



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Ecole Nationale Supérieure Agronomique

Département: Technologie Alimentaire

Spécialité : Nutrition Humaine

المدرسة الوطنية العليا للفلاحة

القسم: التكنولوجيا الغذائية

التخصص: التغذية البشرية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master

THEME

Étude comparative des effets d'une supplémentation nutritionnelle à base de divers types de miel sur un modèle animal de pathologie immuno-inflammatoire

Présenté par: MALOUADJMI Hakima

Soutenu le 24/11/2024

SASSI Ibtissem

Devant le jury composé de :

Président : Mr. BOUMEHIRA Ali Zin Eddine

MCA, ENSA

Promotrice : Mme. MOUSSAOUI Hadjila

MCB, ENSA

Examinatrices : Mme. AISSAOUI Ourida

MCB, ENSA

Mme. HAMZAOUI Asma

MCB, Alger

Promotion: 2019 - 2024

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction.....1

PARTIE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : METABOLISM ET TOXICITE HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

I.1	Généralité sur le métabolisme hépatique des médicaments.....	4
I.1.1	Le système hépatique.....	4
I.1.2	Physiologie fonctionnelle du foie.....	4
I.1.2.1	Le métabolisme hépatique des médicaments.....	6
I.1.3	Hépatotoxicité médicamenteuse.....	8
I.1.3.1	Épidémiologie.....	8
I.1.3.2	Les hépto-toxicités médicamenteuses: intrinsèque et idiosyncratique.....	8
I.1.3.3	Mécanismes cellulaires et moléculaires des hépatotoxicité médicamenteuses.....	10
I.1.4	Manifestations cliniques et biologiques de l'hépatotoxicité médicamenteuse.....	13
I.1.4.1	Atteintes hépatocellulaires.....	14
I.1.4.2	Cholestase médicamenteuse.....	14
I.1.4.3	Hépatite mixte.....	15

Chapitre II : Hépatotoxicité des médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide)

II.1	Définition et historique.....	17
II.2	Administration.....	18
II.3	Pharmacocinétique du cyclophosphamide.....	19
II.3.1	Absorption.....	19
II.3.2	Distribution.....	19
II.3.3	Métabolisme.....	19
II.4	Mécanisme d'action du cyclophosphamide.....	21
II.5	Excrétion.....	23
II.6	Toxicité du cyclophosphamide :.....	23

Chapitre III : le miel

III.1	L'origine botanique des miels.....	25
III.2	Les caractéristiques du miel.....	25

III.2.1	Les caractéristiques nutritionnelles	25
III.2.2	Les caractéristiques physico-chimiques.....	25
III.3	L'utilisation thérapeutique du miel	26

PARTIE 02:DEMARCHE EXPERIMENTALE

Chapitre 1: Matériels et methods

I.	Matériels.....	28
I.1	Matériels non biologiques.....	28
I.2	Matériels biologiques	28
I.2.1	Animaux	28
I.2.2	Le miel.....	28
II.	Méthodes	28
II.1	Paramètres physico-chimiques du miel	28
II.1.1	Le degré de Brix	29
II.1.2	L'activité antioxydante	29
II.1.3	Dosage des polyphénols.....	31
II.1.4	Dosage des flavonoïdes	32
II.1.5	Mesure de pH.....	32
II.1.6	Dosage de L'acidité libre	33
II.2	Démarche expérimentale	33
II.3	Evaluation du poids corporel	36
II.4	Evaluation des marqueurs du stress oxydant	36
II.4.1	Evaluation du taux de monoxyde d'azote (NO).....	36
II.4.2	Evaluation du taux de peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	36
II.4.3	Evaluation du taux de malondialdéhyde (MDA).....	36
II.4.4	Evaluation de l'activité de la catalase.....	37
II.4.5	Evaluation du taux de Glutathion réduit (GSH).....	37
II.5	Evaluation de la réponse inflammatoire	38
II.5.1	Evaluation de l'activité de la myéloperoxydase (MPO).....	38
II.5.2	Evaluation de l'activité de l'éosinophile peroxydase (EPO).....	38
II.6	Évaluation des indicateurs biologiques de la fonction hépatique.....	38
II.7	Etude anatomopathologique.....	38
II.7.1	Prélèvement et préparation des tissus	38
II.7.2	Histologie.....	39
II.8	Analyse statistique.....	40

