., Marsh S., Hernandez-Boussard T., Mcleod H., Klein T.E. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics*. Vol. 21, n° 7, p 440.
199. Todd RC, Lippard SJ, (2009). Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics* 1, 280-291.
200. Tolson, A.H. and Wang, H, (2010). Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62, 1238-1249.
201. Topcu-Tarladacalisir Y, Sapmaz-Metin M, Karaca T, (2016). Curcumin counteracts cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing renal tubular cell apoptosis. *Renal Failure*. ISSN: 0886-022.
202. Volkova M, Russell R, (2011). Anthracyclinecardiotoxicity: Prevalence, pathogenesis and treatment. *Currentcardiologyreviews*.
203. Wali AF , Rashid S, Rashid SM, Ansari MA, Rashid Khan M, Haq N, Alhareth DY, Ahmad A, Rehman MU, (2020). Naringenin Regulates Doxorubicin-Induced Liver Dysfunction: Impact on Oxidative Stress and Inflammation. *Plants* ; 9, 550.
204. Wallace KB. (2007). Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovascular Toxicology*, p. 101 et107.
205. Wang D, Lippard SJ, (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature reviews Drugs discovery* 4 (4), 307-320.
206. Wang S, Kotamraju S, Konorev E, Kalivendi S, Joseph J, Kalyanaraman B. (2002). Activation of nuclear factor-kappaB during doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and myocytes is proapoptotic: the role of hydrogen peroxide. *Biochemical Journal*. p 729 et 740.
207. Weijl N, Cleton F, Osanto S, (1997). Free radicals and antioxidants in chemotherapyinduced toxicity. *Cancer Treat Rev* ;23:209–40.
208. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R, (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, *Dalton Trans.* 39 8113-8127.
209. Williams et Wilkins, (2002). *Handbook of appliedtherapeutics*, 7th ed. Edition. Philadelphia Lippincott.
210. Wosnitzer, M.S, D.A, (2013). Paduch. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 163C (1): p. 16-26.

Références bibliographiques

211. Yang.F, Teves S.S, Kemp C.J,Et Henikoff S. (2014). Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*.Vol. 1845, n° 1, p 84.
212. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N et al, (2007). Cisplatin nephrotoxicity: a review. *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 334, n°2, p. 115-124.
213. Yilmaz HR, Iraz M, Sogut S, Ozyurt H, Yildirim Z, Akyol O, Gergerlioglu S, (2004).The effects of erdosteine on the activities of some metabolic enzymes during cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol. Res.*50,287–290.
214. Yilmaz HR, Sogut S, Ozyurt B, Ozugurlu F, Sahin S, Isik B, Uz E, Ozyurt H, (2005).The activities of liver adenosine deaminase, xanthine oxidase, catalase, superoxide dismutase enzymes and the levels of malondialdehyde and nitric oxide after cisplatin toxicity in rats: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Toxicol.Ind.Health*21, 67–73.
215. Ying Y, Padanilam BJ. (2016). Regulation of necrotic cell death: p53, PARP1 and cyclophilin Doverlapping pathways of regulated necrosis. *Cellular and molecular life sciences*, p. 230
216. Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y, (2000). Free radicals in chemistry, Biology and Medicine, Ed. Oica International, Londres.
217. Zhang YW, Shi J, Li YJ, Wei L. (2009) Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. Vol. 57, p. 435 et 445.
218. Zhou Q, Chowbay B. (2002). Determination of doxorubicin and its metabolites in rat serum and bile by LC: application to preclinical pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.p30.
219. Zhu J, Yang Y, Wu J, (2007). Bcl-2 cleavages at two adjacent sites by different caspases promote cisplatin-induced apoptosis. *Cell Res*. May; 17 (5):441-8.
220. Zrarqi R. (2012). Les testicules non descendus à propos de 135 cas. P13.
221. Zucchi R, Danesi R. (2003). Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem- Anti-Cancer Agents*. p151.

Résumé

Résumé

Résumé

De nos jours, la chimiothérapie est l'un des traitements anticancéreux le plus fréquemment utilisés, elle permet de tuer les cellules cancéreuses. Ce mode de traitement constitue de plusieurs agents différents en fonction de leur mode d'action ou de leur structure moléculaire.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à des agents-anticancéreux les plus efficaces comme la DXO et le CP, ces deux molécules provoquent une lésion dans l'ADN et entravent la multiplication cellulaire. Cependant, ils sont susceptibles de causer un déséquilibre dans le statut pro-oxydant/antioxydant, ce qui nous conduit à chercher si ce déséquilibre a des effets sur l'histologie de certains organes (rein, foie et testicule).

L'étude est réalisée sur trois lots des rats males de souche Wistar, le premier témoin, le deuxième traité à la DXO (3mg/kg/rat), et le troisième traité au CP (5mg/kg/rat). Les drogues ont été administrées par voie intra-péritonéale une fois par semaine pendant cinq semaines. Nous avons par la suite réalisé des coupes histologiques au niveau du rein, foie et testicule suivi d'une étude histologique et morphométrique.

Nos résultats ont permis de dévoiler clairement les effets toxiques de la DXO et du CP sur la structure histologique du rein, foie et testicule. La DOX induit une dégénérescence de l'épithélium tubulaire au niveau du rein, une dégénérescence des hépatocytes et une diminution de leurs contours, au niveau testiculaire la DXO conduit à une atrophie des tubes séminifères et la dissociation des cellules germinales. De même, le CP provoque une dégénérescence de l'épithélium tubulaire et l'élargissement des lumières tubulaires au sein du parenchyme rénale, il induit aussi une dilatation des sinusoides et des veines centro-lobulaires hépatique, l'augmentation de diamètre de la lumière des tubes séminifères accompagnée par une diminution du nombre des SPZ dans certains tubes et une diminution du nombre des cellules de Leydig au niveau du tissu interstitiel testiculaire.

