

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Badji Mokhtar-Annaba



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences

Département de Biologie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

THEME

ÉTUDE DE LA CAPACITÉ ANTIOXYDANTE D'UN
FLAVONOÏDE (QUERCÉTINE) ET D'UN CAROTÉNOÏDE
(LYCOPÈNE) CHEZ LE RAT WISTAR TRAITÉ À
L'ADRIAMYCINE.

Option

Biologie et Physiologie Animale

Par

MERZOUG Sameha

DIRECTEUR DE THESE : TAHRAOUI AbdelKrim Pr. Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

Président : BOUZERNA Noureddine Pr. Université d'Annaba

Examineurs : BAIRI Abdelmadjid Pr. Université d'Annaba
BAUDIN Bruno Pr. Université Paris sud 11
BOUZEBDA Farida MCA. Université D'El-Tarf
BOUZEBDA Zoubir MCA. Université D'El-Tarf

Année Universitaire 2012-2013

REMERCIEMENTS

*Je tiens à remercier très vivement Monsieur le Professeur **Noureddine BOUZERNA** qui nous a fait l'honneur de présider le jury.*

*Mes sincères remerciements, ma reconnaissance et ma gratitude extrême s'adressent à Monsieur le Professeur **Abdelkrim TAHRAOUI** pour sa disponibilité, ses conseils, ses encouragements inestimables et ses généreuses explications, en me laissant une large liberté pour mener à bien cette étude.*

*Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur **Abdelmadjid BAIRI** qui nous fait l'honneur de critiquer et d'analyser ce travail.*

*Je remercie très vivement Monsieur le Professeur **Bruno BAUDIN** qui a accepté de faire partie du jury et d'apporter ses critiques constructifs.*

*Je tiens à exprimer mes remerciements à Madame le Docteur **Farida BOUZEBDA** qui nous honore de sa présence en examinant ce travail.*

*Je voudrais aussi remercier chaleureusement Monsieur le Docteur **Zoubir BOUZEBDA** qui a bien voulu accepté de juger ce travail.*

Ma profonde reconnaissance est adressée à mes très chers parents. Merci de votre amour, patience et encouragements, que Dieu vous Garde pour nous.

Je remercie également mes chers frères pour leur aide inestimable, ainsi que leurs épouses et les petites poupées de la famille ; « Doudou » et « Sivvar ».

J'exprime ma gratitude à ma très chère belle famille ; mes beaux parents et mes beaux frères, je vous remercie.

Mon affection et ma profonde reconnaissance sont adressées à mon très cher mari, mon « lab-mate » et mon support ; Mohamed Lamine TOUMI. Je te dis simplement Merci, pour les moments qu'on a partagé ensemble au laboratoire en travaillant très dur, pour ton aide précieuse durant la réalisation de l'étude, la rédaction de la publication et de la thèse. Que Dieu te Garde pour nous.

Je tiens à présenter mes plus vifs remerciements à mon très cher oncle Azzedine TRIDI et Tata Nadia, Rim, Feryel et Rafik. Vous êtes toujours au cœur. Ines, tu es la lumière de la famille, je te souhaite beaucoup de succès et de réussite.

Je remercie toutes mes cousines maternelles et paternelles. Souad, je te dis bon courage pour la suite. Mounia, je te remercie pour tes encouragements.

Je tiens à remercier très vivement Dr. Mohamed BENSLAMA pour son soutien et ses encouragements illimités.

À mes tantes maternelles

«The majority of clinically approved anticancer drugs are characterized by a narrow therapeutic window that results mainly from a high systemic toxicity of the drugs...»

Kratz et al.
Prodrug strategies in anticancer chemotherapy.
ChemMedChem 2008 (3) p.21.

ملخص

رغم تعدد آثاره الجانبية، يعتبر الأدرياميسين من أكثر أدوية العلاج الكيميائي استعمالاً ضد الأورام السرطانية. يهدف هذا البحث، من جهة، إلى دراسة تأثير جرعة متوسطة من الأدرياميسين (7 مغ/كغ من وزن الحيوان) على السلوك شبه القلبي، القلق التأكسدي والجهاز المناعي لدى ذكور الجرذان من سلالة ويستار. ومن جهة أخرى، تقييم مدى فعالية مضاد الأكسدة (الكيرسيتين والليكوبين) في الوقاية من الأعراض الجانبية التي يسببها الأدرياميسين. اختبار سلوك الحيوانات، الذي تم في جهازي الحقل المفتوح والمتاهة المرتفعة على شكل "+"، أظهر سلوك قلبي واختلال حركي لدى الجرذان التي حقنت بالأدرياميسين عند مقارنتها بالشواهد. على مستوى اختبار السباحة الإجبارية، أظهرت الجرذان المعالجة بالأدرياميسين سلوكاً اكتئابياً بينته الزيادة في وقت السكون. تحليل القدرة ضد التأكسدية لنسيج المخ لدى الجرذان المعالجة بالأدرياميسين أوضح ارتفاعاً محسوساً في نشاط انزيم الغلوتاثيون-اس-ترانسفيراز ونسبة المألوندي-أدهيد وانخفاضاً في تركيز الغلوتاثيون. بالإضافة، اثبتنا ان الأدرياميسين يتسبب في نقصان كريات الدم البيضاء، عدد الخلايا اللمفاوية والحببية، وزيادة عدد الخلايا وحيدة النوى. انطلاقاً من هذه النتائج، يمكننا الاستنتاج أن السلوك القلبي لدى الجرذان المحقونة بالأدرياميسين كان مصحوباً بقلق تأكسدي على مستوى الخلايا المخية وضعف مناعي. بينما أن معالجة الجرذان بمضادات الأكسدة، كل على حدى، تحسن في حالة السلوك القلبي و النظام ضد التأكسدي لنسيج المخ وتقوي الجهاز المناعي.

الكلمات المفتاحية: الأدرياميسين، القلق، الاكتئاب، المناعة، الليكوبين، الكيرسيتين، جرد، القلق التأكسدي.

ABSTRACT

In spite of its side effects, adriamycin (ADR) is a powerful chemotherapeutic drug widely employed for the treatment of cancerous diseases. This study aimed at investigating, on one hand, the effects of a single ADR i.p. injection on anxiety- and depression-like behaviors, brain oxidative status and immune response in adult male Wistar rats, and on the other hand, the protective role of two antioxidants (quercetin and lycopene) on ADR-induced disorders. Behavioral tests in the open field (OF) and the elevated plus-maze (EPM) revealed that drug-treated animals exhibited an anxious behavior and an alteration in locomotive and exploratory activities when compared to controls. During the forced swimming test (FST), ADR-treated rats showed depressive behavior (i.e. increase in immobility time). Moreover, oxidative brain status showed an increase in glutathione-S-transferase (GST) activity and malondialdehyde (MDA) level, and a decrease in reduced glutathione (GSH) concentration in ADR-injected rats. In addition, our results indicated that the acute exposition to ADR decreased significantly the total leukocyte count, lymphocyte and granulocyte numbers, while enhanced monocyte levels. Interestingly, ADR-associated anxiety- and depression-like behaviors were paralleled with brain oxidative stress and immune dysfunction. However, antioxidants (quercetin, lycopene) administration significantly alleviated anxious and depressive behaviors, oxidative brain injury and myelosuppression in ADR-treated rats.

Keywords: Adriamycin, Anxiety, Depression, Immunity, Lycopene, Oxidative stress, Quercetin, Rat.

RESUME

L'adriamycine (ADR) est un agent chimiothérapeutique largement employé dans le traitement de diverses maladies cancéreuses, cependant son utilisation est limitée par ses effets secondaires. Cette étude tend à apprécier, d'une part, les effets d'une exposition aiguë à une dose moyenne d'ADR (7 mg/kg de poids corporel) sur les comportements anxieux et dépressif, le statut antioxydant cérébral et la réponse immunitaire des rats mâles Wistar, et d'autre part, la capacité de deux antioxydants (quercétine et lycopène) à restaurer les perturbations causées par l'ADR. Les tests comportementaux, effectués dans le champ ouvert (*Open Field*; OF) et le labyrinthe en croix surélevé (*Elevated Plus-Maze*; EPM), révèlent une anxiété et une altération des activités locomotrice et exploratrice chez les rats traités à l'ADR comparativement aux témoins. Au cours du test de la nage forcée (*Forced Swimming Test*; FST), les rats injectés à l'ADR ont montré un comportement dépressif, révélé par l'augmentation du temps d'immobilité. L'estimation de la capacité antioxydante du cerveau chez les rats exposés au médicament montre une augmentation de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) et du taux de malondialdéhyde (MDA), tandis qu'une déplétion de la teneur en glutathion réduit (GSH) a été enregistrée. Par ailleurs, nous avons montré que l'ADR diminue significativement les leucocytes totaux, le nombre de lymphocytes et de granulocytes, et augmente la population monocyttaire. Nos résultats indiquent que les comportements anxieux et dépressif observés suite à l'injection d'ADR est associé à un stress oxydatif au niveau du tissu cérébral et une immuno-dépression. Toutefois, l'administration des deux antioxydants (quercétine, lycopène), séparément, allège l'anxiété et la dépression, améliore le statut antioxydant cérébral et renforce la réponse immunitaire.

Mots clés : Adriamycine, Anxiété, Dépression, Immunité, Lycopène, Quercétine, Rat, Stress oxydatif.

LISTE DES TABLEAUX

Expérimentation 1

- Tableau 1.** Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. 22
- Tableau 2.** Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. 26

Expérimentation 2

- Tableau 3.** Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités. 33
- Tableau 4.** Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités. 37

Expérimentation 3

- Tableau 5.** Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités. 44
- Tableau 6.** Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités. 48

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure chimique de l'adriamycine.	08
Figure 2. Structure chimique de la quercétine.	09
Figure 3. Structure chimique du lycopène.	10
Figure 4. Illustration schématique de l'expérimentation « 1 ».	11
Figure 5. Illustration schématique de l'expérimentation « 2 ».	12
Figure 6. Illustration schématique de l'expérimentation « 3 ».	14
<i>Expérimentation 1</i>	
Figure 7. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 24h, 48h et 72h après traitement.	18
Figure 8. Comportement des rats témoins et traités à l'adriamycine dans l'open field.	19
Figure 9. Comportement des rats témoins et traités à l'adriamycine dans l'elevated plus-maze.	21
Figure 10. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement.	23
Figure 11. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement.	23
Figure 12. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement.	24
Figure 13. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités à l'adriamycine.	25
<i>Expérimentation 2</i>	
Figure 14. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités.	27
Figure 15. Comportement des rats témoins et traités dans l'open field.	28
Figure 16. Comportement des rats témoins et traités dans l'elevated plus-maze.	30
Figure 17. Comportement des rats témoins et traités au cours du test de nage forcée.	32

Figure 18. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités.	33
Figure 19. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités.	34
Figure 20. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités.	34
Figure 21. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités.	36
<i>Expérimentation 3</i>	
Figure 22. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités.	38
Figure 23. Comportement des rats témoins et traités dans l'open field.	39
Figure 24. Comportement des rats témoins et traités dans l'elevated plus-maze.	42
Figure 25. Comportement des rats témoins et traités au cours du test de nage forcée.	43
Figure 26. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités.	44
Figure 27. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités.	45
Figure 28. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités.	45
Figure 29. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités.	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADR	Adriamycine
CDNB	1-chloro-2-4-di-nitrobenzene
DTNB	5-5'dithio-bis-(2-acide nitrobenzoïque)
EDTA	Acide éthylène diamine tétracétique
EPM	Elevated plus-maze
FST	Forced swim test
GRAN	Granulocytes
GSH	Glutathion
GST	Glutathion-S-transférase
HCT	Hématocrite
Hgb	Hémoglobine
L	Lycopène
LYM	Lymphocytes
MDA	Malondialdéhyde
MONO	Monocytes
OF	Open field
PCT	Plaquettocrite
PLT	Plaquettes
Q	Quercétine
RBC	Globules rouges
RDW	Indice de distribution des globules rouges
T	Témoin
TBA	Acide thiobarbiturique
TBARS	Substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique
TCA	Acide trichloroacétique
TNF	Tumor necrosis factor
WBC	Globules blancs

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	01
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	07
2.1. Matériel biologique	07
2.1.1. Animaux d'élevage	07
2.1.2. Enceinte d'élevage	07
2.2. Méthodes	07
2.2.1. Traitements	07
2.2.1.1. Administration de l'Adriamycine	07
2.2.1.2. Administration de la quercétine	09
2.2.1.2. Administration du lycopène	09
2.2.2. Procédure expérimentale	10
2.2.2.1. Expérimentation 1	10
2.2.2.2. Expérimentation 2	11
2.2.2.3. Expérimentation 3	13
2.3. Tests comportementaux	13
2.3.1. Test du champ ouvert (Open field ; OF)	13
2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze ; EPM)	15
2.3.3. Test de nage forcée (Forced swim test ; FST)	15
2.4. Prélèvements	16
2.5. Hématologie	16
2.6. Dosages	16
2.6.1. Glutathion (GSH)	16
2.6.2. Glutathion-S-Transférase (GST)	16
2.6.3. Malondialdéhyde (MDA)	17
2.6.4. Protéines	17
2.7. Analyse statistique des données	17
3. RÉSULTATS	18
3.1. Expérimentation 1 : Effets du traitement aigu à l'adriamycine	18
3.1.1. Changement pondéral	18
3.1.2. Evaluation de l'anxiété	18
3.1.2.1. Au niveau de l'open field (OF)	18
3.1.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)	20
3.1.3. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau	22
3.1.3.1. Variation du poids cérébral	22
3.1.3.2. Activité de la glutathion-S-transférase	23
3.1.3.3. Taux du glutathion	23
3.1.3.4. Peroxydation lipidique	24

3.1.4. Hématologie	24
3.2. Expérimentation 2 : Effets de la quercétine chez les rats traités à l'adriamycine	27
3.2.1. Changement pondéral	27
3.2.2. Evaluation de l'anxiété	27
3.2.2.1. Au niveau de l'open field (OF)	27
3.2.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)	29
3.2.3. Evaluation de la dépression	31
3.2.4. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau	32
3.2.4.1. Variation du poids cérébral	32
3.2.4.2. Activité de la glutathion-S-transférase	33
3.2.4.3. Taux du glutathion	33
3.2.4.4. Peroxydation lipidique	34
3.2.5. Hématologie	35
3.3. Expérimentation 3 : Effets du lycopène chez les rats traités à l'adriamycine	38
3.3.1. Changement pondéral	38
3.3.2. Evaluation de l'anxiété	38
3.3.2.1. Au niveau de l'open field (OF)	38
3.3.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)	41
3.3.3. Evaluation de la dépression	41
3.3.4. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau	43
3.3.4.1. Variation du poids cérébral	43
3.3.4.2. Activité de la glutathion-S-transférase	44
3.3.4.3. Taux du glutathion	44
3.3.4.4. Peroxydation lipidique	45
3.3.5. Hématologie	46
4. DISCUSSION	49
4.1. Les effets de l'adriamycine sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats	49
4.2. Les effets de la quercétine sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats traités à l'adriamycine	52
4.3. Les effets du lycopène sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats traités à l'adriamycine	55
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	58
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

1. INTRODUCTION

Loin d'être une maladie récente, les premières descriptions connues du cancer datent de la haute antiquité. Le cancer peut se définir comme la prolifération de nouveaux tissus à l'intérieur du corps. Ces derniers sont le résultat d'une croissance excessive et anarchique d'une seule cellule mutée, subissant une modification permanente de son ADN transmissible aux cellules filles. Les mutations susceptibles de causer un cancer peuvent être spontanées lors de la réplication, mais elles peuvent également être induites par des agents biologiques, chimiques ou physiques. En effet, l'exposition à certains virus, des radiations, des stress environnementaux ou encore à des médicaments anticancéreux peut être la cause de mutations induites (Alberts *et al.*, 2002).

La chimiothérapie consiste en l'administration de molécules anticancéreuses afin d'éliminer les tumeurs invasives ayant tendance à se propager dans l'ensemble des tissus, pour former des métastases (Kesic, 2006). De nos jours, une spécificité du traitement chimiothérapeutique est davantage recherchée et implique la destruction des cellules cancéreuses, tout en épargnant le plus possible les cellules saines environnantes (Hajdu, 2005). Environ une cinquantaine de médicaments sont disponibles, la plupart agissant sur les cellules qui ont commencé un cycle cellulaire et qui s'apprêtent à se diviser. Ces médicaments sont distribués en plusieurs familles selon leur mode d'action ; les agents alkylants interagissent avec l'ADN par l'extrémité de leurs chaînes déficientes en électrons (Chlorambucil, Melphalan, Cyclophosphamide). Les antimétabolites entrent en compétition avec un substrat nécessaire à l'activité d'une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN (5-Fluorouracil, 6-Thioguanine, Méthotrexate). Plusieurs types de produits naturels et leurs dérivés, qui agissent eux aussi sur l'ADN ; les taxanes (Paclitaxel, Docetaxel), les anthracyclines (Adriamycine, Daunorubicine, Epirubicine), les alcaloïdes Vinca (Vinblastine, Vincristine) et autres agents (Cisplatine, Carboplatine) (Tannock et Hill, 1998).

Parmi les agents chimiothérapeutiques, l'adriamycine (ADR) est un médicament anticancéreux de la famille des anthracyclines. Produite tout naturellement par des actinobactéries du genre *Streptomyces*, elle a été isolée pour la première fois en 1960 et approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1974 (Hande, 1998 ; Minotti *et al.*, 2004). Depuis, l'ADR est le meilleur antinéoplasique connu et le plus utilisé, entre

autres dans le traitement de cancers tels que les leucémies et les tumeurs solides (Mizutani *et al.*, 2005).

Toutefois, l'utilisation clinique de L'ADR dans la chimiothérapie est limitée en raison de ses effets cytotoxiques, les plus importantes étant cardiaque, rénale et testiculaire (Al-Shabanah *et al.*, 1998 ; Badary *et al.*, 2000 ; Kang *et al.*, 2002 ; Yilmaz *et al.*, 2006). Par ailleurs, plusieurs études récentes ont rapporté des troubles neuropsychologiques suite au traitement chimiothérapeutique chez des patients atteints non seulement de tumeurs cérébrales mais aussi celles d'organes périphériques tels que les seins (Jansen *et al.*, 2008 ; Morse *et al.*, 2003). Ces désordres cognitifs, persistant après traitement, résultent non seulement en troubles de la mémoire, de la concentration et de l'attention, mais aussi en troubles de la conscience, de l'identité et de l'orientation temporo-spatiale (Ahles et Saykin, 2007 ; Jansen *et al.*, 2008 ; Tannock *et al.*, 2004). Dans cette optique, le traitement chimiothérapeutique à l'adriamycine chez des patients atteints de divers types de tumeurs malignes a montré l'apparition de troubles cognitifs (Freeman et Broshek, 2002).

Sur le plan clinique, la détermination de ces désordres neuropsychologiques demeure difficile. Ainsi, des études expérimentales sur des modèles animaux ont été largement rapportées (ELBeltagy *et al.*, 2010 ; Liedke *et al.*, 2009 ; Macleod *et al.*, 2007 ; Mustafa *et al.*, 2008), durant lesquelles des rongeurs exposés aux médicaments chimiothérapeutiques ont été testés dans plusieurs types de dispositifs (Konat *et al.*, 2008 ; Lee *et al.*, 2006 ; Liedke *et al.*, 2009 ; Macleod *et al.*, 2007 ; Seigers *et al.*, 2008). En effet, l'adriamycine, administré seul ou en combinaison avec d'autres agents tels que le cyclophosphamide, a montré l'apparition de troubles de la mémoire aussi bien chez des patients que chez des animaux de laboratoire.

Des études récentes ont révélé la sensibilité du tissu nerveux aux agents chimiothérapeutiques (Ahles and Saykin, 2007 ; Chen *et al.*, 2007 ; Oboh et Ogunraku, 2010). Bien que l'adriamycine soit incapable de traverser la barrière hémato-méningée (Ohnishi *et al.*, 1995), sa toxicité sur les cellules nerveuses se traduit par l'augmentation du taux de TNF- α (*Tumor Necrosis Factor alpha*) au niveau du plasma et du cerveau (Tangpong *et al.*, 2006 ; Usta *et al.*, 2004). Ces facteurs conduisent à un stress oxydatif cérébral (Joshi *et al.*, 2005, 2007 ; Tangpong *et al.*, 2006, 2007), provoquant ainsi des troubles cognitives ou encore des lésions neurodégénératives (Cardoso *et al.*, 2008 ; Dubovický, 2010).

La propriété immunosuppressive des produits chimiothérapeutiques résulte de leur toxicité sur les cellules immunitaires dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques (Wijermans *et al.*, 1993 ; Park *et al.*, 2009). L'utilisation des doses importantes d'anthracyclines provoque l'augmentation du risque de la neutropénie (Debled *et al.*, 2007) et la lymphopénie (Sfikakis *et al.*, 2005 ; Tolaney *et al.*, 2008). D'autre part, la myélosuppression associée au traitement chimiothérapeutique peut augmenter la libération des cytokines pro-inflammatoires, traversant la barrière hémato-encéphalique et conduisant ainsi aux désordres cognitifs et/ou à la fatigue (Ahles et Saykin, 2007 ; Banks *et al.*, 2003 ; Meyers *et al.*, 2005).

Diverses études ont montré la liaison étroite entre les systèmes nerveux central (SNC) et immunitaire (SI) (Banks et Erickson, 2010 ; Wrona, 2006). Le SNC peut moduler les réponses immunitaires non seulement à travers les neurotransmetteurs, les neuropeptides, les facteurs neurotrophiques et les endocannabinoïdes (Irani, 2002 ; Tian *et al.*, 2009), mais aussi par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysocorticotrope (Haddad *et al.*, 2002 ; Wrona, 2006) et du système nerveux sympathique (SNS) (Madden, 2003 ; Wrona, 2006). Inversement, les cytokines libérées par les cellules immunitaires peuvent directement agir sur les cellules nerveuses (Engelhardt, 2008 ; Xiao et Link, 1998), ou encore stimuler la production d'autres cytokines par le SNC (Adler *et al.*, 2006 ; Jean-Gilles *et al.*, 2010).

Ces dernières années ont vu apparaître un débordement d'informations sur le rôle du stress oxydatif dans le déclenchement d'un certain nombre de maladies graves, telles que certains cancers, les maladies cardio-vasculaires et les maladies dégénératives liées au vieillissement, ainsi que sur le rôle thérapeutique possible des antioxydants dans ces maladies. L'importance des légumes, des fruits, des légumineuses et des baies pour une alimentation saine est incontestable. L'une des raisons possibles pour lesquelles ils présentent des caractéristiques favorisant une bonne santé, est la présence de différents antioxydants ; tels que les vitamines C et E, les caroténoïdes, le sélénium, les folates et les composés phénoliques, y compris les flavonoïdes.