Chapitre 2: Résultats et discussion

I.	Analyses physico -chimiques des échantillons de miels étudiés.....	41
I.1	Evaluation de la matière sèche (Degré Brix)	41

I.2	Evaluation du pH des échantillons du miel.....	42
I.3	Evaluation de l'activité antioxydante par le test DPPH.....	43
I.4	Evaluation de l'acidité libre des échantillons du miel	44
I.5	Dosage des polyphénols totaux.....	45
I.6	Dosage des flavonoïdes	46
II.	Evaluation du poids corporel des souris au cours de l'étude expérimentale	47
III.	Evaluation des marqueurs du stress oxydant	48
III.1	Evaluation du taux de monoxyde d'azote (NO).....	49
III.2	Evaluation du taux de peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	51
III.3	Evaluation du taux de malondialdéhyde (MDA)	53
III.4	Mesure du pouvoir d'antioxydant du Glutathion réduit (GSH)	55
III.5	Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).....	57
IV.	Evaluation de la réponse inflammatoire	59
IV.1	Evaluation du taux hépatique du MPO et EPO	59
V.	Évaluation des indicateurs biologiques de la fonction hépatique	61
VI.	Etude anatomopathologique.....	62

Conclusion & perspectives

Références bibliographiques

Annexes

Résumé :

Le cyclophosphamide est parmi les protocoles de chimiothérapie utilisé dans le traitement du divers type de cancers. Afin de réduire la toxicité de ce traitement, nous avons testé l'effet préventif de divers types de miels (El- Harmal, jujubier et le miel d'euphorbe) contre une toxicité hépatique du cyclophosphamide. Les métabolites issus de la biotransformation de ce médicament par le CYP 450 hépatique induisent des altérations de la fonction hépatique, par la perturbation des paramètres biochimiques ainsi qu'un déficit des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques avec l'augmentation de la peroxydation lipidique. L'effet antioxydant du divers types de miel et sa capacité de piéger les radicaux libres oxygénés a permis de protéger le foie contre la toxicité de cyclophosphamide par le maintien des taux de paramètres biochimiques a des niveaux normaux et par la protection des membranes cellulaires contre les dommages de la peroxydation lipidique. .

Les mots clés : Cyclophosphamide, miel, inflammation, anti-oxydant, cancer.

Abstract:

Cyclophosphamide is one of the chemotherapy protocols used in the treatment of various types of cancers. In order to reduce the toxicity of this treatment, we tested the preventive effect of various types of honey (El-Harmal, jujube and euphorbia honey) against hepatic toxicity of cyclophosphamide. The metabolites resulting from the biotransformation of this drug by hepatic CYP 450 induce alterations in liver function, through the disruption of biochemical parameters as well as a deficiency in enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems with increased lipid peroxidation. The antioxidant effect of various types of honey and its ability to trap oxygenated free radicals has helped protect the liver against cyclophosphamide toxicity by maintaining the levels of biochemical parameters at normal levels and by protecting cell membranes against damage from lipid peroxidation.

Keywords: Cyclophosphamide, honey, inflammation, antioxidant, cancer.

المخلص :

يعد سيكلوفوسفاميد أحد بروتوكولات العلاج الكيميائي المستخدمة في علاج أنواع مختلفة من السرطان. ومن أجل تقليل سمية هذا العلاج، قمنا باختبار التأثير الوقائي لأنواع مختلفة من العسل (عسل الحرمل والعناب وعسل الفربيون) ضد الكبد CYP 450 السمية الكبدية للسيكلوفوسفاميد. تؤدي المستقلبات الناتجة عن التحول الحيوي لهذا الدواء عن طريق إلى إحداث تغييرات في وظائف الكبد، من خلال تعطيل المعلمات البيوكيميائية بالإضافة إلى نقص في أنظمة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية مع زيادة بيروكسيد الدهون. ساعد التأثير المضاد للأكسدة لأنواع مختلفة من العسل وقدرته على احتجاز الجذور الحرة المؤكسدة على حماية الكبد من سمية السيكلوفوسفاميد عن طريق الحفاظ على مستويات المعلمات البيوكيميائية عند المستويات الطبيعية وعن طريق حماية أغشية الخلايا من التلف الناتج عن بيروكسيد الدهون

الكلمات المفتاحية: السايكلوفوسفاميد ، الالتهاب، مضاد للأكسدة السرطان