Au terme de ce travail sur le plan histopathologique on a remarqué une néphrotoxicité, hépatotoxicité et une reprotoxicité induites par ces deux agents anticancéreux la DOX et le CP. Par conséquent leurs utilisation nécessitent un suivi régulier à travers la réalisation d'un bilan biologique et on suggère d'associer le traitement avec une alimentation très riche en antioxydants.

Mots clés : Doxorubicine, Cisplatine, néphrotoxicité, hepatotoxicité, reprotoxicité, stress oxydatif, histopathologie, rats Wistars.

Summary

One of the most common cancer treatments used today is chemotherapy, which kills cancer cells. This method of treatment consists several different agents depending on their mode of action or their molecular structure.

In our study, we were interested in the most effective anticancer agents such as DXO and CP; these two molecules cause damage to the DNA and hamper cell multiplication. However, they are likely to cause an imbalance in the pro-oxidant / antioxidant status, which leads us to investigate if this imbalance has effects on the histology of certain organs (kidney, liver and testis).

The study is carried out on three groups of male rats of the Wistar race, the first group is the control, the second one treated with DXO (3 mg / kg / rat), and the third one treated with PC (5 mg / kg / rat). The drugs were administered intraperitoneally once a week for five weeks. We then made histological sections of the kidney, liver and testis followed by a histological and morphometric study.

Our results clearly revealed the toxic effects of DXO and CP on the histological structure of the kidney, liver and testis. DOX induces degeneration of the tubular epithelium in the kidney, degeneration of hepatocytes and a reduction in their contours, at the testicular level DXO induces atrophy of the seminiferous tubules and the dissociation of germ cells. Likewise, CP causes degeneration of the tubular epithelium and enlargement of the tubular lumens within the renal parenchyma, it also induces both dilation of sinusoidal and the hepatic centrilobular veins, increasing the diameter of the lumen of seminiferous tubules accompanied by a decrease in the number of SPZ in some tubes and a decrease in the number of Leydig cells in testicular tissue.

At the end of this work on the histopathological level, nephrotoxicity, hepatotoxicity and reprotoxicity induced by these two anticancer agents, DOX and CP, were noted. Therefore, their use requires regular monitoring by carrying out a biological assessment and it is suggested to combine the treatment with a diet very rich in antioxidants.

Key words: Doxorubicin, Cisplatin, nephrotoxicity, hepatotoxicity, reprotoxicity, oxidative stress, histopathology, Wistars rats.

ملخص

العلاج الكيميائي هو أحد أكثر علاجات السرطان شيوعا اليوم، يعمل على قتل الخلايا السرطانية. تتكون طريقة العلاج هذه من عدة مواد كيميائية تختلف على حسب طريقة عملها أو هيكلها الجزيئي.

في دراستنا كنا مهتمين بالعوامل المضادة للسرطان الأكثر فاعلية مثل الدوكسوروبيسين DXO و السيسبلاتين CP ، حيث يتسبب هذان الجزيئان في تلف الحمض النووي وإعاقة تكاثر الخلايا. ومع ذلك فمن المحتمل أن تسبب خللاً في توازن المؤكسدات / مضادات الأكسدة، مما يقودنا إلى التحقق مما إذا كان هذا الخلل له آثار على أنسجة بعض الأعضاء (الكلى والكبد والخصية).

أجريت الدراسة على ثلاث مجموعات من ذكور جرذان من سلالة Wistar ، المجموعة الاولى مجموعة مراقبة، المجموعة الثانية تمت معالجتها بـ 3 مجم / كجم / جرد من الدوكسوروبيسين و الثالثة تمت معالجتها باستخدام 5 مجم / كجم / جرد من السيسبلاتين. تم إعطاء الأدوية داخل الصفاق مرة واحدة في الأسبوع لمدة خمسة أسابيع. ثم قمنا بعمل أقسام نسيجية من الكلى والكبد والخصية متبوعة بدراسة نسيجية ومورفو مترية.

كشفت نتائجنا بوضوح عن التأثيرات السامة لـ DXO و CP على التركيب النسيجي للكلية والكبد والخصية. يحرض DOX على تنكس ظاهرة الأنابيب الكلوية ، وتنكس خلايا الكبد وتقلص محيطها ، على مستوى الخصى DXO يؤدي إلى ضمور الأنابيب المنوية وتفكك الخلايا التناسلية. وبالمثل يسبب CP تنكس الظهارة الأنبوبية وتضخم التجويف الأنبوبي داخل النسيج الكلوي ، كما أنه يؤدي إلى تمدد الجيوب و الأوردة المركزية الكبدية. الزيادة في قطر تجويف الأنابيب المنوية مصحوبة بانخفاض في عدد الحيوانات المنوية في بعض الأنابيب وانخفاض في عدد خلايا لايدغ في أنسجة الخصية.

في نهاية هذا العمل لوحظ على المستوى التشريحي المرضي ، السمية الكلوية ، السمية الكبدية والسمية الإنجابية الناتجة عن هذين العاملين المضادين للسرطان ، DOX و CP. لذلك ، فإن استخدامها يتطلب مراقبة منتظمة من خلال إجراء تقييم بيولوجي ويقترح الجمع بين العلاج ونظام غذائي غني بمضادات الأكسدة.

الكلمات المفتاحية: الدوكسوروبيسين ، السيسبلاتين ، السمية الكلوية ، السمية الكبدية ، السمية الإنجابية ، الإجهاد التأكسدي، التشريح المرضي ، جرذان وبستر.