Les flavonoïdes ne sont pas importants sur le plan nutritionnel, mais peuvent avoir un rôle significatif dans le système de défense antioxydant du corps humain. Parmi les flavonoïdes, la quercétine (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone ; Q) possède de puissantes propriétés antioxydantes, étant expliquées par sa capacité à piéger les radicaux libres (Stavric, 1994). La quercétine semble avoir de multiples activités biochimiques ; anti-

inflammatoires, antiallergiques, anti-carcinogènes, antiulcéreuses, antivirales et antihistaminiques (Pignatelli *et al.*, 2000).

Des études antérieures ont montré que la quercétine peut traverser la barrière hémato-encéphalique *in vivo* (Paulke *et al.*, 2006), en apportant des effets bénéfiques sur le SNC tel que la neuroprotection et l'activité anxiolytique (Aruoma *et al.*, 2003 ; Cho *et al.*, 2006). En outre, des expérimentations récentes ont signalé la capacité de la quercétine à réduire les désordres cognitifs chez plusieurs modèles animaux (Tota *et al.*, 2010 ; Yao *et al.*, 2010). En effet, la quercétine a montré une activité antidépressive puissante au cours du test de nage forcée (Sakakibara *et al.*, 2008). La quercétine peut ainsi protéger les cellules nerveuses des maladies neurodégénératives liées au stress oxydant (Heo et Lee, 2004 ; Youdim *et al.*, 2004). Cette activité neuroprotectrice de la quercétine a été auparavant indiquée *in vitro* (Dok-Go *et al.*, 2003). La quercétine atténue le stress oxydant cérébral induit par un stress de nage en inhibant la génération des hydroperoxydes tout en préservant les niveaux d'activité des enzymes antioxydantes hypothalamiques (Haleagrahara *et al.*, 2009).

Par ailleurs, la quercétine a été signalée en tant qu'agent immunostimulant. Elle favorise l'activation lymphocytaire, la sécrétion de l'interféron γ (IFN- γ) (Akabay *et al.*, 2003), la stimulation des macrophages (Oršolić et Bašić, 2005) et des cellules tueuses naturelles (cellules NK) (Yu *et al.*, 2010). La quercétine peut protéger les leucocytes humains du stress oxydant en piégeant directement les radicaux hydroxyles (Wilms *et al.*, 2008). D'autres investigations ont aussi mentionné la capacité de la quercétine à inhiber la production des cytokines pro-inflammatoires (Cho *et al.*, 2003 ; Min *et al.*, 2007) à travers l'inhibition des voies neuroendocrines impliquées dans la réponse au stress (Schroeter *et al.*, 2002 ; Spencer, 2007).

Les caroténoïdes sont une classe de pigments lipophiles communément trouvés dans les plantes et les bactéries photosynthétiques (Romanchik *et al.*, 1997). Les caroténoïdes, en particulier le lycopène, sont des antioxydants puissants et cette caractéristique est associée à leur capacité de piéger les radicaux libres (Di Mascio *et al.*, 1989). Le lycopène a été utilisé comme colorant alimentaire pour de nombreuses années. Récemment, diverses études ont mis l'accent sur son activité antioxydante et son potentiel à prévenir les maladies chroniques, y compris les maladies cardiovasculaires et certains cancers (cancer de la prostate) (Bramley, 2000).

Une large variété de fruits et de légumes riches en caroténoïdes, y compris le lycopène, ont montré leur capacité à réduire les troubles neurocomportementaux chez les animaux de laboratoire (Liu *et al.*, 2002). Des études récentes ont approuvé le rôle du lycopène dans la modulation des désordres neurodégénératives. En effet, il a été rapporté que le lycopène est considéré comme un neuroprotecteur contre l'activation microgliale liée à l'ischémie cérébrale focale chez les rats (Hsiao *et al.*, 2004) et un stimulateur cognitif chez des populations âgées (Akbaraly *et al.*, 2007).

Diverses investigations ont indiqué la propriété antioxydante puissante du lycopène avec une capacité de piéger les radicaux oxygénés 47 et 100 fois plus grande que celle du β -carotène et de la vitamine E, respectivement (Di Mascio *et al.*, 1989 ; Liu *et al.*, 2005). Le lycopène exerce un rôle important dans la protection de la membrane cellulaire contre la peroxydation lipidique à travers la neutralisation des radicaux hydroxyles, et peut se lier aux brins d'ADN, ce qui augmente davantage ses activités de protection antioxydante. En outre, le lycopène peut stimuler les enzymes antioxydantes tel que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase (Subhash *et al.*, 2007), et inhiber la peroxydation lipidique et la modification des lipoprotéines induite par le peroxyde d'hydrogène (Tang *et al.*, 2009).

Les caroténoïdes, en particulier le lycopène, améliorent les réponses immunitaires chez l'homme (Briviba *et al.*, 2004 ; Watzl *et al.*, 1999 ; Watzl *et al.*, 2003) et des animaux de laboratoire (Kim *et al.*, 2004), et augmentent la résistance de l'organisme contre les infections bactériennes. L'activité immuno-stimulatrice du lycopène s'applique sur les diverses cellules immunitaires, y compris les lymphocytes, les macrophages et les cellules tueuses naturelles. Par ailleurs, le lycopène augmente la synthèse et la sécrétion des facteurs tumoraux cytotoxiques par les cellules immunitaires.

Dans le but de clarifier, d'une part la toxicité cérébrale et immunitaire de l'adriamycine, et d'autre part les propriétés protectrices possibles de la quercétine et du lycopène chez les rats mâles adultes de la souche Wistar, trois problématiques séparées ont été réalisées :

- La première consiste à étudier les comportements ambulateur et anxieux des rats traités à l'adriamycine, à travers la réalisation de deux tests largement répandus (*l'open field* et *l'elevated plus-maze*), et leurs relations avec la capacité détoxifiante des cellules cérébrales et la réponse du système immunitaire.

- La deuxième et la troisième problématiques permettent de tester les effets de la quercétine et du lycopène respectivement, sur les réponses comportementales (anxiété et dépression), l'état antioxydant du cerveau et l'immunité des rats traités à l'adriamycine.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Matériel biologique

2.1.1. Animaux d'élevage

Le matériel biologique de base que nous avons choisi est le rat blanc mâle *Rattus rattus* de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Ces rats sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. Leur puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance chez les deux sexes, la descente des testicules se produit bien avant la puberté, habituellement autour de l'âge de sevrage. Un rat en santé peut vivre de 2 ½ à 3 ans dépendant de la souche, du sexe, des conditions environnementales et d'autres variables (Baker *et al.*, 1980 ; Suter *et al.*, 1979). À leur arrivée, ces rats pesaient entre 150 et 170 grammes, et au début de l'expérimentation, ils pesaient en moyenne 230 ± 10 grammes.

2.1.2. Enceinte d'élevage

Les animaux sont élevés dans des cages en polyéthylène, celles-ci sont tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours. Les rats sont acclimatés aux conditions de l'animalerie, à une température de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, une hygrométrie de 50% et une photopériode contrôlée (12h/12h). La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constitués de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés (GAE : Groupe Avicole de l'Est, Oum Elbouaghi). Quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons *ad libitum*.

2.2. Méthodes

2.2.1. Traitements

2.2.1.1. Administration de l'Adriamycine

L'adriamycine (ADR) est un antibiotique anticancéreux appartenant à la famille des anthracyclines, largement utilisé dans le traitement d'une variété de tumeurs malignes, en particulier les lymphomes, les leucémies et les tumeurs gastro-intestinales (Young *et al.*, 1981). L'ADR agirait sur les cellules selon plusieurs modes d'action. Tout d'abord, près de 99.8% de son accumulation se ferait au niveau du noyau chez des

cellules sensibles à cause de sa très grande affinité avec l'ADN (Cutts et Phillips, 1995). Sa structure plane (Fig.1), lui permettrait de s'insérer entre deux paires de bases azotées modifiant ainsi la structure de l'ADN (Cutts et Phillips, 1995 ; Hande, 1998 ; Iarussi *et al.*, 2001).

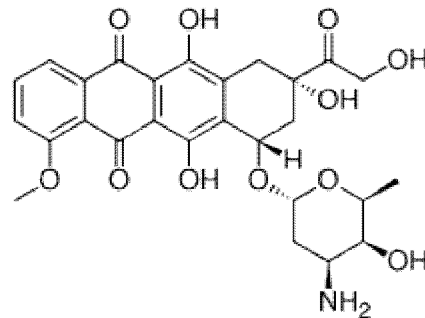


Figure 1. Structure chimique de l'adriamycine.

Cette modification inhiberait l'action de la topoisomérase II, qui est une enzyme nucléaire chargée de modifier l'ADN lors de la transcription, la réplication et la mitose (Potter et Rabinovitch, 2005).

La stabilisation de l'enzyme par l'intercalation de l'ADR causerait l'arrêt du cycle cellulaire par activation de « check points », responsables d'activer la réparation de l'ADN ou si les dommages sont trop importants, d'activer la mort de la cellule par apoptose (Koivusalo *et al.*, 2005 ; Potter et Rabinovitch, 2005). Finalement, les composés de dégradation de l'ADR entraîneraient la formation de radicaux libres tels que l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et le radical hydroxyl (-OH) (Singal *et al.*, 1997). Ces radicaux libres endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes cellulaires (Iarussi *et al.*, 2001).

Les effets secondaires de l'ADR peuvent inclure des nausées, des vomissements et des troubles du rythme cardiaque. Elle peut aussi provoquer une diminution des globules blancs, neutropénie et une alopecie complète (perte des cheveux) (Quiles *et al.*, 2002).

Dans cette expérimentation, le traitement à l'adriamycine (Sigma-Aldrich) a été réalisé le matin à 9h après dissolution dans le NaCl (0,9%), une seule injection intrapéritonéale (7 mg/kg de poids corporel) a été administrée aux rats (0,5 ml/rat).

2.2.1.2. Administration de la quercétine

La quercétine est un flavonoïde antioxydant naturel appartenant à la famille de biflavonoïdes (Fig. 2). Elle se trouve dans les fruits et les légumes (les pommes, les oignons, les brocolis et le thé). La quercétine est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate, intervenant dans le blocage de la sécrétion des histamines dans le corps (antihistaminique naturel), la protection contre le développement des inflammations, les radicaux libres et la dégénération musculaire. Elle réduit les risques des maladies cardiaques par la prévention contre l'accumulation des macrophages dans les artères. Elle ne peut être synthétisée par l'organisme, qui doit donc l'apporter d'origine extérieure (Milane, 2004).

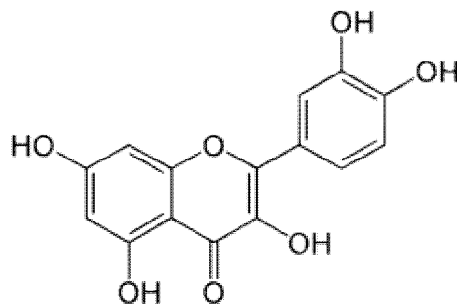


Figure 2. Structure chimique de la quercétine.

Au cours de cette expérimentation, la quercétine (Sigma-Aldrich) a été dissoute dans le NaCl (0,9%) puis administrée aux rats par injection intrapéritonéale à raison de 60 mg/kg de poids corporel.

2.2.1.2. Administration du lycopène

Le lycopène est un pigment naturel synthétisé par les plantes et les micro-organismes (Fig. 3). Il s'agit d'un caroténoïde n'ayant pas une activité pro vitamine A (Rao et Agarwal, 1999 ; Stahl et Sies, 1996). Il est principalement disponible dans les fruits et les légumes, y compris les tomates, les pastèques, les pamplemousses roses, l'abricot et les goyaves roses (Rao et Agarwal, 1999 ; Nguyen et Schwartz, 1999). Il est l'un des plus puissants antioxydants (Rao et Agarwal, 2000) qui captent les

radicaux libres, et présente des effets de protection en inhibant les dommages oxydatifs de l'ADN (Sendão *et al.*, 2006).

Le lycopène pourrait être utile pour le traitement d'un certain nombre de cancer (cancer de la prostate) (Kucuk *et al.*, 2001 ; Mohanty *et al.*, 2005 ; Barber *et al.*, 2006), l'hypertension artérielle (Engelhard *et al.*, 2006), l'infertilité masculine (Kumar et Gupta, 2001). Le lycopène peut prévenir les maladies du cœur (Aviram et Fuhrman, 1998) et les dommages testiculaires causés par les drogues de chimiothérapie anticancéreuse notamment l'Adriamycine (Atessahin *et al.*, 2006 ; Yilmaz *et al.*, 2006).

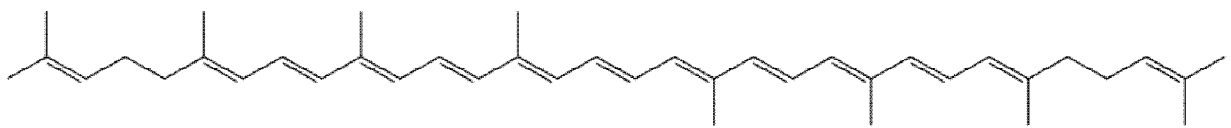


Figure 3. Structure chimique du lycopène.

Dans la présente étude, le lycopène (Sigma-Aldrich) a été dissout dans l'huile de maïs puis administré aux rats par gavage à raison de 1,5 mg/kg de poids corporel (100 µl/100 g).

2.2.2. Procédure expérimentale

2.2.2.1. Expérimentation 1

Cette expérimentation vise à apprécier l'effet aigu de l'adriamycine sur la locomotion et la conduite émotionnelle, l'état oxydatif du cerveau et la réponse immunitaire des rats. D'une part, trente huit (38) rats ont été répartis en deux (2) groupes (n=19). Le groupe 1, étant témoin (T), a reçu le véhicule (NaCl ; 0,9%). Le groupe 2 (ADR) a été traité à l'adriamycine (ADR). L'évaluation comportementale des animaux a été effectuée 1 h, 24 h, 48 h et 72 h après traitement, en utilisant deux tests : l'open field et l'elevated plus-maze. D'autre part, quarante cinq (45) rats ont été répartis en cinq (5) groupes (n=9). Le groupe 1, étant témoin (T), a reçu le véhicule (NaCl ; 0,9%). Les groupes 2, 3, 4 et 5 ont été traité à l'adriamycine (ADR). Ces rats ont été décapités 1 h (groupes 1 and 2), 24 h (groupe 3), 48 h (groupe 4) ou 72 h (groupe 5) après traitement et ont servi à la quantification des paramètres hématologiques et la détermination des biomarqueurs du stress oxydatif au niveau du cerveau.

2.2.2.2. Expérimentation 2

Cette expérimentation tend à étudier les effets de la quercétine sur la dépression et l'anxiété, le stress oxydant et l'hématotoxicité chez le rat traité à l'adriamycine. A cet effet, soixante huit (68) rats ont été répartis en quatre groupes. Deux groupes (T et Q) ont reçu une injection du véhicule (NaCl ; 0,9%) et deux groupes (ADR et ADR+Q) ont été traités à l'adriamycine. Chaque groupe a été divisé en 3 sous-groupes comme suit :

- Sous-groupes A [4 lots (T, ADR, Q et ADR+Q) ; n=6] : Les rats de cette sous-division subissent un test de nage forcée 72 h après l'injection de l'adriamycine. Ainsi, le traitement à la quercétine (lots Q et ADR+Q) et au véhicule (lots T et ADR) se fait 24 h, 5 h et 1 h avant le test de nage forcée.
- Sous-groupes B [4 lots (T, ADR, Q et ADR+Q) ; n=6]
- Sous-groupes C [4 lots (T, ADR, Q et ADR+Q) ; n=5]

Ces deux dernières sous-divisions reçoivent le même traitement de quercétine sans test de nage forcée et seront destinées à la mesure comportementale (sous-groupes B) et à la détermination de la réponse oxydative du cerveau et la variation hématologique (sous-groupes C).

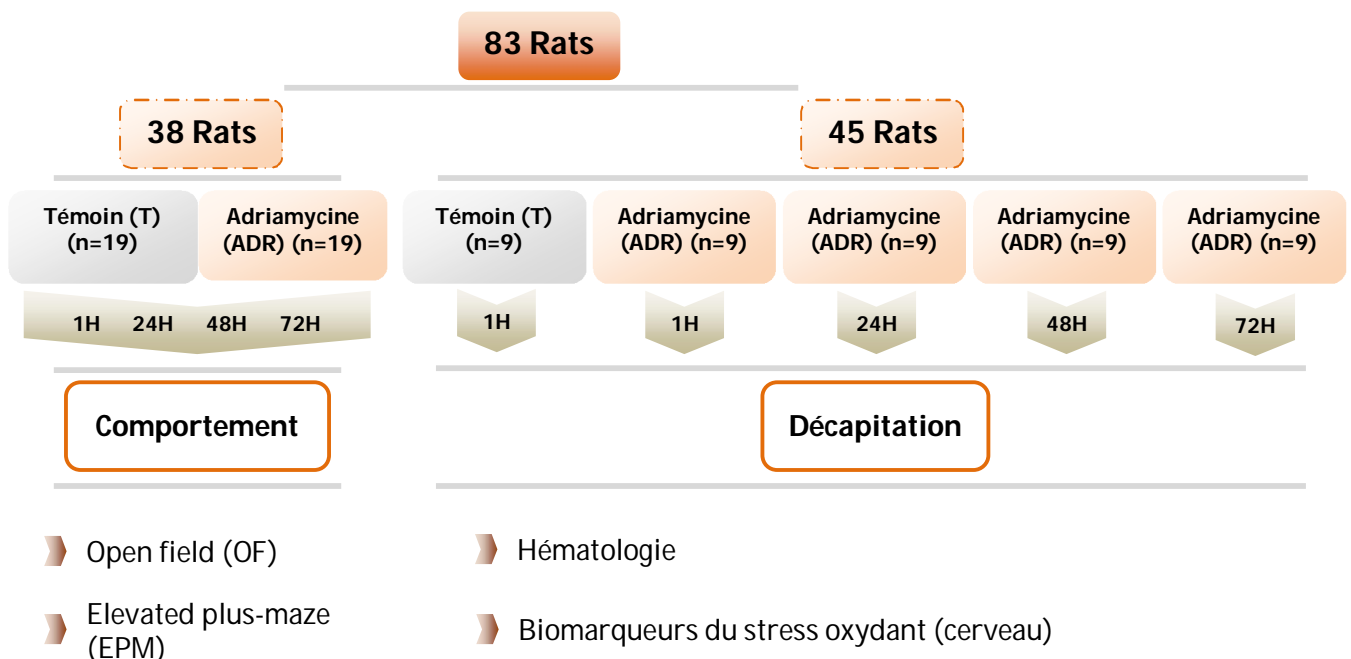


Figure 4. Illustration schématique de l'expérimentation « 1 ».

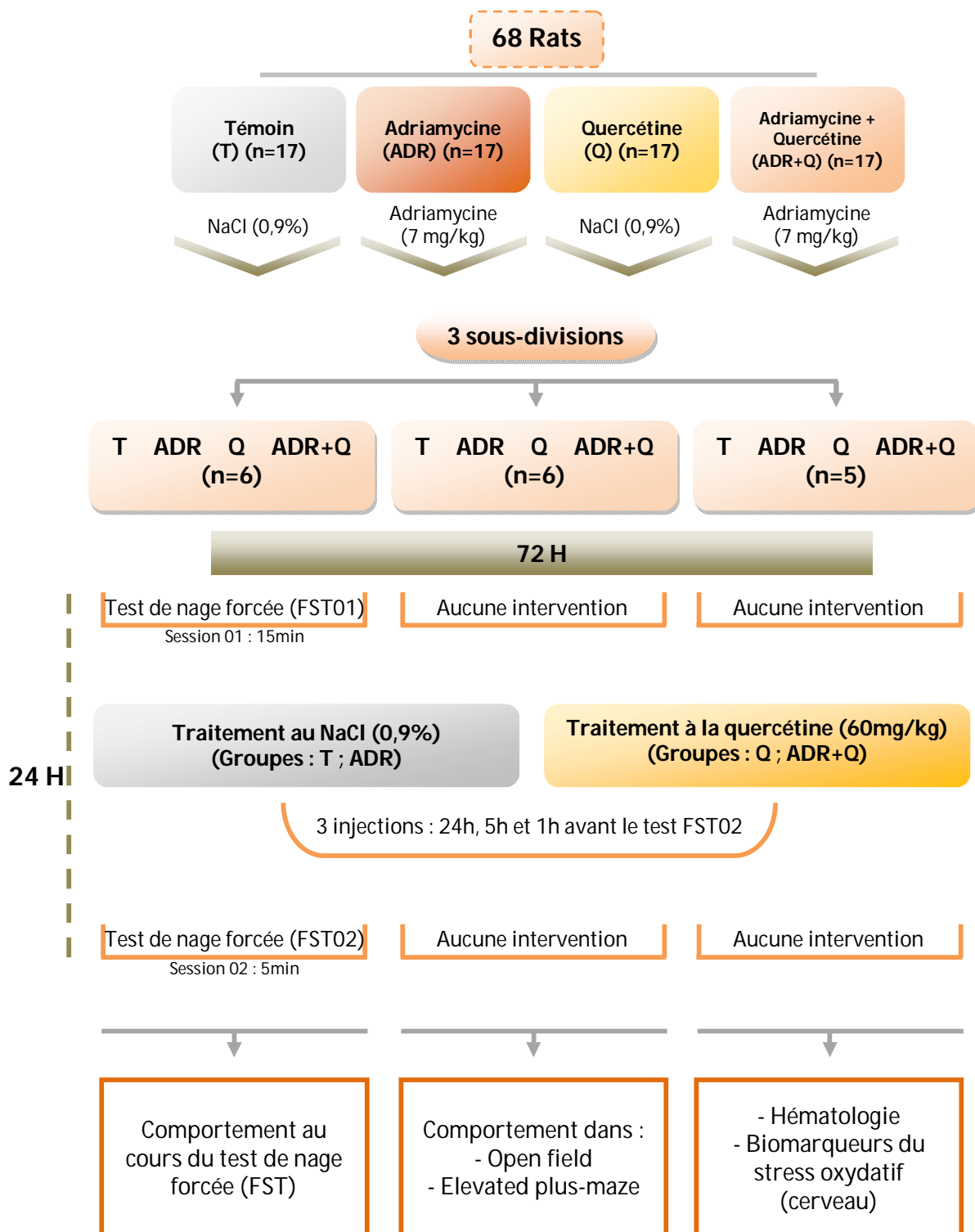


Figure 5. Illustration schématique de l'expérimentation « 2 ».

2.2.2.3. Expérimentation 3

Durant cette expérimentation, nous nous sommes intéressés au rôle protecteur du lycopène chez des rats traités à l'adriamycine. Soixante huit (68) rats ont été répartis en quatre groupes. Deux groupes (T et L) ont été injectés au véhicule (NaCl ; 0,9%) et deux groupes (ADR et ADR+L) ont été traités à l'adriamycine. Chaque groupe a été partagé en 3 sous-groupes comme suit :

- Sous-groupes A [4 lots (T, ADR, L et ADR+L) ; n=6] : Les rats de cette sous-division subissent un test de nage forcée 72 h après l'injection de l'adriamycine. Ainsi, le gavage au lycopène (lots L et ADR+L) et au véhicule (lots T et ADR) se fait 24 h, 5 h et 1 h avant le test de nage forcée.
- Sous-groupes B [4 lots (T, ADR, L et ADR+L) ; n=6]
- Sous-groupes C [4 lots (T, ADR, L et ADR+L) ; n=5]

Ces deux dernières sous-divisions reçoivent le même traitement au lycopène sans test de nage forcée et seront destinées à l'évaluation du comportement (sous-groupes B) et à la détermination de l'état oxydatif du cerveau et la variation hématologique (sous-groupes C).

2.3. Tests comportementaux

2.3.1. Test du champ ouvert (Open field ; OF)

Le test de l'OF, initialement décrit par Hall (1934, 1938), a été développé dans le but de mesurer des différences de réactivités émotionnelles chez les rongeurs. L'OF permet donc d'évaluer les comportements ambulatoires ainsi que la néophobie environnementale des rats. Brièvement, l'OF est une unité en plexiglas (70 cm × 70 cm × 40 cm) dont le plancher est divisé en zones centrale (35 cm²) et périphérique. La chambre est éclairée par une lampe rouge (25W), localisée à 130 cm du centre du dispositif. Chaque rat est placé individuellement au centre du compartiment et laissé pendant 5 min d'exploration (Sáenz et *al.*, 2006). Ses activités sont enregistrées et calculées à l'aide du logiciel ANYmaze™ (Stoelting Co., USA). Un animal anxieux aura tendance à préférer la zone périphérique tout en évitant l'entrée dans la zone centrale. Le dispositif est essuyé après chaque session avec une solution alcoolique pour palier aux effets polarisants dus aux odeurs laissées par le rat précédent.

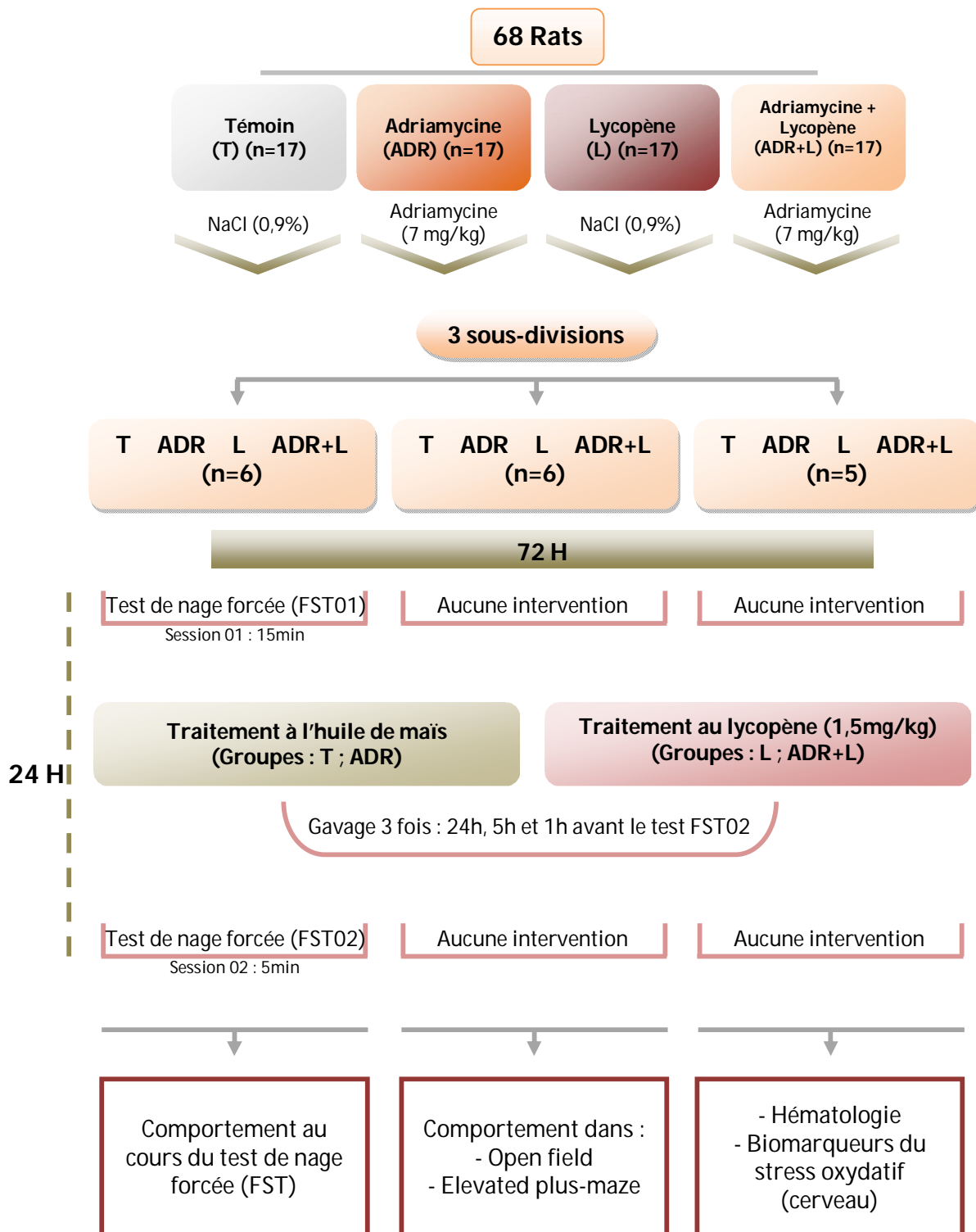


Figure 6. Illustration schématique de l'expérimentation « 3 ».

2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze ; EPM)

L'EPM est un test largement étudié pour mettre en évidence les propriétés anxiolytiques ou anxiogènes des composés pharmacologiques. Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé ayant la forme d'une croix avec deux branches ouvertes (50 × 10cm) et deux branches fermées (50 × 10 × 45 cm). L'appareil se situe à une hauteur de 50 cm au dessus du sol (Patin *et al.*, 2005). L'éclairage, venu du dessus, était une lampe électrique (60W). Chaque rat est placé individuellement au centre de l'EPM dirigé vers un des bras ouverts et son comportement en exploration libre est enregistré et examiné pendant 5 min en utilisant le logiciel ANYmaze™ (Stoelting Co., USA). Une visite était comptabilisée lorsque le rat avait les quatre pattes dans un bras. L'expérience exploite le conflit, chez les rongeurs, entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement. Les branches fermées représentent une sécurité, alors que les branches ouvertes offrent une valeur exploratoire. Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres par rapport aux espaces ouverts et éclairés. Ainsi, l'anxiété comportementale est mesurée par le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. A la fin de chaque session, l'animal est retourné à sa cage et le dispositif est essuyé avec une solution alcoolique.

2.3.3. Test de nage forcée (Forced swim test ; FST)

La nage forcée est un test largement répandu permettant d'une part d'induire un état de désespoir chez les rongeurs et d'autre part d'étudier la capacité antidépressive des agents pharmacologiques (Porsolt *et al.*, 1978). Le dispositif de ce test consiste en un aquarium (54 × 34 × 60 cm) rempli d'eau à une hauteur de 40 cm et maintenue à 24±1°C (Molina-Hernández *et al.*, 2004). A cette hauteur, le rat ne pourra pas se servir de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface et sera donc soumis à une nage forcée. 72h après l'injection de l'ADR ou du véhicule, les rats de chaque groupe ont été placés individuellement dans l'aquarium pendant 15 min (pré-test) et 24h après ils sont replacés dans ce dispositif pendant 5 min (test). A la fin de chaque session, les animaux sont retirés, séchés et réchauffés avant de regagner leur cage habituelle et l'eau de l'aquarium est renouvelée. Les mouvements des rats au cours des 5 min du test sont enregistrés et calculés à l'aide du logiciel ANYmaze™ (Stoelting Co., USA). Les temps d'immobilité, de nage et d'escalade ainsi que le nombre de défécations sont mesurés. Les animaux sont considérés immobiles lorsqu'ils flottent dans une position horizontale et

ne réalisent que de petits mouvements visant à garder leur tête au-dessus du niveau de l'eau afin d'éviter la noyade.

2.4. Prélèvements

La décapitation des rats a été effectuée 72h après l'injection de l'ADR (Expérimentation 1), 1h après la dernière injection de quercétine (Expérimentation 2) et 1h après le dernier gavage au lycopène (Expérimentation 3). Le sang a été recueilli dans des tubes à hémolyse contenant l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) pour la quantification hématologique. Le cerveau a été rapidement disséqué, pesé puis homogénéisé dans du tampon phosphate (0,1 mol/l; pH=7,4). Les homogénats obtenus (1:10) ont été centrifugés à 10000 ×g (4°C) pendant 15 min et les surnageants serviront aux dosages des paramètres du stress oxydatif.

2.5. Hématologie

Les paramètres hématologiques (WBC- globules blancs, LYM- Lymphocytes, MONO- Monocytes, GRAN- Granulocytes, RBC- globules rouges, RDW- indice de distribution des globules rouges, Hgb- hémoglobine, HCT- hématocrite, PLT- plaquettes, PCT- plaquettocrite) ont été mesurés à l'aide d'un automate d'hématologie (PCE-210 model 2009 ; Japan).

2.6. Dosages

2.6.1. Glutathion (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) a été effectué selon la méthode d'Ellman (1959). 1,0 ml de surnageant a été précipité avec 1,0 ml d'acide sulfosalicylique (4%) puis incubé à 4°C pendant 1 heure. La solution est ensuite centrifugée à 1200 ×g pendant 15 min à 4°C. 1,0 ml de surnageant a été ajouté à 2,7 ml de tampon phosphate (0,1M ; pH 8,0) et 0,2 ml de DTNB (5-5'dithio-bis-(2-acide nitrobenzoïque)). L'absorption optique a été obtenue à l'aide d'un spectrophotomètre à 412nm. Les résultats ont été exprimés en nmol de GSH par mg de protéines.

2.6.2. Glutathion-S-Transférase (GST)

L'activité de la glutathion-S-transférase (GST) a été estimée selon la méthode d'Habig *et al.* (1974). Brièvement, la mesure de l'activité GST consiste à fournir à

l'enzyme un substrat, le CDNB (1-chloro-2-4-di-nitrobenzène) en présence du glutathion. La réaction de conjugaison entre le glutathion et le CDNB entraîne la formation d'une molécule nouvelle qui absorbe la lumière à 340 nm de longueur d'onde. Les valeurs ont été données en nmol/min/mg protéines.

2.6.3. Malondialdéhyde (MDA)

La peroxydation lipidique a été évaluée par la mesure des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) dont le malondialdéhyde (MDA) (Draper et Hadley, 1990). 2,5 ml d'acide trichloroacétique (TCA, 10%) ont été ajoutés à 0,5 ml de surnageant et mis dans un bain marie à 100°C pendant 15 min. Après refroidissement dans un bain froid, le mélange a été centrifugé à 1000 $\times g$ pendant 10 min, et 2,0 ml de surnageant ont été ajoutés à 1,0 ml d'acide thiobarbiturique (TBA, 0,67%) et mis dans un bain marie à 100°C pendant 15 min. Un refroidissement dans un bain froid a été effectué puis l'absorbance a été mesurée à 532 nm. La concentration du MDA a été calculée en utilisant le coefficient d'absorption du complexe MDA-TBA ($1,56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) et exprimée en nmol MDA/mg protéines.

2.6.4. Protéines

La quantité des protéines dans les surnageants a été déterminée selon la méthode de Bradford (1976) en utilisant l'albumine bovine sérique (BSA) comme standard.

2.7. Analyse statistique des données

Ces calculs ont été effectués à l'aide du logiciel MINITAB d'analyse et de traitement statistique des données (Minitab® 15.1.1.0., Minitab Inc., USA). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM (*Standard Error of the Mean*). Les paramètres comportementaux de l'expérimentation « 1 » ont été traités par une analyse de la variance (ANOVA) à un critère de classification, suivie d'un test post-hoc de Dunnett si nécessaire. De plus, une ANOVA à deux critères de classification a été réalisée afin d'étudier l'interaction traitement \times temps. Les paramètres de stress oxydatif et de l'immunité de l'expérimentation « 1 » et tous les paramètres des expérimentations « 2 » et « 3 » ont été traités à l'aide d'une ANOVA à un critère de classification, suivie d'un test post-hoc de Tukey si nécessaire. Les valeurs de $P \leq 0,05$ sont considérées significatives.

3. RÉSULTATS

3.1. Expérimentation 1 : Effets du traitement aigu à l'adriamycine

3.1.1. Changement pondéral

L'administration de l'adriamycine par une seule injection intrapéritonéale (7 mg/kg de poids corporel) chez les rats mâles provoque une perte significative du poids corporel ($p < 0,001$) comparativement aux témoins de la même période (Fig. 7). Cette perte est plus prononcée 24h après traitement.

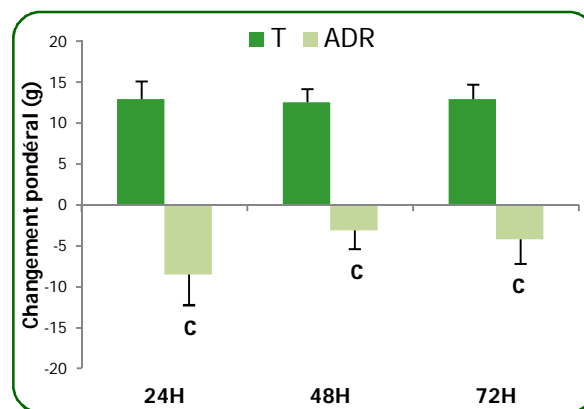


Figure 7. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 24h, 48h et 72h post-traitement. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=19). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). c $p < 0,001$ ADR vs T correspondant.

3.1.2. Evaluation de l'anxiété

3.1.2.1. Au niveau de l'open field (OF)

La Fig. 8 résume le comportement des rats témoins et traités dans l'open field. D'après les résultats obtenus, L'ADR provoque une diminution significative de la distance traversée dans le dispositif 1h et 24h ($p < 0,01$), 48h et 72h ($p < 0,001$) après traitement par rapport aux témoins de la même période (Fig. 8A). Les vitesses moyenne et maximale diminuent significativement chez les rats traités à l'ADR comparativement à ceux recevant le véhicule (Figs. 8B et C respectivement). Par ailleurs, une ANOVA à deux critères de classification sur ces paramètres révèle un effet significatif du traitement ($p < 0,001$) ; cependant, aucun effet n'a été indiqué concernant le facteur temps ($p = 0,320$, $p = 0,078$ et $p = 0,921$ respectivement) ou l'interaction traitement \times temps ($p = 0,466$, $p = 0,835$ et $p = 0,914$ respectivement).

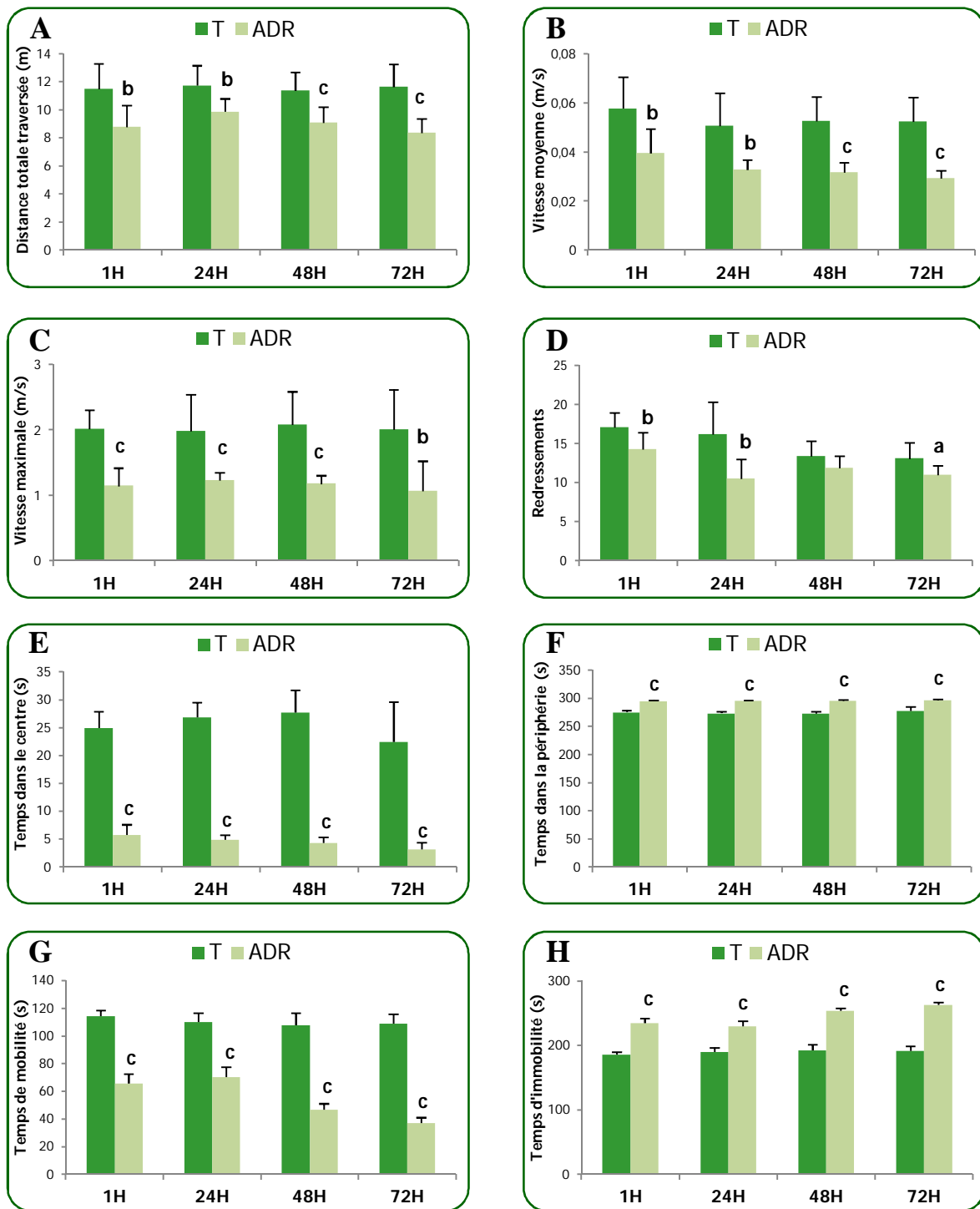


Figure 8. Comportement des rats témoins et traités à l'adriamycine dans l'open field. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de redressements durant le test (D). Temps passés dans le centre et la périphérie du dispositif (E et F respectivement). Temps de mobilité et d'immobilité durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=19). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T correspondant.

La Fig. 8D montre une diminution significative du nombre de redressements chez les animaux recevant l'ADR 1h et 24h ($p < 0,01$) et 72h ($p < 0,05$) après l'injection par rapport aux contrôles correspondants. Une ANOVA à deux critères de classification indique un effet significatif non seulement du traitement et du temps ($p < 0,001$), mais aussi de l'interaction traitement \times temps ($p < 0,05$). En outre, les rats traités à l'ADR passent moins de temps dans la zone centrale ($p < 0,001$) et plus de temps dans la partie périphérique ($p < 0,001$) de l'OF, comparativement aux témoins de la même période (Figs. 8E et F). L'ANOVA à deux critères de classification révèle un effet significatif du traitement ($p < 0,001$) et du temps ($p < 0,05$) ; toutefois, aucune signification n'a été signalée pour l'interaction traitement \times temps ($p = 0,165$). De plus, les Figs. 8G et H montrent que les animaux recevant l'ADR passent moins de temps mobiles et plus de temps immobiles ($p < 0,001$) dans le dispositif par rapport aux contrôles respectifs. L'ANOVA à deux critères de classification montre un effet significatif des deux facteurs traitement et temps ($p < 0,001$), ainsi que l'interaction traitement \times temps ($p < 0,001$).

3.1.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)

La Fig. 9A montre que la distance totale traversée par les rats traités à l'ADR diminue significativement 1h ($p < 0,01$), 24h, 48h et 72 ($p < 0,001$) après l'injection, comparativement aux rats témoins correspondants. La comparaison multiple en utilisant une ANOVA à deux critères de classification révèle un effet significatif du traitement ($p < 0,001$) ; cependant, aucune signification n'a été enregistrée concernant le facteur temps ($p = 0,175$) ni l'interaction traitement \times temps ($p = 0,195$). D'autre part, la vitesse moyenne diminue significativement suite au traitement par l'ADR (1h et 24h : $p < 0,01$; 48h et 72h : $p < 0,001$; Fig. 9B). L'ANOVA à deux critères de classification indique un effet significatif du traitement ($p < 0,001$) et du temps ($p < 0,01$) ; toutefois, aucun effet significatif n'a été détecté pour l'interaction traitement \times temps ($p = 0,063$). Nos résultats montrent que la vitesse maximale enregistrée dans le dispositif décroît significativement chez les animaux traités par l'ADR ($p < 0,001$) comparativement aux témoins (Fig. 9C). L'ANOVA à deux critères de classification révèle un effet significatif du traitement et de l'interaction traitement \times temps ($p < 0,001$), tandis que le facteur temps est non significatif ($p = 0,149$). Le traitement à l'ADR provoque une réduction significative du nombre de défécations ($p < 0,05$) 1h après l'injection. L'ANOVA à deux critères de classification n'a détecté aucune signification ni des facteurs ni de leur interaction.

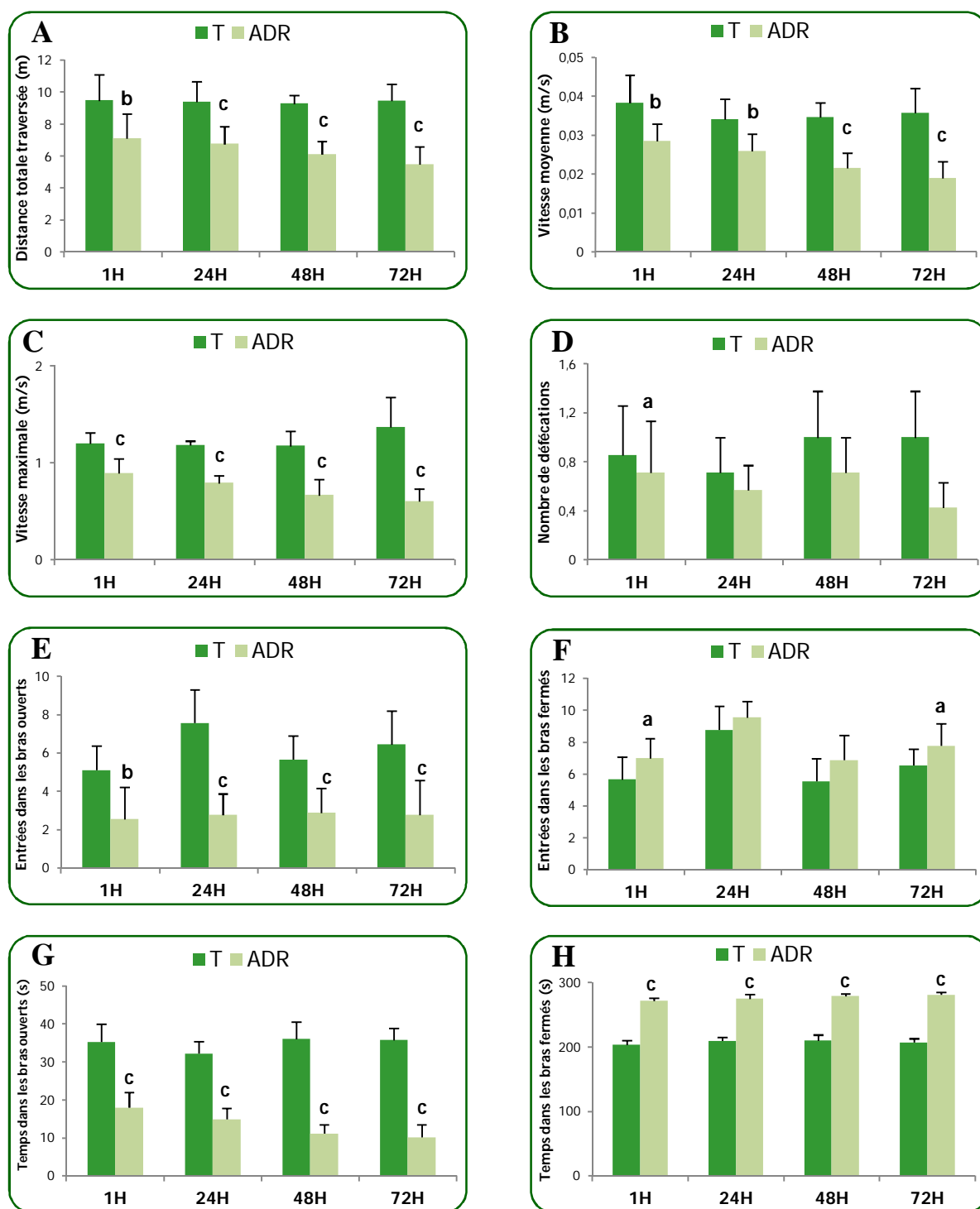


Figure 9. Comportement des rats témoins et traités à l'adriamycine dans l'elevated plus-maze. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de défécations durant le test (D). Nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés du dispositif (E et F respectivement). Temps passés dans les bras ouverts et fermés durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=19). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T correspondant.

Par ailleurs, l'ADR provoque une diminution du nombre d'entrées dans les bras ouverts 1h ($p < 0,01$), 24h, 48h et 72h ($p < 0,001$) après traitement par rapport aux témoins respectifs (Fig. 9E). L'ANOVA à deux critères de classification indique un effet significatif du traitement ($p < 0,001$), mais ni du facteur temps ($p = 0,065$) ni de l'interaction traitement \times temps ($p = 0,116$). De plus, une seule injection d'ADR induit une réduction du temps passé dans les bras ouverts ($p < 0,001$) comparativement aux animaux recevant le véhicule (Fig. 9G). La comparaison multiple à l'aide d'une ANOVA à deux critères de classification permet de signaler des effets significatifs du traitement ($p < 0,001$), du temps ($p < 0,05$) et de l'interaction traitement \times temps ($p < 0,01$).

Au contraire, le nombre d'entrées dans les bras fermés augmente après traitement par l'ADR seulement à 1h et 72h ($p < 0,05$) par rapport aux contrôles correspondants (Fig. 9F). L'ANOVA à deux critères de classification indique un effet significatif du traitement et du temps ($p < 0,001$) ; cependant, l'interaction traitement \times temps est non significative ($p = 0,910$). De même, les rats traités à l'ADR passent plus de temps dans les bras fermés ($p < 0,001$) comparativement à ceux recevant le véhicule (Fig. 9H). La comparaison multiple à l'aide d'une ANOVA à deux critères de classification révèle un effet significatif du traitement ($p < 0,001$) et du temps ($p < 0,01$), tandis que l'interaction traitement \times temps est non significative ($p = 0,209$).

3.1.3. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau

3.1.3.1. Variation du poids cérébral

Une seule injection de l'adriamycine à raison de 7 mg/kg chez les rats est sans effet significatif sur le poids absolu du cerveau comparativement aux témoins. Toutefois, le poids relatif augmente 24h, 48h et 72h ($p < 0,001$) après traitement (Tab. 2).

Tableau 1. Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine).

Poids cérébral	T	ADR-1H	ADR-24H	ADR-48H	ADR-72H
Absolu	1,52 \pm 0,03	1,51 \pm 0,03	1,43 \pm 0,02	1,46 \pm 0,03	1,45 \pm 0,02
Relatif	0,59 \pm 0,02	0,60 \pm 0,03	0,82 \pm 0,01 c	0,75 \pm 0,01 c	0,71 \pm 0,01 c

Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9).
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T.

3.1.3.2. Activité de la glutathion-S-transférase

Nos résultats indiquent une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de la GST chez les rats traités à l'adriamycine tout au long des 72 h étudiées comparativement aux rats témoins, en signalant que cette activité est maximale 24 h après l'injection du traitement (Fig. 10).

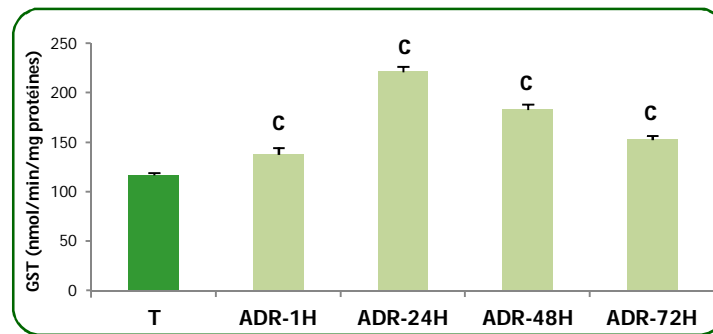


Figure 10. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). c $p < 0,001$ ADR vs T.

3.1.3.3. Taux du glutathion

Le traitement aigu des rats par l'adriamycine induit une diminution significative ($p < 0,001$) de la teneur cérébrale en glutathion réduit. D'après la Fig. 11, cette déplétion apparaît plus importante 72h suite à l'injection du traitement.

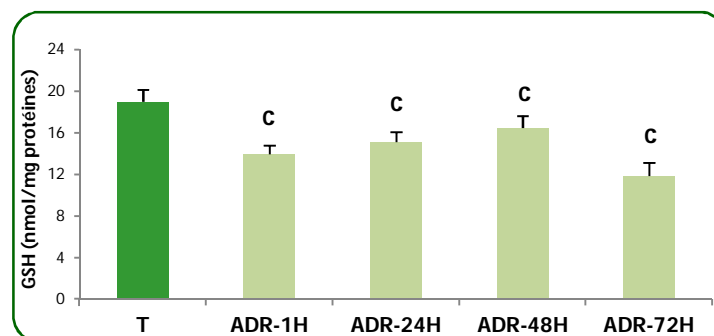


Figure 11. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). c $p < 0,001$ ADR vs T.

3.1.3.4. Peroxydation lipidique

La déplétion de la défense antioxydante cérébrale a été associée par une peroxydation lipidique importante, révélée par l'augmentation progressive du taux du malondialdéhyde chez les rats injectés par l'adriamycine par rapport à ceux traités au véhicule (Fig. 12).

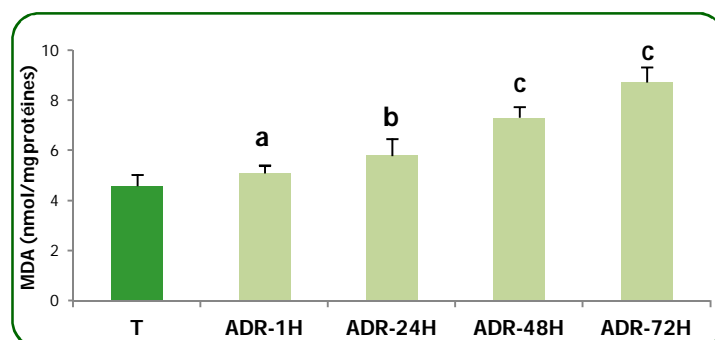


Figure 12. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T.

3.1.4. Hématologie

Les leucocytes totaux diminuent significativement chez les rats traités par l'ADR comparativement aux témoins (1h, 24h et 72h : $p < 0,001$; 48h : $p < 0,01$; Tab. 2). Une lymphopénie significative a été enregistrée chez les rats traités à l'ADR ($p < 0,001$; Fig. 13A) par rapport aux contrôles. Cette réduction lymphocytaire apparaît rapidement (1h) après l'injection d'ADR. De même, le pourcentage des lymphocytes dans les leucocytes totaux décroît significativement ($p < 0,001$; Fig. 13B) suite au traitement à l'ADR.

D'après nos résultats, le nombre des monocytes augmente significativement 1h, 48h ($p < 0,001$) et 72h ($p < 0,05$; Fig. 13C), et diminue non-significativement à 24h ($p = 0,572$) suite au traitement à l'ADR comparativement aux témoins. En outre, le pourcentage des monocytes dans les leucocytes totaux présente une augmentation significative ($p < 0,001$; Fig. 13D) durant toutes le 72h étudiées après l'injection de l'ADR.

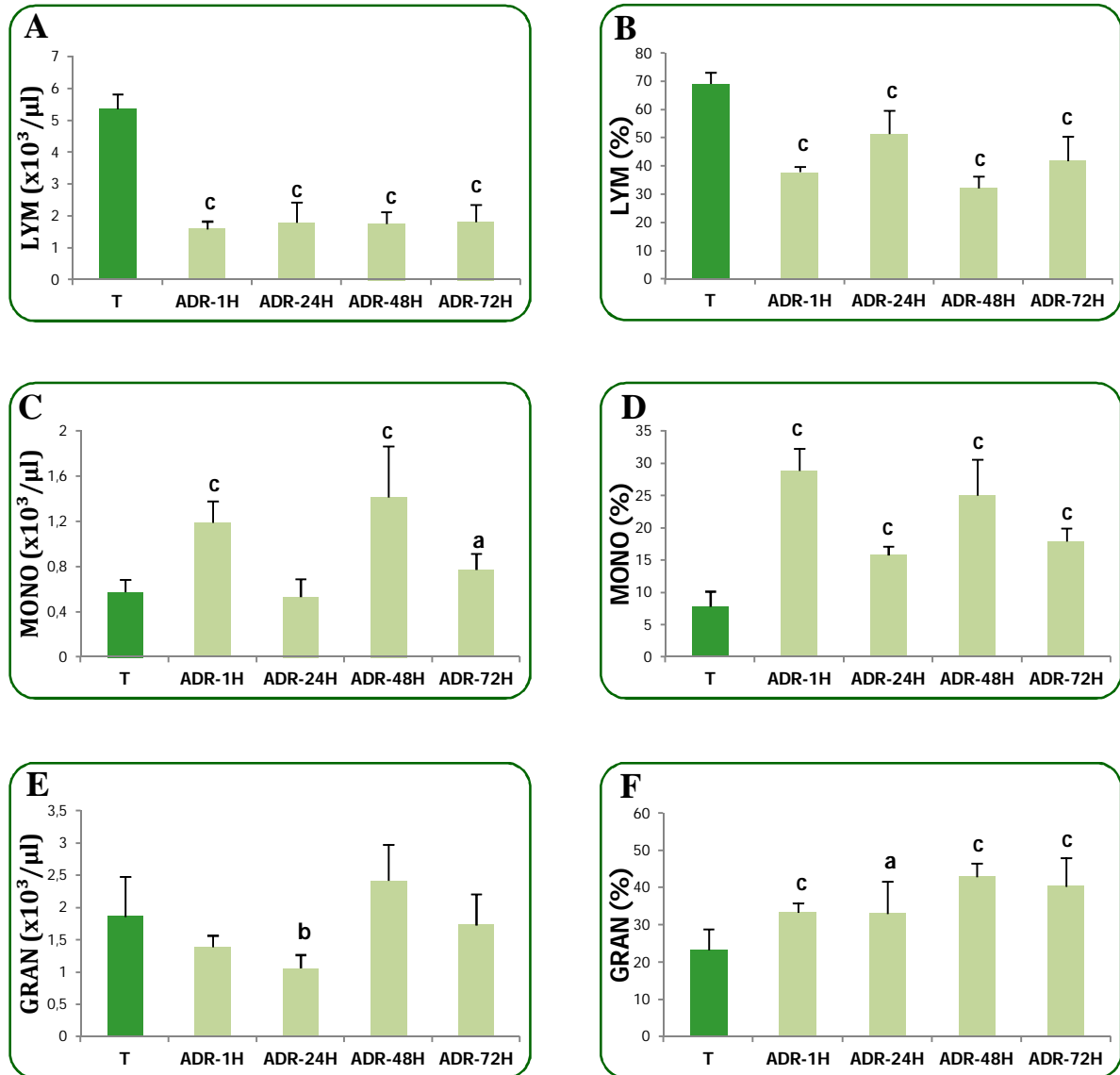


Figure 13. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités à l'adriamycine. Taux des lymphocytes, monocytes et granulocytes (A, C et E respectivement). Pourcentages des lymphocytes, monocytes et granulocytes (B, D et F respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T.

Par ailleurs, le taux des granulocytes diminue significativement à 24h ($p < 0,01$; Fig. 13E), tandis qu'il augmente non-significativement à 48h ($p = 0,105$) suite au traitement d'ADR par rapport aux contrôles. Le nombre relatif (i.e. pourcentage) des granulocytes augmente significativement chez les rats traités à l'ADR 1h, 48h, 72h ($p < 0,001$) et 24h ($p < 0,05$; Fig. 13F) après l'injection comparativement à ceux recevant le véhicule.

Le nombre de globules rouges circulants décroît significativement suite au traitement par l'ADR à 1h, 24h, 72h ($p < 0,001$) et 48h ($p < 0,05$; Tab. 2). Toutefois, l'indice de distribution des globules rouges (RDW) augmente significativement 1h ($p < 0,001$; Tab. 2) suite au traitement par rapport aux témoins. En outre, la concentration de l'hémoglobine résulte en une réduction significative seulement 1h ($p < 0,001$) et 24h ($p < 0,05$; Tab. 2) après injection. De même, l'hématocrite diminue significativement chez les animaux traités durant les 72h étudiées ($p < 0,001$; Tab. 2) en comparaison aux contrôles. Le taux des plaquettes décroît significativement suite à l'injection d'ADR (1h : $p < 0,05$; 24h : $p < 0,001$; 72h : $p < 0,01$; Tab. 2). Dans le même sens, la plaquettocrite (PCT) diminue significativement chez les rats traités par l'ADR à 1h, 72h ($p < 0,01$) et 24h ($p < 0,001$; Tab. 2) par rapport aux témoins.

Tableau 2. Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités à l'adriamycine 1h, 24h, 48h et 72h après traitement. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine).

Paramètres	T	ADR-1H	ADR-24H	ADR-48H	ADR-72H
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	07,78 \pm 0,96	04,16 \pm 0,49 c	03,40 \pm 0,73 c	05,60 \pm 1,16 b	04,33 \pm 0,85 c
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	09,35 \pm 0,21	06,78 \pm 0,32 c	07,75 \pm 0,16 c	08,40 \pm 0,24 a	08,17 \pm 0,08 c
Hgb (g/dl)	13,16 \pm 0,11	10,80 \pm 0,24 c	12,52 \pm 0,20 a	13,56 \pm 0,35	12,82 \pm 0,11
HCT (%)	48,44 \pm 0,42	33,42 \pm 1,29 c	41,32 \pm 0,56 c	41,97 \pm 1,20 c	42,15 \pm 0,55 c
RDW (%)	14,61 \pm 0,06	15,73 \pm 0,24 c	14,70 \pm 0,32	15,14 \pm 0,38	14,59 \pm 0,10
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	455,6 \pm 47,8	327,0 \pm 17,8 a	162,9 \pm 27,0 c	332,2 \pm 46,1	216,0 \pm 52,6 b
PCT (%)	00,28 \pm 0,02	00,18 \pm 0,01 b	00,11 \pm 0,02 c	00,22 \pm 0,03	00,14 \pm 0,03 b

Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=9).
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ ADR vs T.

3.2. Expérimentation 2: Effets de la quercétine chez les rats traités à l'adriamycine

3.2.1. Changement pondéral

D'après la Fig. 14, les rats recevant l'injection d'ADR perdent significativement leur poids corporel ($p < 0,001$) comparativement aux témoins. Une augmentation du poids corporel est enregistrée chez les rats traités à la quercétine ($p < 0,001$) par rapport au groupe ADR. La quercétine atténue la perte du poids corporel enregistrée chez les rats traités à l'ADR ($p < 0,001$), bien que le gain pondéral soit inférieur à celui des groupes T et Q ($p < 0,001$).

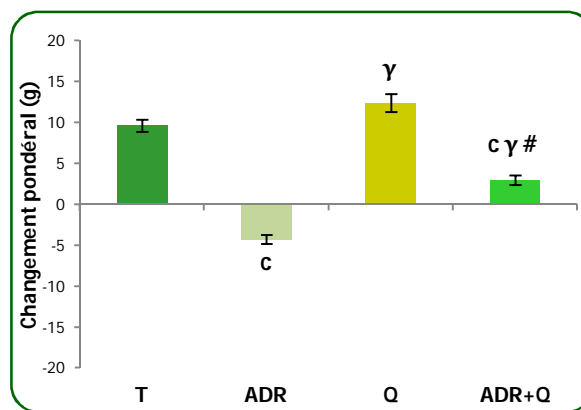


Figure 14. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=5). T (Témoin); ADR (Adriamycine); Q (Quercétine). c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs Q.

3.2.2. Evaluation de l'anxiété

3.2.2.1. Au niveau de l'open field (OF)

L'injection d'ADR à 7 mg/kg de poids corporel chez les rats mâles adultes a provoqué une diminution significative de la distance traversée ($p < 0,01$) au niveau de l'OF comparativement au groupe témoin. La quercétine augmente significativement la distance traversée par les rats prétraité au véhicule ou à l'ADR ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement) par rapport au groupe ADR (Fig. 15A).

De même, les vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif baissent significativement ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) chez les animaux traités à l'ADR en comparaison au groupe témoin. La vitesse moyenne décroît significativement après traitement à la quercétine chez les groupes Q et ADR+Q ($p < 0,05$) par rapport au témoin,

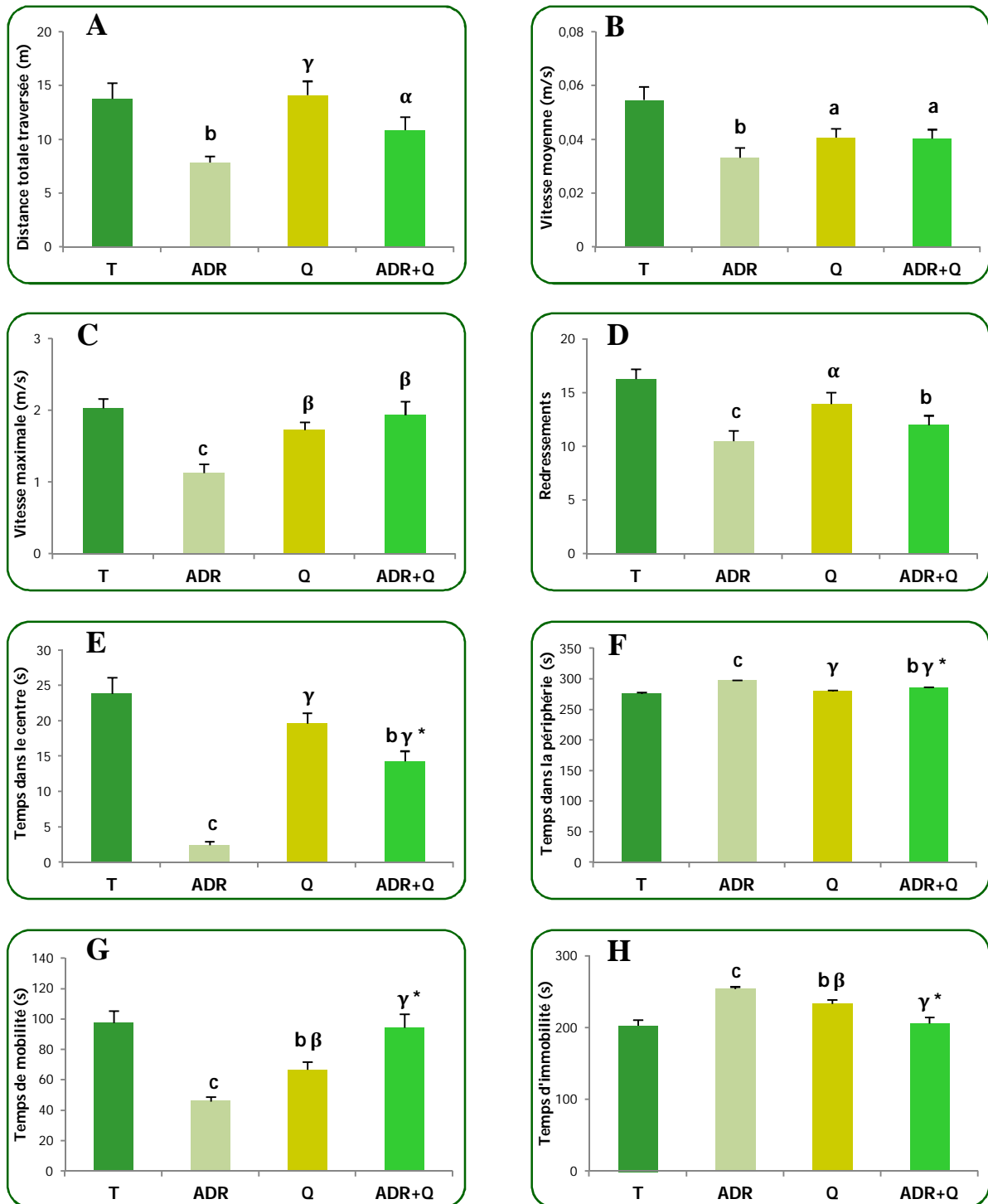


Figure 15. Comportement des rats témoins et traités dans l'open field. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de redressements durant le test (D). Temps passés dans le centre et la périphérie du dispositif (E et F respectivement). Temps de mobilité et d'immobilité durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=6). T (Témoin); ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. α $p < 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. * $p < 0,05$ vs Q.

tandis que la vitesse maximale augmente significativement chez les groupes Q et ADR+Q ($p < 0,01$) en comparaison aux rats du groupe ADR (Fig. 15B et C).

Par ailleurs, le nombre de redressements diminue significativement chez les groupes ADR et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) par rapport aux contrôles. Les animaux recevant la quercétine ont montré un accroissement du nombre de redressements ($p < 0,05$) comparativement au groupe ADR (Fig. 15D).

D'après la Fig. 15E et F, les rats des groupes ADR et ADR+Q passent moins de temps dans la zone centrale ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) et par conséquent plus de temps dans la région périphérique ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) en comparaison à ceux du groupe T. L'administration de la quercétine chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR a induit une augmentation du temps passé dans l'aire centrale ($p < 0,001$) et donc une diminution du temps passé dans l'aire périphérique ($p < 0,001$) du dispositif comparativement au groupe ADR. De plus, les animaux du groupe ADR+Q passent significativement moins de temps dans le centre ($p < 0,05$) et plus de temps dans la périphérie ($p < 0,05$) de l'OF par rapport au groupe Q.

Nos résultats ont révélé que les rats traités à l'ADR et à la quercétine passent significativement moins de temps en mobilité ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) et plus de temps en immobilité ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) dans l'OF comparativement aux rats recevant le véhicule. Les animaux Q et ADR+Q présentent un temps de mobilité plus élevé ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) et un temps d'immobilité réduit ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) par rapport au groupe ADR. Les rats du groupe ADR+Q ont montré un accroissement du temps de mobilité ($p < 0,05$) et une déplétion du temps d'immobilité ($p < 0,05$) dans le dispositif comparativement au groupe Q (Fig. 15G et H).

3.2.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)

L'évaluation de l'activité des rats au niveau de l'EPM est illustrée dans la Fig. 16. Nous avons enregistré une diminution significative de la distance traversée ($p < 0,01$) dans le dispositif suite au traitement à l'ADR par rapport aux contrôles. Le traitement de quercétine chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR a provoqué une élévation significative de la distance traversée ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) dans l'EPM comparativement au groupe ADR (Fig. 16A).

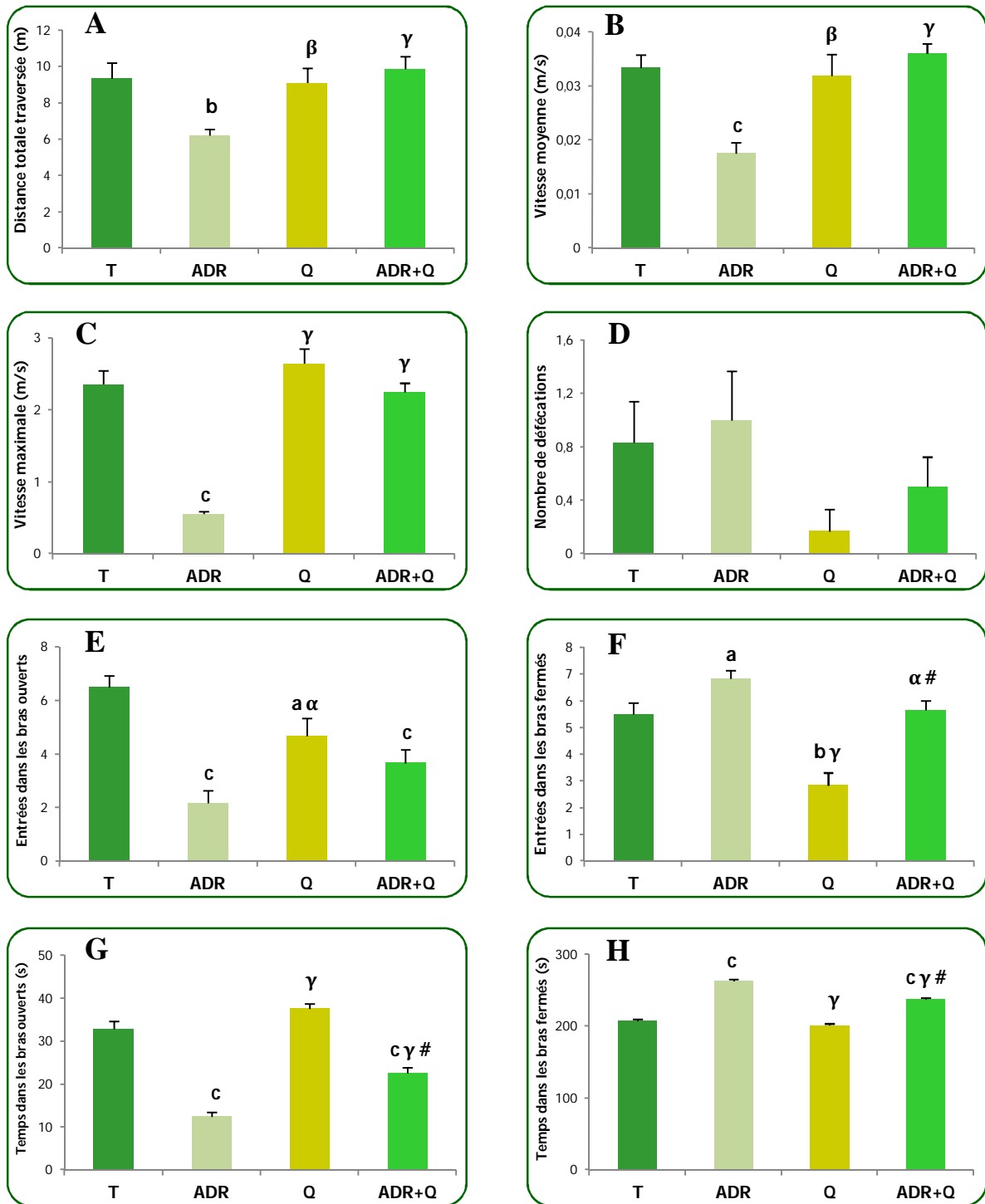


Figure 16. Comportement des rats témoins et traités dans l'élevated plus-maze. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de défécations durant le test (D). Nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés du dispositif (E et F respectivement). Temps passés dans les bras ouverts et fermés durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=6). T (Témoin); ADR (Adriamycine); Q (Quercétine). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. α $p < 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs Q.

Les vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif diminuent significativement ($p < 0,001$) après injection de l'ADR par rapport au groupe T. Toutefois, elles augmentent chez les groupes Q ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) et ADR+Q ($p < 0,001$) comparativement aux rats recevant l'ADR (Fig. 16B et C). D'autre part, aucune différence significative entre les groupes n'a été signalée concernant le nombre de défécations (Fig. 16D).

Par ailleurs, le traitement à l'ADR décroît significativement le nombre d'entrées dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et augmente le nombre d'entrées dans les bras fermés ($p < 0,05$) du dispositif par rapport au groupe T. Les animaux traités à la quercétine présentent un nombre d'entrées dans les bras ouverts inférieur à celui des contrôles ($p < 0,05$) et supérieur à celui des animaux recevant l'ADR ($p < 0,05$). De plus, ils ont un nombre d'entrées dans les bras fermés inférieur à celui des rats traités au véhicule ($p < 0,01$) et à l'ADR ($p < 0,001$). Les rats du groupe ADR+Q ont un nombre d'entrées dans les bras ouverts inférieur à celui des animaux témoins ($p < 0,001$), et un nombre d'entrées dans les bras fermés inférieur à celui des rats traités à l'ADR ($p < 0,05$) mais supérieur à celui des animaux recevant la quercétine ($p < 0,001$; Fig. 16 E et F).

En outre, les rats des groupes ADR et ADR+Q passent moins de temps dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et plus de temps dans les bras fermés ($p < 0,001$) de l'EPM par rapport aux contrôles. La quercétine administrée chez les animaux prétraités au véhicule ou à l'ADR augmente significativement le temps passé dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et diminue le temps passé dans les bras fermés ($p < 0,001$) du dispositif comparativement aux rats recevant l'ADR. Les animaux du groupe ADR+Q passent moins de temps dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et plus de temps dans les bras fermés ($p < 0,001$) de l'EPM que les rats traités à la quercétine (Fig. 16G et H).

3.2.3. Evaluation de la dépression

Le traitement des animaux à l'ADR augmente significativement le temps d'immobilité et de nage ($p < 0,001$) et diminue le temps d'escalade ($p < 0,001$) comparativement au groupe T. Par ailleurs, l'administration de la quercétine diminue significativement le temps d'immobilité ($p < 0,001$), augmente le temps de nage et d'escalade ($p < 0,001$) et supprime la défécation ($p < 0,001$) en comparaison aux groupes T et ADR. La quercétine injectée aux rats traités préalablement à l'ADR provoque une diminution du temps d'immobilité ($p < 0,001$) et une augmentation du temps de nage

($p < 0,001$) par rapport aux groupes T et ADR. Toutefois, le temps d'escalade était inférieur à celui enregistré chez les témoins ($p < 0,001$) et supérieur à celui du groupe ADR ($p < 0,001$). En outre, le groupe ADR+Q présente une augmentation significative du temps d'immobilité et du nombre de défécation ($p < 0,001$) ainsi qu'une diminution du temps de nage ($p < 0,01$) et d'escalade ($p < 0,001$) par rapport au groupe Q (Fig. 17).

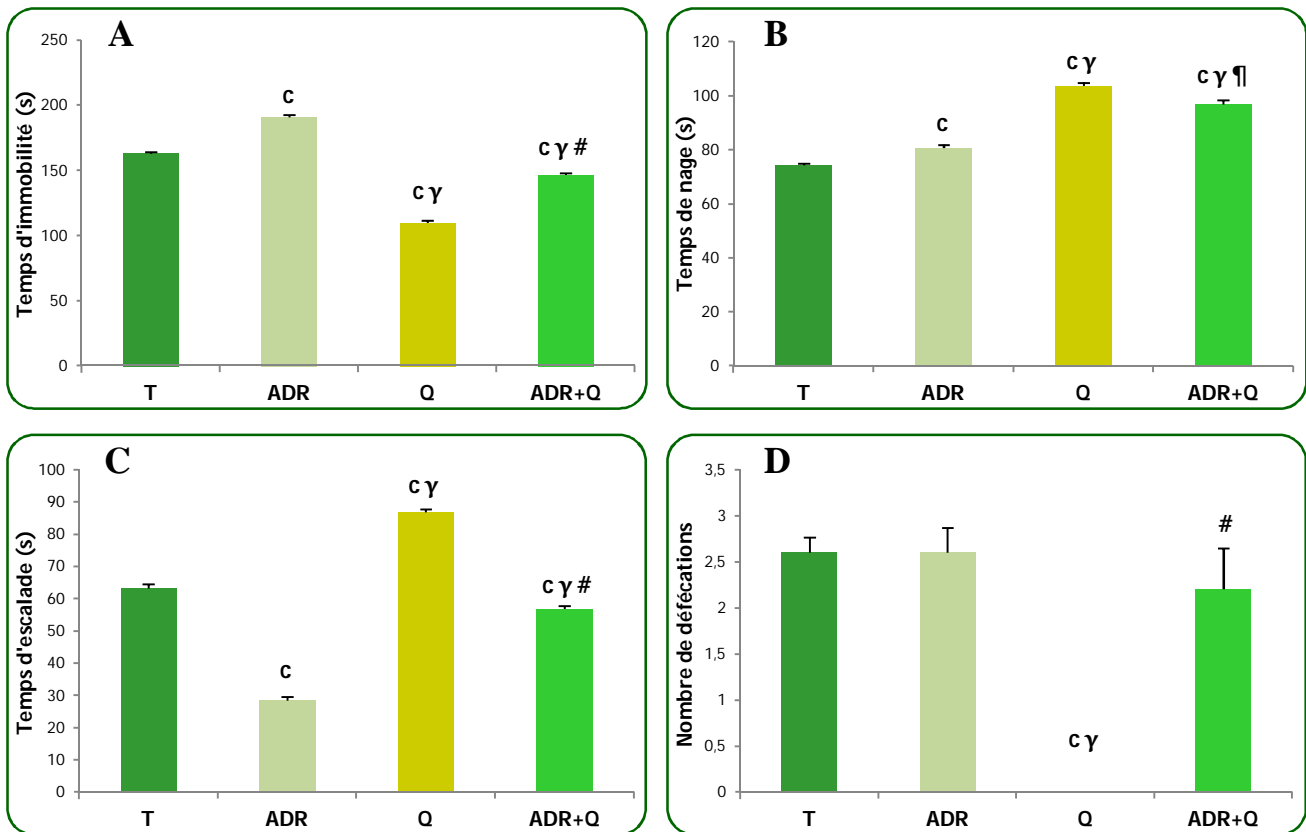


Figure 17. Comportement des rats témoins et traités au cours du test de nage forcée. Temps d'immobilité (A). Temps de nage (B). Temps d'escalade (C). Nombre de défécations durant le test (D). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM ($n=6$). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine). c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. $\¶$ $p < 0,01$; $\#$ $p < 0,001$ vs Q.

3.2.4. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau

3.2.4.1. Variation du poids cérébral

D'après le Tab. 3, l'ADR et la quercétine n'ont aucun effet significatif sur les poids absolu et relatif du cerveau. Ainsi, le poids absolu des rats des groupes ADR, Q et ADR+Q diminue non significativement ($p=0,335$, $p=0,244$ et $p=0,159$ respectivement) par rapport aux témoins. Cependant, une augmentation non significative ($p=0,412$) du poids relatif a été signalée chez les animaux traités à l'ADR comparativement au groupe T.

Tableau 3. Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine).

Poids cérébral	T	ADR	Q	ADR+Q
Absolu	1,61 ± 0,04	1,53 ± 0,06	1,53 ± 0,05	1,54 ± 0,02
Relatif	0,65 ± 0,04	0,73 ± 0,07	0,63 ± 0,03	0,66 ± 0,04

Les données sont représentées en moyenne ± SEM (n=5).

3.2.4.2. Activité de la glutathion-S-transférase

L'activité de la GST augmente significativement chez les rats des groupes ADR et ADR+Q ($p < 0,001$) comparativement aux contrôles. L'administration de la quercétine chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR réduit significativement l'activité de la GST ($p < 0,001$) par rapport aux animaux recevant l'ADR. Par ailleurs, les rats du groupe ADR+Q ont montré un accroissement significatif de l'activité de la GST ($p < 0,001$) par rapport à ceux du groupe Q (Fig. 18).

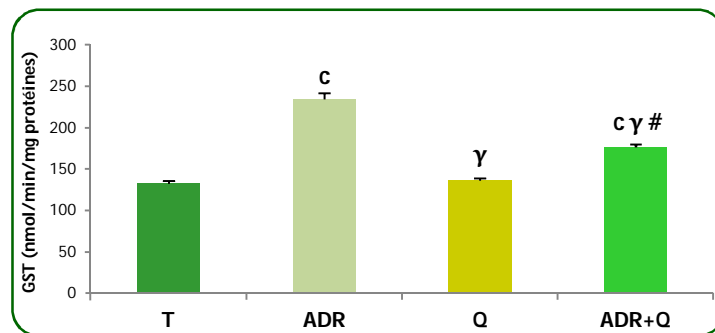


Figure 18. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne ± SEM (n=5). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine). c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs Q.

3.2.4.3. Taux du glutathion

Une déplétion significative du taux de GSH réduit a été enregistrée chez les animaux des groupes ADR et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement) par rapport aux témoins. Le traitement à la quercétine augmente significativement le niveau de GSH chez les rats des groupes Q et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) comparativement à ceux traités à l'ADR. En outre, les animaux du groupe ADR+Q ont

révélé une réduction significative du taux de GSH ($p < 0,05$) en comparaison à ceux du groupe Q (Fig. 19).

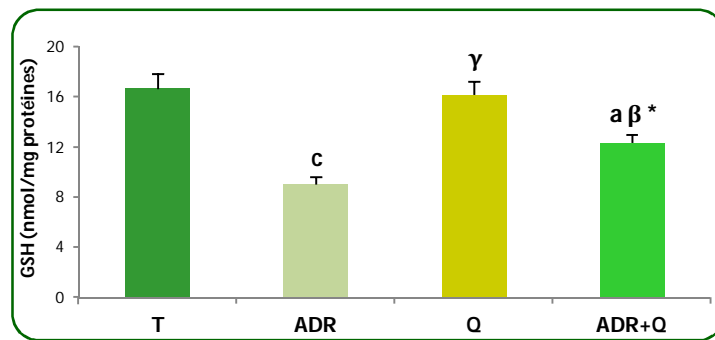


Figure 19. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=5). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine). a $p < 0,05$; c $p < 0,001$ vs T. β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. * $p < 0,05$ vs Q.

3.2.4.4. Peroxydation lipidique

Une augmentation significative de la peroxydation lipidique a été signalée chez les rats des groupes ADR et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) par rapport aux contrôles. La quercétine a montré une réduction de la peroxydation lipidique chez les animaux des groupes Q et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) comparativement à ceux du groupe ADR. D'autre part, la peroxydation lipidique accroît significativement chez les rats du groupe ADR+Q ($p < 0,01$) par rapport à ceux du groupe Q (Fig. 20).

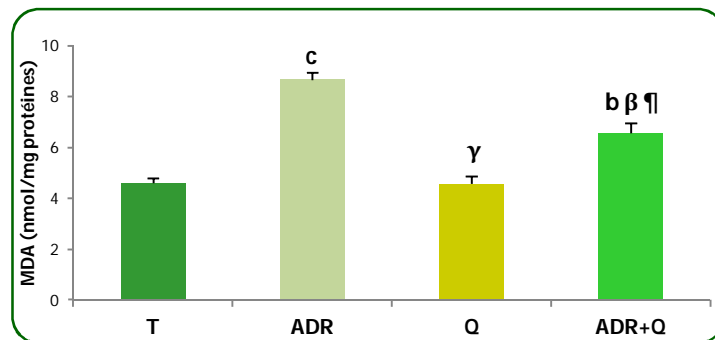


Figure 20. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=5). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine). b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. ¶ $p < 0,01$ vs Q.

3.2.5. Hématologie

Les leucocytes totaux diminuent significativement ($p < 0,01$) chez les rats traités à l'ADR par rapport aux contrôles. La quercétine injectée aux animaux prétraités au véhicule ou à l'ADR a induit un accroissement significative du taux de leucocytes totaux ($p < 0,05$) comparativement aux rats du groupe ADR (Tab. 4).

Une lymphopénie et une réduction du pourcentage des lymphocytes ($p < 0,001$) ont été remarquées chez les animaux des groupes ADR et ADR+Q par rapport aux témoins. En outre, nous avons signalé une élévation significative du nombre et du pourcentage de lymphocytes après traitement à la quercétine chez les rats des groupes Q ($p < 0,001$) et ADR+Q ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement) par rapport aux animaux recevant l'ADR (Fig. 21A et B).

Le nombre et le pourcentage des monocytes dans les leucocytes totaux augmentent significativement ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) chez les animaux des groupes ADR et ADR+Q par rapport aux contrôles. La quercétine diminue le nombre de monocytes chez les rats du groupe Q ($p < 0,01$) ainsi que son pourcentage chez les rats des groupes Q ($p < 0,001$) et ADR+Q ($p < 0,05$) comparativement aux animaux traités à l'ADR. De plus, une augmentation significative du nombre ($p < 0,01$) et du pourcentage ($p < 0,001$) des monocytes est enregistrée chez les rats du groupe ADR+Q comparativement à ceux du groupe Q (Fig. 21C et D).

Le pourcentage des granulocytes dans les leucocytes totaux s'élève significativement chez les rats des groupes ADR ($p < 0,001$) et ADR+Q ($p < 0,01$) par rapport aux contrôles. Par contre, il diminue significativement chez les animaux du groupe Q ($p < 0,01$) comparativement à ceux du groupe ADR. La quercétine injectée chez les rats prétraités à l'ADR a provoqué un accroissement du nombre et du pourcentage des granulocytes ($p < 0,05$) par rapport aux rats du groupe Q (Fig. 21E et F).

D'après les résultats présentés dans le Tab. 4, l'injection d'ADR chez les rats abaisse significativement le nombre de globules rouges et l'hématocrite ($p < 0,01$) et accroît l'indice de distribution des globules rouges (RDW ; $p < 0,05$) comparativement aux rats recevant le véhicule. Toutefois, l'administration de la quercétine chez les rats prétraités au véhicule (Q) ou à l'ADR (ADR+Q) a montré une élévation statistiquement significative du taux des globules rouges ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement), d'hémoglobine ($p < 0,05$) et de l'hématocrite ($p < 0,01$ et $p < 0,05$ respectivement) par rapport aux rats du groupe ADR.

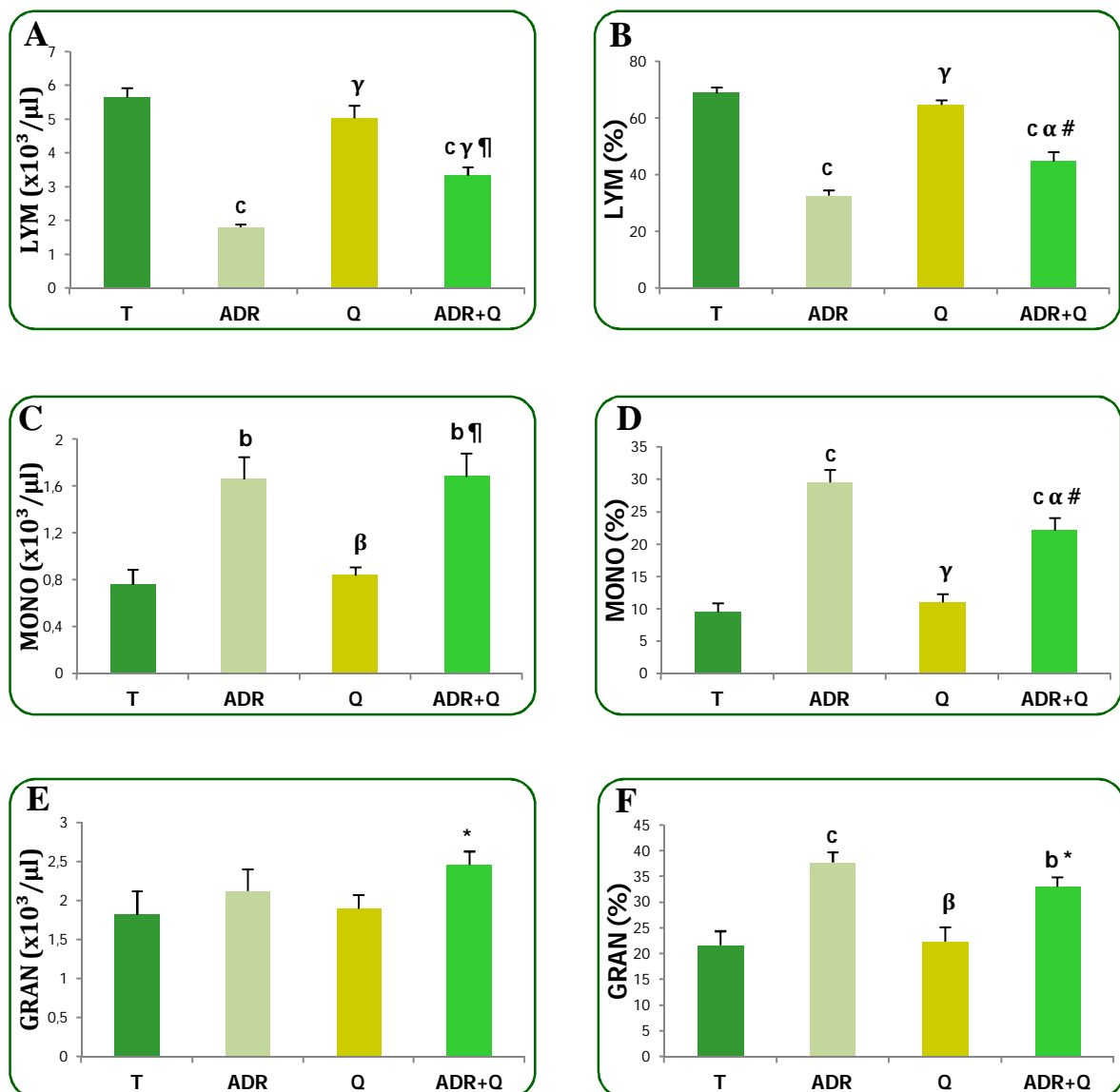


Figure 21. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités. Taux des lymphocytes, monocytes et granulocytes (A, C et E respectivement). Pourcentages des lymphocytes, monocytes et granulocytes (B, D et F respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=5). T (Témoin); ADR (Adriamycine); Q (Quercétine). b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. α $p \leq 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. * $p < 0,05$; ¶ $p < 0,01$; # $p < 0,001$ vs Q.

Par ailleurs, les animaux des groupes ADR et ADR+Q résultent en une déplétion du taux des plaquettes ($p < 0,001$) et de la plaquettocrite (PCT ; $p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) par rapport aux témoins. L'injection de la quercétine augmente le nombre de plaquettes et la plaquettocrite chez les rats du groupe Q ($p < 0,001$) comparativement au groupe ADR, tandis qu'elle les décroît chez les animaux du groupe ADR+Q ($p < 0,001$) par rapport au groupe Q (Tab. 4).

Tableau 4. Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; Q (Quercétine).

Paramètres	C	ADR	Q	ADR+Q
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	08,22 \pm 0,56	05,60 \pm 0,52 b	07,78 \pm 0,42 α	07,48 \pm 0,35 α
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	08,63 \pm 0,36	06,71 \pm 0,18 b	08,54 \pm 0,26 γ	07,67 \pm 0,31 α
Hgb (g/dl)	13,14 \pm 0,60	12,34 \pm 0,24	13,82 \pm 0,59 α	14,78 \pm 0,56 α
HCT (%)	46,06 \pm 2,12	35,58 \pm 0,89 b	43,90 \pm 1,78 β	42,62 \pm 2,08 α
RDW (%)	14,12 \pm 0,44	15,88 \pm 0,44 a	14,64 \pm 0,66	15,22 \pm 0,34
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	434,6 \pm 22,5	131,0 \pm 28,1 c	455,6 \pm 22,5 γ	205,2 \pm 21,1 c#
PCT (%)	00,27 \pm 0,01	00,09 \pm 0,03 c	00,30 \pm 0,01 γ	00,14 \pm 0,02 b#

Les données sont présentées en moyenne \pm SEM (n=5).

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs C. α $p < 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs Q.

3.3. Expérimentation 3 : Effets du lycopène chez les rats traités à l'adriamycine

3.3.1. Changement pondéral

L'évolution pondérale a montré qu'il y a une perte significative du poids chez les rats traités à l'ADR ($p < 0,001$) et une réduction significative de la prise pondérale chez les animaux du groupe ADR+L ($p < 0,001$) comparativement aux contrôles. Les animaux des groupes L et ADR+L prennent significativement du poids ($p < 0,001$) par rapport à ceux du groupe ADR, bien que cette prise pondérale soit minime chez les rats appartenant au groupe ADR+L ($p < 0,001$) comparativement à ceux recevant le lycopène seulement (Fig. 22).

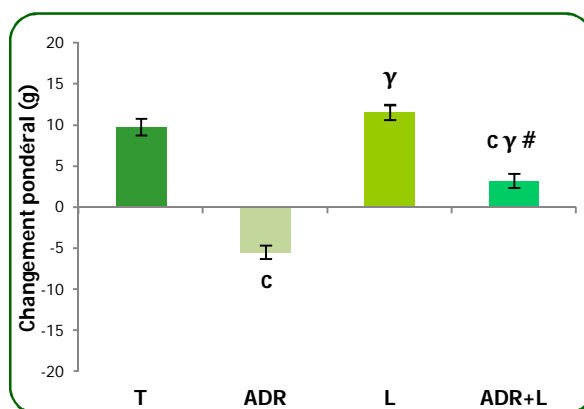


Figure 22. Changement pondéral (g) chez les rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM ($n=5$). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs L.

3.3.2. Evaluation de l'anxiété

3.3.2.1. Au niveau de l'open field (OF)

La Fig. 23 illustre le comportement des rats dans l'OF. La distance parcourue dans le dispositif par les rats traités à l'ADR est significativement inférieure ($p < 0,001$) à celle traversée par les contrôles. La supplémentation en lycopène chez les animaux prétraités au véhicule ou à l'ADR augmente significativement la distance totale traversée ($p < 0,001$) dans l'OF comparativement aux rats du groupe ADR (Fig. 23A).

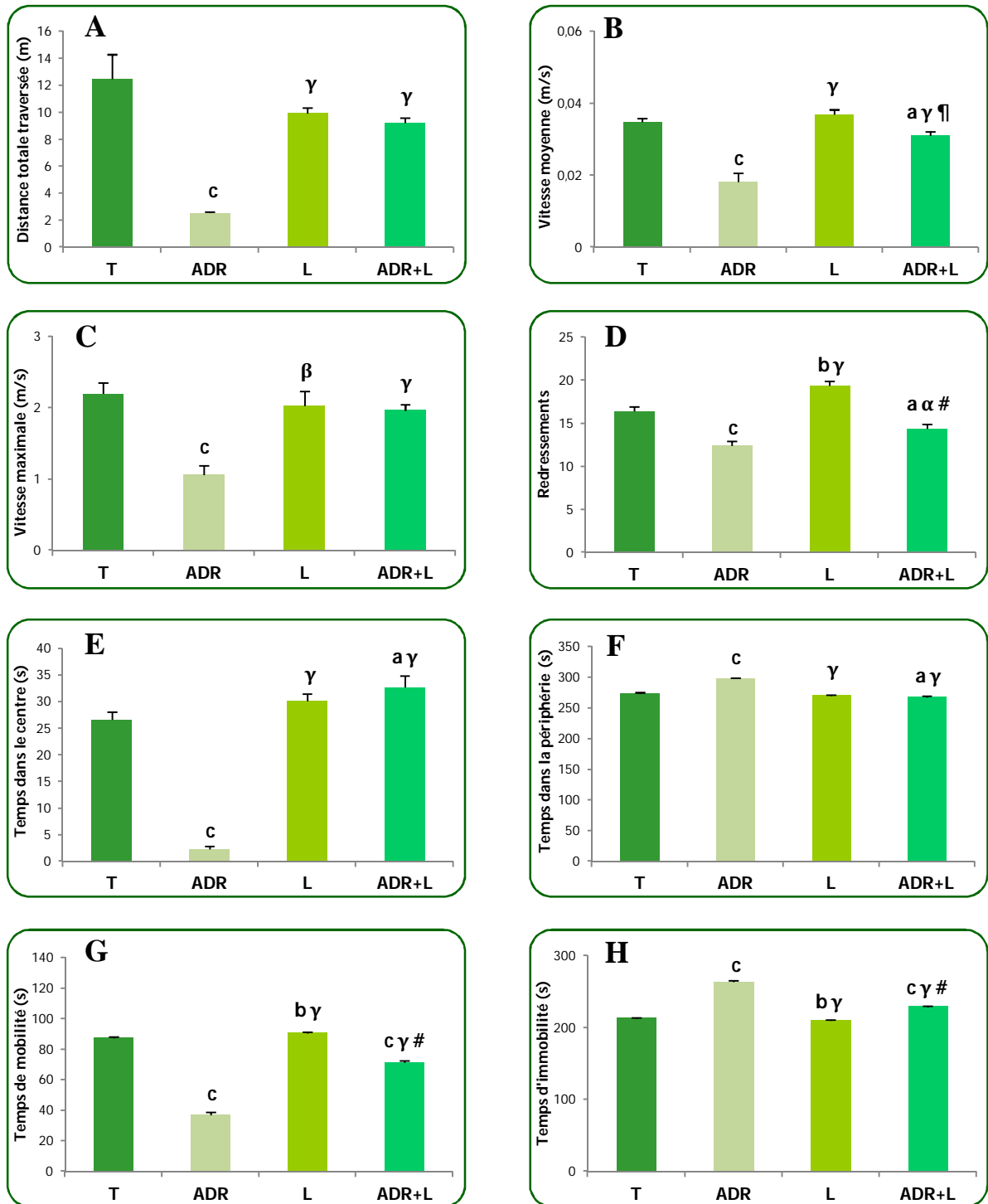


Figure 23. Comportement des rats témoins et traités dans l'open field. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de redressements durant le test (D). Temps passés dans le centre et la périphérie du dispositif (E et F respectivement). Temps de mobilité et d'immobilité durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=6). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. α $p < 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. ¶ $p < 0,01$; # $p < 0,001$ vs L.

En outre, l'injection d'ADR a provoqué une déplétion statistiquement significative des vitesses moyenne et maximale ($p < 0,001$) atteintes au cours de la session par rapport aux contrôles. Le lycopène administré chez les rats des groupes L et ADR+L accroît significativement les vitesses moyenne ($p < 0,001$) et maximale ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) par rapport aux animaux du groupe ADR, et décroît significativement la vitesse moyenne seulement chez le groupe ADR+L comparativement aux contrôles ($p < 0,05$) et au groupe L ($p < 0,01$; Fig. 23B et C).

Le nombre de redressements diminue significativement chez les rats des groupes ADR ($p < 0,001$) et ADR+L ($p < 0,05$), tandis qu'il augmente chez les animaux du groupe L ($p < 0,01$) en comparaison aux contrôles. L'administration du lycopène chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR a montré une élévation du nombre de redressements ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement) par rapport au groupe ADR, bien qu'elle soit moins prononcée chez les rats du groupe ADR+L ($p < 0,001$) comparativement à ceux du groupe L (Fig. 23D).

Les rats traités à l'ADR passent moins de temps dans la zone centrale ($p < 0,001$) et plus de temps dans la partie périphérique ($p < 0,001$) du dispositif par rapport aux contrôles. Inversement, les rats du groupe ADR+L passent plus de temps dans le centre ($p < 0,05$) et moins de temps dans la périphérie ($p < 0,05$) de l'OF comparativement aux témoins. Le traitement oral au lycopène chez les animaux prétraités au véhicule ou à l'ADR a provoqué une augmentation significative du temps passé dans la zone centrale ($p < 0,001$) et par conséquent une diminution du temps passé dans la zone périphérique ($p < 0,001$) du dispositif en comparaison aux rats du groupe ADR (Fig. 23E et F).

Les rats des groupes ADR et ADR+L passent moins de temps en mobilité ($p < 0,001$) et plus de temps en immobilité ($p < 0,001$) par rapport aux contrôles. Par contre, les animaux du groupe L passent plus de temps en mobilité ($p < 0,01$) et donc moins de temps en immobilité ($p < 0,01$) dans le dispositif en comparaison au groupe T. Le lycopène administré chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR a induit une élévation du temps passé en mobilité ($p < 0,001$) et une réduction du temps passé en immobilité ($p < 0,001$) comparativement aux rats du groupe ADR. Les animaux du groupe ADR+L passent moins de temps en mobilité ($p < 0,001$) et plus de temps en immobilité ($p < 0,001$) par rapport aux rats traités à l'ADR (Fig. 23G et H).

3.3.2.2. Au niveau de l'elevated plus-maze (EPM)

Une seule injection d'ADR chez les rats a montré une déplétion de la distance traversée ($p < 0,05$; Fig. 24A) et les vitesses moyenne et maximale ($p < 0,01$) dans le dispositif par rapport aux témoins. La supplémentation du lycopène chez les rats prétraités à l'ADR diminue significativement les vitesses moyenne et maximale ($p < 0,05$) comparativement aux contrôles (Fig. 24 B et C). Aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes concernant le nombre de défécations (Fig. 24D).

Par ailleurs, l'ADR réduit le nombre d'entrées dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et dans les bras fermés ($p < 0,05$), tandis que le lycopène (groupe L) diminue seulement le nombre d'entrées dans les bras fermés ($p < 0,05$) comparativement aux contrôles. Les rats des groupes L et ADR+L ont montré une augmentation du nombre d'entrées dans les bras ouverts ($p < 0,001$) par rapport aux rats appartenant au groupe ADR (Fig. 24E et F).

D'autre part, les animaux des groupes ADR et ADR+L présentent une déplétion significative du temps passé dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et une élévation du temps passé dans les bras fermés ($p < 0,001$) de l'EPM, alors que les rats du groupe L n'ont montré qu'une diminution significative du temps passé dans les bras fermés du dispositif ($p < 0,01$) comparativement aux contrôles. L'administration du lycopène chez les rats des groupes L et ADR+L a induit une augmentation significative du temps passé dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et une réduction du temps passé dans les bras fermés de l'EPM ($p < 0,001$) par rapport aux animaux recevant l'ADR. Les rats du groupe ADR+L passent significativement moins de temps dans les bras ouverts ($p < 0,001$) et plus de temps dans les bras fermés du dispositif ($p < 0,001$) en comparaison aux rats du groupe L (Fig. 24G et H).

3.3.3. Evaluation de la dépression

La Fig. 25 représente le comportement des rats au cours du test de nage forcée. Ainsi, l'injection de l'ADR chez les rats augmente significativement le temps d'immobilité ($p < 0,001$) et diminue significativement le temps de nage ($p < 0,05$) et le temps d'escalade ($p < 0,001$) comparativement aux contrôles. Le lycopène administré seul chez les rats décroît significativement le temps d'immobilité ($p < 0,001$) et accroît les temps de nage et d'escalade ($p < 0,001$) par rapport aux rats des groupes T et ADR, tandis qu'il réduit significativement le taux de défécations ($p < 0,05$) comparativement aux témoins.

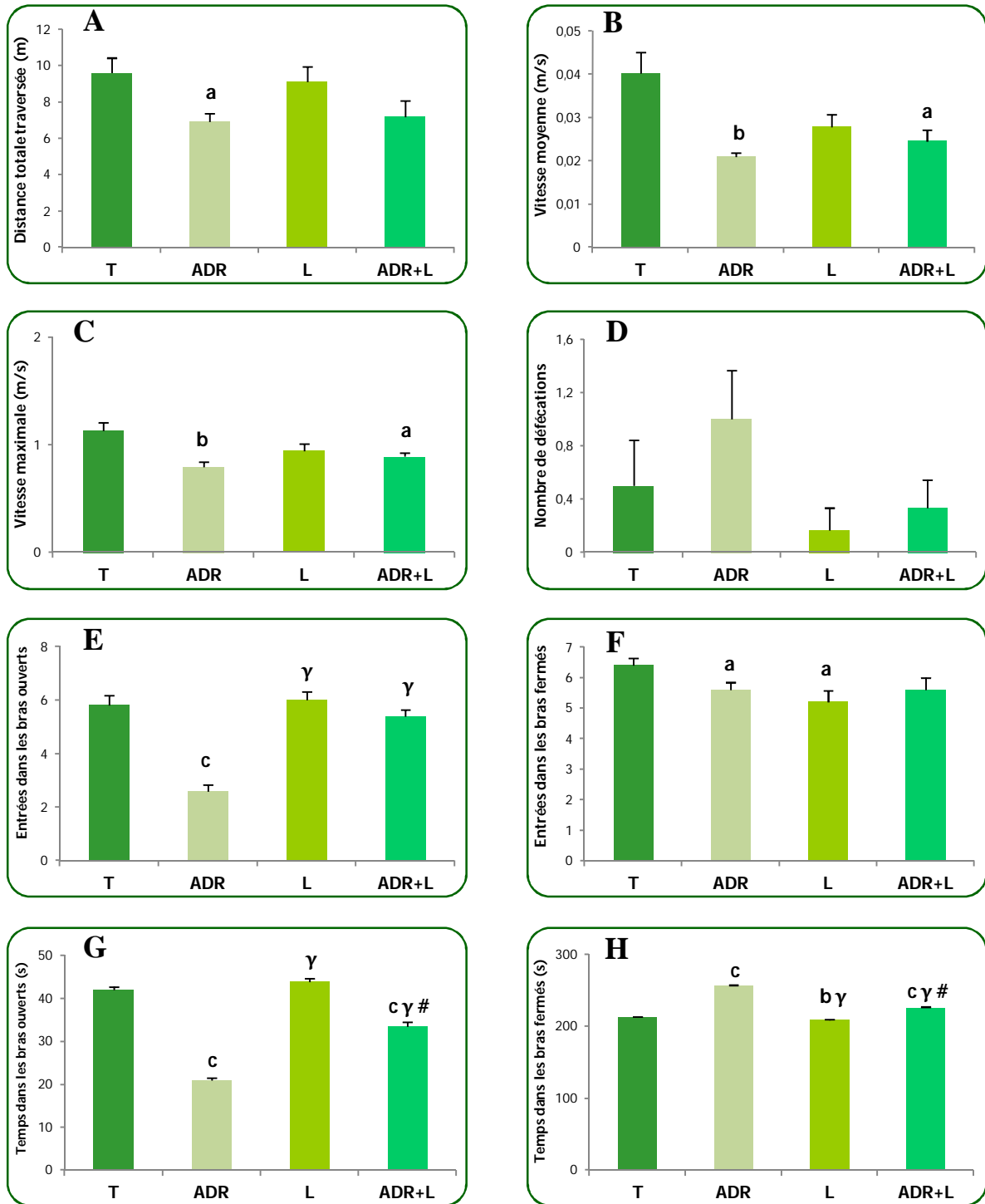


Figure 24. Comportement des rats témoins et traités dans l'élévated plus-maze. Distance totale traversée dans le dispositif (A). Vitesses moyenne et maximale atteintes dans le dispositif (B et C respectivement). Nombre de défécations durant le test (D). Nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés du dispositif (E et F respectivement). Temps passés dans les bras ouverts et fermés durant la session (G et H respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=6). T (Témoin); ADR (Adriamycine); L (Lycopène). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs L.

La supplémentation du lycopène chez les rats prétraités à l'ADR augmente significativement le temps d'immobilité ($p < 0,001$) et diminue les temps de nage ($p < 0,01$) et d'escalade ($p < 0,001$) par rapport aux contrôles, alors qu'elle réduit significativement le temps d'immobilité ($p < 0,001$) et élève le temps d'escalade ($p < 0,001$) par rapport au groupe ADR. De plus, elle augmente le temps d'immobilité ($p < 0,001$) et diminue les temps de nage et d'escalade ($p < 0,001$) comparativement au groupe L (Fig. 25).

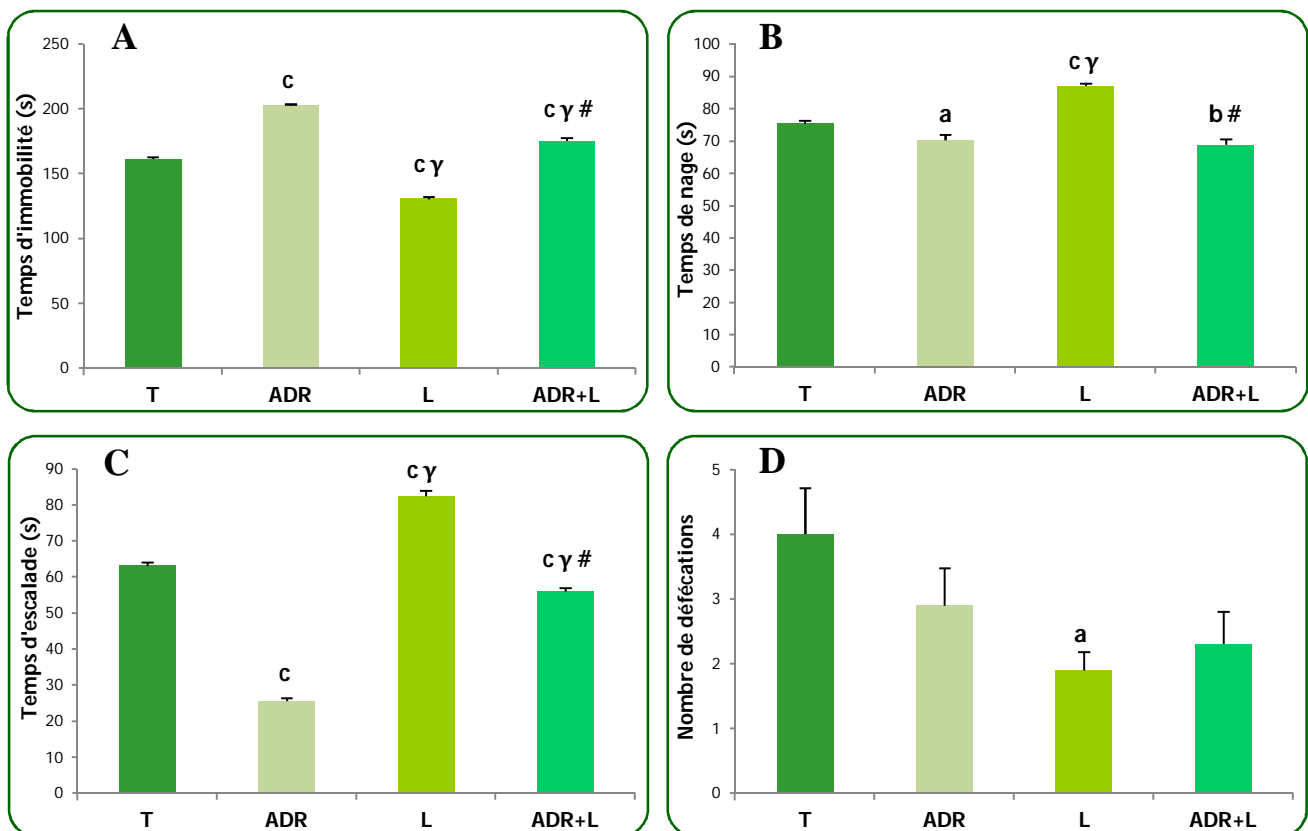


Figure 25. Comportement des rats témoins et traités au cours du test de nage forcée. Temps d'immobilité (A). Temps de nage (B). Temps d'escalade (C). Nombre de défécations durant le test (D). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM (n=6). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). a $p < 0,05$; b $p < 0,001$; c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR. # $p < 0,001$ vs L.

3.3.4. Evaluation de l'état oxydatif du cerveau

3.3.4.1. Variation du poids cérébral

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les groupes concernant les poids absolu et relatif du cerveau. En effet, le poids absolu diminue non

significativement chez les rats traités des groupes ADR, L et ADR+L ($p=0,657$, $p=0,167$ et $p=0,215$ respectivement) par rapport aux contrôles (Tab. 5).

Tableau 5. Variation des poids absolu et relatif (g) du cerveau chez les rats témoins et traités. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène).

Poids cérébral	T	ADR	L	ADR+L
Absolu	1,64 ± 0,09	1,57 ± 0,10	1,48 ± 0,04	1,50 ± 0,03
Relatif	0,69 ± 0,02	0,70 ± 0,04	0,67 ± 0,02	0,62 ± 0,02

Les données sont représentées en moyenne ± SEM (n=5).

3.3.4.2. Activité de la glutathion-S-transférase

D'après la Fig. 26, l'activité de la GST augmente significativement chez les rats des groupes ADR et ADR+L ($p<0,001$ et $p<0,05$ respectivement) par rapport aux contrôles. La supplémentation du lycopène chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR a provoqué une diminution de l'activité de la GST ($p<0,001$ et $p<0,05$ respectivement) comparativement aux animaux traité à l'ADR.

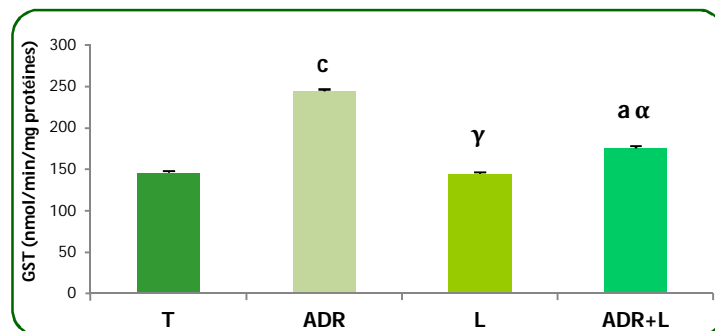


Figure 26. Variation de l'activité de la glutathion-S-transférase (nmol/min/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne ± SEM (n=5). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). α $p<0,05$; c $p<0,001$ vs T. γ $p<0,001$ vs ADR.

3.3.4.3. Taux du glutathion

Les rats des groupes ADR et ADR+L ont montré une déplétion significative du taux de GSH réduit ($p<0,001$ et $p<0,01$ respectivement) en comparaison au groupe témoin. L'administration du lycopène chez les animaux des groupes L et ADR+L a révélé une

augmentation significative du niveau de GSH réduit ($p < 0,001$) comparativement aux rats du groupe ADR (Fig. 27).

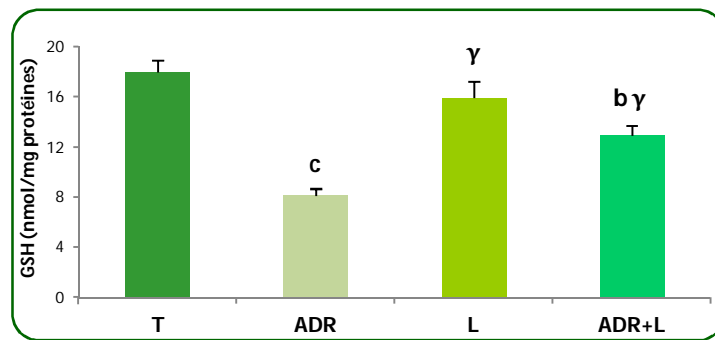


Figure 27. Variation du taux de glutathion (nmol/mg protéines) cérébral chez les rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM ($n=5$). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. γ $p < 0,001$ vs ADR.

3.3.4.4. Peroxydation lipidique

Un accroissement significatif de la peroxydation lipidique a été signalé chez les rats des groupes ADR et ADR+L ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) en comparaison aux témoins. L'administration du lycopène chez les rats des groupes L et ADR+L a induit une réduction significative de la peroxydation lipidique ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) par rapport aux animaux recevant l'ADR. Par ailleurs, les rats du groupe ADR+L ont montré une augmentation de la peroxydation lipidique ($p < 0,01$) comparativement à ceux du groupe L (Fig. 28).

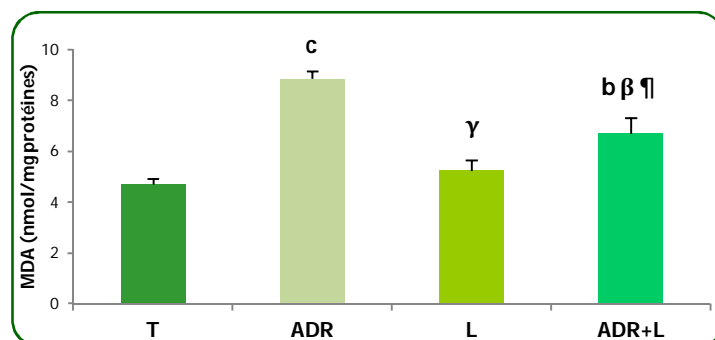


Figure 28. Variation de la peroxydation lipidique (nmol MDA/mg protéines) au niveau du cerveau des rats témoins et traités. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM ($n=5$). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. ¶ $p < 0,01$ vs L.

3.3.5. Hématologie

L'ADR injectée aux rats à raison de 7 mg/kg de poids corporel a provoqué une déplétion du nombre de globules blancs totaux ($p < 0,001$) comparativement aux témoins. La supplémentation orale du lycopène chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR rétablit significativement le nombre de leucocytes totaux ($p < 0,001$) par rapport aux animaux recevant l'ADR, bien que cette restauration soit plus importante ($p < 0,01$) chez les rats du groupe ADR+L comparativement à ceux du groupe L (Tab. 6).

Le nombre et le pourcentage de lymphocytes dans les leucocytes totaux diminuent significativement chez les rats des groupes ADR ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) et ADR+L ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement), tandis qu'une réduction en nombre seulement ($p < 0,05$) a été remarquée chez les animaux du groupe L comparativement aux contrôles. L'administration du lycopène accroît significativement le nombre et le pourcentage de lymphocytes chez le groupe L ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) et le nombre seulement ($p < 0,001$) chez le groupe ADR+L par rapport aux animaux traités à l'ADR. En outre, une réduction du pourcentage de lymphocytes ($p < 0,001$) a été signalée chez les rats du groupe ADR+L par rapport à ceux du groupe L (Fig. 29A et B).

Le nombre de monocytes diminue significativement suite au traitement à l'ADR ($p < 0,05$) et augmente significativement après administration du lycopène chez les rats prétraités au véhicule (groupe L ; $p < 0,05$) ou à l'ADR (groupe ADR+L ; $p < 0,001$) par rapport aux animaux témoins. Le pourcentage de monocytes dans les leucocytes totaux s'élève significativement chez les rats des groupes ADR ($p < 0,001$), L ($p < 0,01$) et ADR+L ($p < 0,001$) comparativement aux contrôles. Le lycopène augmente significativement le nombre de monocytes chez les rats du groupe L ($p < 0,001$) et le nombre ($p < 0,001$) et le pourcentage ($p < 0,01$) de monocytes chez les rats du groupe ADR+L par rapport aux animaux traités à l'ADR. Le nombre et le pourcentage de monocytes sont plus élevés ($p < 0,001$) chez les animaux appartenant au groupe ADR+L en comparaison au groupe L (Fig. 29C et D).

L'injection d'ADR chez les rats accroît significativement le pourcentage de granulocytes ($p < 0,05$) comparativement aux témoins. Cependant, ce pourcentage diminue significativement ($p < 0,05$) chez les rats traités au lycopène par rapport à ceux recevant l'ADR. Le nombre et le pourcentage de granulocytes dans les leucocytes totaux

augmente significativement chez le groupe ADR+L comparativement aux contrôles ($p < 0,01$) et au groupe L ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement), tandis qu'une élévation du

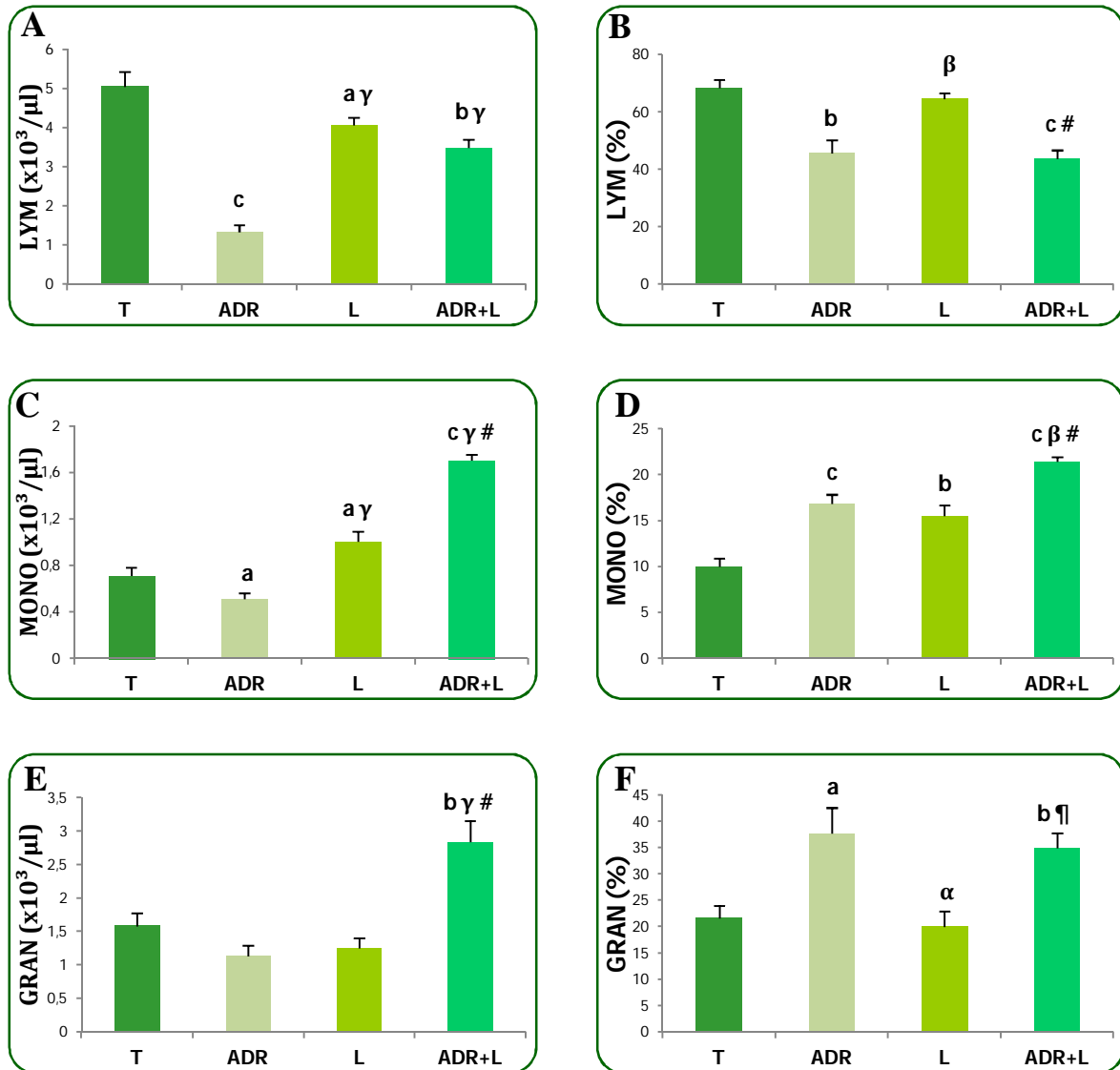


Figure 29. Variation des populations leucocytaires des rats témoins et traités. Taux des lymphocytes, monocytes et granulocytes (A, C et E respectivement). Pourcentages des lymphocytes, monocytes et granulocytes (B, D et F respectivement). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM ($n=5$). T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène). a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs T. α $p \leq 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. η $p < 0,01$; # $p < 0,001$ vs L.

nombre seulement ($p < 0,001$) a été enregistrée par rapport aux animaux du groupe ADR (Fig. 29E et F).

L'ADR réduit significativement le taux d'hémoglobine ($p < 0,01$) par rapport aux contrôles. La supplémentation du lycopène chez les rats prétraités au véhicule ou à l'ADR augmente significativement le nombre de globules rouges ($p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement) et le taux d'hémoglobine ($p < 0,01$) comparativement aux animaux du groupe ADR. L'hématocrite décroît significativement chez les rats des groupes ADR et ADR+L ($p < 0,05$) par rapport aux témoins. L'indice de distribution des globules rouges diminue significativement (RDW ; $p < 0,01$) chez les rats du groupe ADR+L par rapport à ceux du groupes T et L. L'injection d'ADR réduit significativement le taux de plaquettes ($p < 0,001$) et la plaquettocrite (PCT ; $p < 0,01$) en comparaison aux contrôles. Le lycopène administré chez les rats des groupes L et ADR+L augmente significativement le taux de plaquettes ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) et la plaquettocrite ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement) comparativement aux animaux du groupe ADR (Tab. 6).

Tableau 6. Variation des paramètres hématologiques chez les rats témoins et traités. T (Témoin) ; ADR (Adriamycine) ; L (Lycopène).

Paramètres	T	ADR	L	ADR+L
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	07,36 \pm 0,48	03,03 \pm 0,21 c	06,28 \pm 0,19 γ	07,98 \pm 0,37 $\gamma\eta$
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	08,05 \pm 0,32	07,18 \pm 0,28	08,34 \pm 0,26 α	08,11 \pm 0,04 β
Hgb (g/dl)	13,75 \pm 0,55	11,06 \pm 0,64 b	13,96 \pm 0,48 β	14,31 \pm 0,45 β
HCT (%)	43,35 \pm 1,59	37,82 \pm 1,52 a	42,62 \pm 2,17	38,83 \pm 0,21 a
RDW (%)	15,08 \pm 0,24	14,56 \pm 0,24	14,75 \pm 0,08	14,11 \pm 0,12 $b\eta$
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	442,2 \pm 42,0	147,7 \pm 23,6 c	488,0 \pm 32,9 γ	361,2 \pm 52,0 β
PCT (%)	00,23 \pm 0,03	00,12 \pm 0,02 b	00,31 \pm 0,02 γ	00,24 \pm 0,03 β

Les données sont présentées en moyenne \pm SEM (n=5).

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vs C. α $p < 0,05$; β $p < 0,01$; γ $p < 0,001$ vs ADR. η $p < 0,01$ vs L.

4. DISCUSSION

4.1. Les effets de l'adriamycine sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats

Les méthodes classiques de traitement contre le cancer, telle que la chimiothérapie, sont utilisées dans le but d'enrayer la tumeur. L'ADR, un agent anticancéreux, agirait entre autres en s'intercalant entre les bases d'ADN en inhibant la topoisomérase II. Plusieurs effets secondaires indésirables seraient reliés à l'utilisation de l'ADR comme par exemple la cardiotoxicité. Des protéines spécifiques, tel que la MRP 1 (*Multidrug Resistance-associated Protein*), expulsent l'adriamycine hors des cellules tumorales ce qui diminuerait son efficacité et nécessiterait l'élévation de la dose optimale de traitement, causant ainsi une augmentation de la toxicité aux tissus sains.

Des études récentes ont montré l'apparition de troubles neuropsychologiques y compris de la mémoire, de l'attention et de la concentration chez des patients recevant l'adriamycine et/ou le cyclophosphamide (Freeman et Broshek, 2002 ; Tannock *et al.*, 2004). En effet, la fatigue physique, après une combinaison d'agents chimiothérapeutiques (cyclophosphamide, methotrexate et fluorouracil), n'a été enregistrée qu'après le cinquième cycle du traitement. Cependant, une augmentation de la fatigue a été signalée immédiatement après la perfusion d'ADR (De Jong *et al.*, 2004, 2005).

Dans le but d'apprécier ces désordres cognitifs, des modèles animaux valides ont été utilisés pour tester les effets des médicaments chimiothérapeutiques. Cliniquement, la neurotoxicité relative à l'utilisation de la chimiothérapie peut être due à une combinaison de traitement ou à un seul agent en particulier (Morse *et al.*, 2003). De ce fait, notre étude tend à appréhender les effets de l'ADR sur les activités ambulatoire et exploratrice et le comportement anxieux chez les rats mâles Wistar. Dans l'OF, une exposition aiguë à une dose moyenne d'ADR a diminué le temps passé dans la région centrale, tandis qu'elle a augmenté le temps dépensé dans la zone périphérique, ce qui indique que les rats traités préfèrent rester à côté des murs du dispositif, comportement souvent appelé « *Thigmotaxis* » (Treit et Fundytus, 1988). Par ailleurs, une régression du nombre de redressements a été notée chez les rats traités à l'ADR, ce qui suggère que cet agent interfère avec la fonction exploratrice (Liedke *et al.*, 2009). De même, le test de l'EPM a révélé qu'une seule injection d'ADR diminue le temps passé et le nombre d'entrées dans les bras ouverts, et inversement augmente le temps dépensé et le nombre

d'entrées dans les bras fermés. Ces résultats montrent que les rats traités à l'ADR présentent un comportement anxieux au niveau des deux dispositifs par rapport aux rats témoins. En outre, nous avons noté que l'ADR diminue la distance totale traversée et les vitesses moyenne et maximale dans l'OF et l'EPM, indiquant que l'ADR affecte l'activité locomotrice (Konat *et al.*, 2008).

Le comportement anxieux relatif au traitement à l'ADR n'a pas été étudié. Une seule investigation a entamé l'effet de l'ADR sur les activités locomotrice et exploratrice chez les rats mâles Wistar (Liedke *et al.*, 2009). Ces auteurs ont démontré qu'une seule injection i.p. d'ADR (8 mg/kg de poids corporel) n'avait aucun effet sur la locomotion, le nombre de redressements et de défécations dans l'OF, 20 min après le traitement. 24h après l'injection, la seule différence notée concernait le nombre de redressements. Ces résultats ne s'accordent pas aux nôtres, probablement à cause de différences expérimentales.

Une exposition prénatale à des doses croissantes d'ADR (5, 7 and 9 mg/kg) induit des altérations neurocomportementales chez des souris C57BL/6J âgées de 3 mois (Van Calsteren *et al.*, 2009). En effet, le test de l'OF révèle que l'ADR réduit, d'une manière dose-dépendante, la distance parcourue et le nombre d'entrées dans le centre du dispositif, tandis qu'il augmente le nombre d'entrées dans la périphérie. Quant au test de l'EPM, les souris traitées à l'ADR dépensent moins de temps dans les bras ouverts et montrent des signes d'hyper-locomotion (i.e. augmentation du nombre d'entrées dans les deux bras). Ces deux tests indiquent des altérations des comportements émotionnel et anxieux chez des souris exposés à l'ADR *in utero*, ce qui renforce notre étude, dans laquelle les rats ont été traités à l'ADR.

Durant la session de nage forcée, le traitement des rats à l'ADR a provoqué une élévation du temps d'immobilité, une déplétion du temps d'escalade et une variation du temps de nage. Cette variabilité au temps de nage indique que les rats traités, soumis à l'FST, ne souffrent pas d'une fatigue musculaire, rendant claire la possibilité d'installation d'un état dépressif, en ce sens que l'immobilité élevée est indépendante de l'hypoactivité locomotrice indiquée antérieurement au niveau de l'OF. Inversement, l'augmentation du temps de nage chez certains rats traités montre que l'hypoactivité locomotrice à l'OF est plutôt un signe d'anxiété que de fatigue.

Parmi les agents antinéoplasiques, les anthracyclines (ex. l'adriamycine) libèrent une grande quantité de radicaux libres, provoquant ainsi un stress oxydatif au niveau

des tissus sains (Conklin, 2004). Dans cette étude, l'exposition à une dose moyenne d'ADR a provoqué une augmentation de l'activité de la GST et de la peroxydation lipidique (i.e. augmentation du taux du MDA), et une déplétion de la teneur cérébrale en GSH réduit, indiquant que les comportements anxieux et dépressif des rats ainsi que la perturbation de l'activité locomotrice sont associés à un stress oxydatif au niveau du tissu nerveux. La génération accrue des espèces réactives à l'oxygène (ROS) conduit à une peroxydation lipidique, facilement détectée à travers la quantification du MDA (Niki, 2009). En réponse à ces conditions, l'élévation de l'activité de la GST peut jouer un rôle majeur dans la protection du SNC contre ce stress oxydant en transportant les toxines des axones et des myélines (Sagara et Sugita, 2001). Par ailleurs, les dommages oxydatifs au niveau du tissu nerveux ont diminué le GSH réduit (Dringen, 2000), menant à la mort des cellules nerveuses (Bains et Shaw, 1997) et aux désordres neurocomportementaux chez les rats (Cruz-Aguado *et al.*, 2001). Nos résultats confirment des études ultérieures, dans lesquelles l'ADR a montré une altération de l'activité enzymatique impliquée dans la défense antioxydante et une déplétion du taux de GSH, ce qui induit la formation des ROS résultant en une peroxydation lipidique (Joshi *et al.*, 2005, 2007, 2010 ; Julka *et al.*, 1993). D'autre part, il a été démontré que l'ADR augmente l'oxyde nitrique participant à la toxicité du SNC à travers la génération des peroxy-nitrites (Tangpong *et al.*, 2007). Auparavant, Tangpong *et al.* (2006) ont signalé la détection de l'ADR dans le plexus choroïde, et pas dans le cortex ou l'hippocampe, ce qui suggère qu'elle ne traverse la barrière hémato-encéphalique. En effet, l'ADR augmente la libération des TNF- α circulants, lesquels traversent la barrière hémato-méningée et stimulent les cellules gliales productrices des TNF périphériques, responsables de la génération des espèces réactives à l'azote (RNS) (Chen *et al.*, 2007 ; Tangpong *et al.*, 2006, 2007). Cette production des ROS et RNS, liée à l'augmentation des TNF suite à l'injection d'ADR, peut être la cause du stress oxydatif dans le tissu nerveux, conduisant ainsi aux troubles neuropsychologiques (Joshi *et al.*, 2005, 2007, 2010).

Les agents chimiothérapeutiques ont une activité myélosuppressive, affectant les cellules de la moelle osseuse (Jenkins et Freeman, 2009). Par ailleurs, la propriété immunosuppressive de ces agents résulte de la déplétion du nombre de lymphocytes B et T, induisant l'altération de la réponse immunitaire (Steele, 2002). Récemment, il a été noté que les anthracyclines accroissent la fréquence de myélotoxicité et des infections (Debled *et al.*, 2007). Nos résultats ont révélé que l'ADR a provoqué une perturbation

des paramètres hématologiques chez les rats. En effet, nous avons noté une réduction du nombre de globules blancs totaux, des lymphocytes et des granulocytes avec une élévation du taux de monocytes. Le pourcentage des granulocytes et des monocytes a augmenté tandis que celui des lymphocytes a diminué chez les rats traités en comparaison aux témoins. La lymphopénie liée au traitement d'ADR peut être due à l'élimination des précurseurs de lymphocytes et la destruction de la population lymphocytaire mature, conduisant à une défaillance immunitaire (Steele, 2002). Une augmentation des monocytes a été observée après traitement aux agents cytotoxiques antinéoplasiques *in vivo*, contribuant à l'immunosuppression des cellules T à travers la production de facteurs inhibant ses fonctions (Ageitos *et al.*, 1999 ; Mackall, 2000). La granulocytopenie associée au traitement chimiothérapeutique accroît le risque des infections bactériennes, virales et fongiques (Tsang *et al.*, 2007).

Des études antérieures ont montré que le système immunitaire est impliqué dans les troubles neurocomportementaux relatifs aux dommages du SNC. La dépression et ses symptômes ont été reliés aux perturbations de la réponse immunitaire, y compris la cytotoxicité des cellules naturelles tueuses (Irwin, 1999), les changements aux populations lymphocytaires (Irwin, 1999), la stimulation de la lymphoblastogénèse par les mitogènes (Irwin, 1999) et la production de cytokines (Maddock et Pariente, 2001). Des souris immuno-déficientes (i.e. *severe combined immunodeficiency*, SCID) présentaient, au niveau du *Morris water maze*, des désordres cognitifs ayant été restaurés après une injection de lymphocytes T prélevées de souris sauvages (Kipnis *et al.*, 2008). Ces résultats suggèrent que les déficits neuropsychologiques sont associés à l'immunosuppression résultante du traitement aux agents chimiothérapeutiques (Ahles et Saykin, 2007 ; Kipnis *et al.*, 2008 ; Vardy et Tannock, 2007).

4.2. Les effets de la quercétine sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats traités à l'adriamycine

La quercétine est une molécule polyphénolique appartenant aux bioflavonoïdes. Elle se trouve dans plusieurs fruits et légumes largement consommés par l'être humain dont la quantité journalière prise a été estimée aux environs de 4 à 68 mg (Skibola et Smith, 2000). Des lors, cette molécule interférerait avec les systèmes de l'organisme et pourrait y produire des effets plus ou moins marquants. Des études récentes ont indiqué un éventail d'effets relatifs à l'administration de la quercétine tant chez l'être humain

que chez les modèles animaux, les plus notables étant anxiolytique, antidépressif, antioxydant, anticancéreux et immuno-sollicitant.

D'après nos résultats, la quercétine injectée aux rats prétraités à l'ADR a considérablement atténué la perte pondérale comparativement à ceux recevant l'ADR. Au niveau de l'OF, la quercétine a remarquablement rétabli la distance totale traversée, la vitesse maximale, le temps passé dans le centre et le temps de mobilité, tandis qu'elle a réduit le temps passé dans la périphérie et le temps d'immobilité par rapport aux animaux traités à l'ADR. Par ailleurs, la quercétine n'avait aucun effet sur la diminution de la vitesse moyenne et du nombre de redressements signalés chez les rats injectés à l'ADR. Dans l'EPM, la quercétine a restitué la distance totale traversée, les vitesses moyenne et maximale et le temps passé dans les bras ouverts; toutefois, elle a diminué le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras fermés comparativement aux rats recevant l'ADR. D'autre part, l'administration de la quercétine était sans effet sur le nombre de défécations et n'avait aucun effet sur la réduction du nombre d'entrées dans les bras ouverts enregistrée chez les animaux traités à l'ADR. Les études précédentes ont trouvé qu'un traitement aigu ou répété à la quercétine améliore le temps passé à et le nombre d'entrées dans les bras ouverts de l'EPM (Wattanathorn *et al.*, 2007). De plus, Sun *et al.* (2007) ont bien démontré chez un modèle murin de vieillissement que le traitement chronique à la quercétine prévient les changements ambulatoires dans l'OF. L'ensemble de nos données comportementales indiquent un effet anxiolytique de ce flavonoïde et mettent l'accent sur sa capacité potentielle d'atténuer et/ou bloquer l'effet anxiogène de l'ADR. Notre constatation est en accord avec celle de Priprem *et al.* (2008) rapportant l'effet anxiolytique de la quercétine à forte dose (300 mg/kg) par voie orale ou nasale chez le rat.

Au cours du test de la nage forcée, l'injection de la quercétine a réduit le temps d'immobilité, tandis qu'elle a rétabli les temps de nage et d'escalade en comparaison aux contrôles et aux rats traités à l'ADR. En outre, la quercétine *per se* a supprimé la défécation, ce qui indique que la quercétine réduit considérablement la réactivité émotionnelle en réponse à une condition stressante, un effet observé en utilisant la réboxétine (Connor *et al.*, 1999). Les précédents rapports pharmacologiques ont mentionné l'effet antidépressif de ce flavonoïde. Ainsi, Bhutada *et al.* (2010) ont suggéré que la quercétine pourrait avoir un tel effet, en ce sens que son administration chez la

souris a réduit le temps d'immobilité, une action semblable à celle produite par la fluoxétine.

Il est désormais intéressant de mentionner que les flavonoïdes pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique (Shimmyo *et al.*, 2008). L'administration de la quercétine par voie intrapéritonéale court-circuite les modifications intestinales de la molécule, signifiant que les observations obtenues, tant sur le plan comportemental que sur les aspects oxydatifs et immunitaires discutés plus bas, sont plutôt reliés en grande partie à l'effet de la quercétine elle-même.

Par ailleurs, l'évaluation de l'état antioxydant du cerveau nous a permis de distinguer que la quercétine réduisait l'activité de la GST et la peroxydation lipidique, et augmentait le niveau du GSH réduit par rapport aux animaux recevant l'ADR. Il est largement connu que la quercétine est un antioxydant efficace. Néanmoins, l'ampleur de cette efficacité suite à un traitement à l'ADR n'a pas encore été explorée au tissu cérébral. Nos résultats montrent clairement que la quercétine rétablit le statut oxydatif cérébral après l'administration de l'ADR. Un nombre d'études a auparavant relevé l'effet antioxydant de cette molécule; ceci étant basé sur sa capacité de piéger les radicaux libres, bloquant ainsi la chaîne de peroxydation lipidique et la formation de ses produits nocifs (tel le MDA) tout en préservant le pool cellulaire en GSH. Étant donné que la GST est l'une des enzymes de détoxification utilisant le GSH, son activité s'est évidemment rétablie par la quercétine, un fait démontrant l'amélioration du statut oxydatif des rats. La quercétine augmente l'expression de la γ -glutamyl-cystéine synthétase, l'enzyme limitant la biosynthèse du GSH, produisant ainsi une élévation concomitante de la concentration intracellulaire en GSH (Moskaug *et al.*, 2005). Shah *et al.* (2008) ont aussi montré que la quercétine réduisait le MDA et améliorait les niveaux du GSH, de la catalase (CAT) et de la superoxyde dismutase (SOD) dans le tissu cardiaque des rats Wistar ayant reçu l'ADR. Il est intéressant de noter que l'effet antidépresseur et antioxydant de la quercétine préalablement discuté dans ce manuscrit pourraient être liés. En fait, le stress oxydatif hypothalamique induit par un stress de nage forcée répétée (une condition supposée de produire un état dépressif) a été inversé par l'administration concomitante de la quercétine (Haleagrahara *et al.*, 2009).

La quercétine a atténué la déplétion des leucocytes totaux, du nombre et des pourcentages de lymphocytes, du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite signalée chez les rats traités à l'ADR. D'autre part, elle a réduit légèrement

le pourcentage de monocytes. La modulation du système immunitaire par la quercétine a été le débat de plusieurs études récentes relatives à la thérapie du cancer (Lin *et al.*, 2011). Il a été démontré que la quercétine augmentait aussi bien le nombre de leucocytes totaux chez des souris irradiées aux rayons UV que le nombre de lymphocytes périphériques chez des patients soumis à la radiothérapie (Fahlman et Krol, 2009 ; Taj et Nagarajan, 1996). De plus, les flavonoïdes stabilisent les membranes plasmiques des hématies et inhibent leur hémolyse dans les solutions hypotoniques (Chaudhuri *et al.*, 2007 ; Pawlikowska-Pawlega *et al.*, 2003). Par ailleurs, un rapport récent a mis l'accent sur la capacité de la quercétine à moduler l'activité intracellulaire des monocytes en modifiant le taux de transcription d'un grand nombre de gènes ayant un rôle dans l'hématopoïèse et la réponse immunitaire (Boomgaarden *et al.*, 2010).

4.3. Les effets du lycopène sur le comportement, le cerveau et l'immunité des rats traités à l'adriamycine

Le lycopène est un caroténoïde liposoluble présent dans les tomates et leurs dérivés. Plusieurs investigations ont noté l'action thérapeutique des caroténoïdes contre le stress oxydant et les maladies neurodégénératives (Karahan *et al.*, 2005 ; Tapiero *et al.*, 2004). Ainsi, les caroténoïdes peuvent agir comme antioxydants dans l'organisme et contribuer à prévenir diverses pathologies telles que le cancer, maladies du système nerveux central ou déficiences immunitaires. Les caroténoïdes font partie des micronutriments qui participent aux défenses de l'organisme contre les espèces oxygénées réactives. Le lycopène est le plus puissant des piègeurs de l'oxygène singulet (plus du double de l'activité du β -carotène) suivi par le γ -carotène, l'astaxanthine, la canthaxanthine, l' α -carotène, le β -carotène, la zéaxanthine, la lutéine et la β -cryptoxanthine (cinq fois moins active que le lycopène).

La supplémentation du lycopène a considérablement rétabli la perte pondérale observée chez les rats traités à l'ADR. Au niveau de l'OF, le lycopène, administré chez des rats prétraités à l'ADR, a augmenté la distance totale traversée, les vitesses moyenne et maximale, le nombre de redressements, le temps passé dans le centre et le temps de mobilité, tandis qu'il a réduit le temps passé dans la périphérie et le temps d'immobilité par rapport au groupe ADR. Dans l'EPM, l'administration du lycopène a augmenté le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts ; toutefois, elle a réduit le temps passé dans les bras fermés comparativement aux rats recevant l'ADR. Par ailleurs,

le lycopène n'avait aucun effet sur la diminution de la distance totale traversée, les vitesses moyenne et maximale et du nombre d'entrées dans les bras fermés signalée chez les rats injectés à l'ADR. Nos résultats suggèrent que le lycopène possède une propriété anxiolytique et améliore l'activité locomotrice et la fonction exploratrice (un effet révélé par la restauration du nombre de redressement chez les rats prétraités à l'ADR). Au cours du test de nage forcée, le lycopène a remarquablement réduit le temps d'immobilité, et restitué la diminution du temps d'escalade enregistrée chez les rats recevant l'ADR, alors qu'il soit sans effet concernant le temps de nage, ce qui suggère que le lycopène dispose d'une activité antidépressive. En outre, le lycopène *per se* réduisait légèrement le nombre de défécations par rapport aux contrôles, ce qui suppose qu'il peut influencer la réactivité émotionnelle, un effet moins efficace comparativement aux résultats obtenus avec la quercétine. Diverses études récentes ont montré les effets thérapeutiques du lycopène sur les désordres cognitifs associés aux maladies neurodégénératives. En effet, Kuhad *et al.* (2008) ont signalé que le lycopène a rétabli, d'une manière dose-dépendante, les déficits neuropsychologiques chez des rats diabétiques. En outre, Akbaraly *et al.* (2007) ont suggéré l'existence d'une corrélation entre le niveau plasmatique en lycopène et la performance cognitive chez des personnes âgées. Plus récemment, le lycopène a amélioré la réponse comportementale (Kumar et Kumar, 2009 ; Kumar *et al.*, 2009 ; Sandhir *et al.*, 2010) et la fonction motrice (Sandhir *et al.*, 2010) chez des rats traités à l'acide 3-nitropropionique.

D'après nos résultats, le lycopène a restitué l'augmentation de la peroxydation lipidique et l'activité de la GST, ainsi que la diminution du taux de GSH réduits observées chez les rats traités à l'ADR. Le lycopène semble être impliqué dans l'élimination des espèces réactives à l'oxygène, y compris l'oxygène singulet et les radicaux peroxydes (Atessahin *et al.*, 2005), et peut donc atténuer le stress oxydatif (Cohen, 2002 ; Atessahin *et al.* 2007). Dans cette optique, Kuhad *et al.* (2008) ont montré que le traitement chronique au lycopène a provoqué une réduction de la peroxydation lipidique et du niveau de l'acétylcholinestérase dans plusieurs régions du cerveau des rats diabétiques. En outre, le lycopène a restauré les taux de GSH réduits et total au niveau de différentes parties cérébrales des rats traités à l'acide 3-nitropropionique (Kumar et Kumar, 2009). Des études récentes ont indiqué le rôle du lycopène dans la prévention du stress oxydatif et l'inflammation au niveau des neurones de l'hippocampe, et par conséquent, l'amélioration de la plasticité synaptique, étant un processus cellulaire qui résulte en

perturbations de la neurotransmission (Kuhad *et al.*, 2008). Il semble que les propriétés anxiolytique et antidépressive du lycopène sont dues à ses capacités antioxydantes sur le cerveau des rats traités à l'ADR, une suggestion étant auparavant indiquée (Kuhad *et al.*, 2008 ; Kumar et Kumar, 2009 ; Kumar *et al.*, 2009 ; Sandhir *et al.*, 2010).

L'évaluation des paramètres hématologiques nous a permis de distinguer que le lycopène a rétabli la diminution des leucocytes totaux, du nombre de lymphocytes, de monocytes, de granulocytes, de globules rouges, de l'hémoglobine, du nombre de plaquettes et de la plaquettocrite enregistrée chez les rats traités à l'ADR. En outre, le lycopène augmente davantage le pourcentage de monocytes suite au traitement à l'ADR. L'activité antioxydante des caroténoïdes prévient les dommages du stress oxydant et améliore ainsi la réponse immunitaire (Hughes, 1999). Des études antérieures ont montré que la consommation des jus de carottes et de tomates (i.e. une consommation légère de caroténoïdes) chez les hommes augmente la prolifération lymphocytaire, l'activité cytotoxique des cellules naturelles tueuses et la production de cytokines (IL-2 et TNF- α) (Watzl *et al.*, 1999, 2003). Cependant, aucun de ces effets n'a été observé en utilisant un extrait de tomate (Briviba *et al.*, 2004). Le lycopène peut améliorer la fonction immunitaire des rats atteints d'un cancer gastrique à travers l'augmentation du niveau de certaines cytokines (IL-2, IL-4, IL-10 et TNF- α) et immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) sanguines, et la réduction du taux sanguin d'IL-6 (Luo et Wu, 2011). Palozza *et al.* (2011) suggèrent que l'influence du lycopène sur le système immunitaire peut être due à sa capacité à moduler l'environnement redox cellulaire et l'interaction intercellulaire et/ou réguler les facteurs de transcription des gènes codant pour des protéines à activité anti-inflammatoire.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans la présente étude, nous avons montré que l'exposition aigue à une dose moyenne d'ADR (7 mg/kg de poids corporel), chez des rats mâles adultes de la souche Wistar, provoque l'apparition de troubles anxieux et dépressifs avec une altération des activités ambulatoires. Ces déficits neuro-comportementaux sont associés, d'une part, à un stress oxydatif cérébral, révélé par l'augmentation de l'activité de la GST et du taux du MDA et la diminution de la concentration du GSH réduit, et d'autre part, à une déplétion de la réponse immunitaire, détectée par la réduction du nombre de leucocytes totaux, des lymphocytes et des granulocytes avec une élévation de la population monocytaire. Par ailleurs, l'administration de deux antioxydants (quercétine ou lycopène) atténue les comportements anxieux et dépressif et l'activité locomotrice, prévient les désordres oxydatifs au niveau du cerveau et renforce le système immunitaire.

A partir de ces résultats, il serait intéressant de dégager les perspectives suivantes :

- ✓ Evaluer les effets d'une exposition subaigüe et chronique sur la réponse cognitive (apprentissage et mémoire) chez des rats mâles.
- ✓ Apprécier les effets d'une exposition aigue à l'adriamycine chez des rates femelles Wistar et leur progéniture.
- ✓ Etablir une vue d'ensemble sur les perturbations endocriniennes relatives aux troubles neuropsychologiques provoquées par les agents chimiothérapeutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adler MW, Geller EB, Chen X, Rogers TJ. Viewing chemokines as a third major system of communication in the brain. *AAPS J* 2006;7:E865-E870.
- Ageitos AG, Varney ML, Bierman PJ, Vose JM, Warkentin PI, Talmadge JE. Comparison of monocyte-dependent T cell inhibitory activity in GM-CSF vs G-CSF mobilized PSC products. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:63-9.
- Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:192-201.
- Akbaraly NT, Faure H, Gourlet V, Favier A, Berr C. Plasma carotenoid levels and cognitive performance in an elderly population: results of the EVA Study. *J Gerontol A-Biol* 2007;62:308-16.
- Akbay P, Basaran AA, Undeger U, Basaran N. *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res* 2003;17:34-7.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*, 4th. New York: Garland Science 2002;1616 p.
- Al-Shabanah OA, Badary OA, Nagi MN, Al-Gharably NM, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:193-8.
- Aruoma OI, Bahorun T, Jen LS. Neuroprotection by bioactive components in medicinal and food plant extracts. *Mutat Res* 2003;544:203-15.
- Atessahin A, Ceribasi AO, Yilmaz S. Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:372-6.
- Atessahin A, Turk G, Karahan I. Lycopene prevents adriamycin-induced testicular toxicity in rats. *Fertil Steril* 2006;85:(Suppl 1):1216-22.
- Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 2005;212:116-23.
- Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs antioxidants. *Mol Cell Biochem* 1998;188:149-59.
- Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FMA. *Toxicology* 2000;143:219-26.
- Bains JS, Shaw CA. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res Rev* 1997;25:335-58.
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH (eds). *The Laboratory Rat, Vol. II, Research Application*. Academic Press 1980;New York, NY.
- Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010;37:26-32.
- Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulat* 2003;10(6):319-27.

- Barber NJ, Zhang X, Zhu G. Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; Sep 19.
- Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Broggin M, Remuzzi G. *Kidney Int* 1986;30:488.
- Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Ubgade A, Quazi M, Sudhir Umathe S, Mundhada D. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice. *Prog Neuro-Psychoph* 2010; 34:955–60.
- Boomgaarden I, Egert S, Rimbach G, Wolffram S, Muller MJ, Doring F. Quercetin supplementation and its effect on human monocyte gene expression profiles in vivo. *Br J Nutr* 2010;104:336–45.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–54.
- Bramley PM. 2000. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry*. 54: 233–236.
- Briviba K, Kulling SE, Moseneder J, Watzl B, Rechkemmer G, Bub A. Effects of supplementing a low-carotenoid diet with a tomato extract for 2 weeks on endogenous levels of DNA single strand breaks and immune functions in healthy non-smokers and smokers. *Carcinogenesis* 2004;25:2373–8.
- Cardoso S, Santos RX, Carvalho C, Correia S, Pereira GC, Pereira SS, Oliveira PJ, Santos MS, Proença T, Moreira PI. Doxorubicin increases the susceptibility of brain mitochondria to Ca²⁺-induced permeability transition and oxidative damage. *Free Radical Bio Me* 2008;45:1395-402.
- Chaudhuri S, Banerjee A, Basu K, Sengupta B, Sengupta PK. Interaction of flavonoids with red blood cell membrane lipids and proteins: antioxidant and antihemolytic effects. *Int J Biol Macromol* 2007; 41:42–8.
- Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues, *Mol Interv* 2007;7:147-56.
- Cho JY, Kim IS, Jang YH, Kim AR, Lee SY. Protective effect of quercetin, a natural flavonoid against neuronal damage after transient global cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2006;404:330–5.
- Cho SY, Park SJ, Kwon MJ, Jeong TS, Bok SH, Choi WY, et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol Cell Biochem*. 2003;243:153–60.
- Cohen LA. A review of animal model studies of tomato carotenoids, lycopene, and cancer chemoprevention. *Exp Biol Med* 2002;227:864–78.
- Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther* 2004;3(4):294-300.
- Connor TJ, Kelliher P, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioural and neurochemical alterations in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999;379:125–33.
- Cruz-Aguado R, Almaguer-Melian W, Díaz CM, Lorigados L, Bergado J. Behavioral and biochemical effects of glutathione depletion in the rat brain. *Brain Res Bull* 2001;55(3):327-33.

- Cutts SM, Phillips DR. Use of oligonucleotides to define the site of interstrand cross-links induced by Adriamycin. *Nucleic Acids Res* 1995;23(13):2450-6.
- De Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):372-82.
- De Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:896-905.
- Debled M, Houédé N, Madranges N, Donamaria C, Floquet A, Durand M, Mauriac L. Does chemotherapy-induced neutropaenia result in a postponement of adjuvant or neoadjuvant regimens in breast cancer patients? Results of a retrospective analysis. 2007;97:1642-7.
- Debled M, Houédé N, Madranges N, Donamaria C, Floquet A, Durand M, Mauriac L. Does chemotherapy-induced neutropaenia result in a postponement of adjuvant or neoadjuvant regimens in breast cancer patients? Results of a retrospective analysis. 2007;97:1642-7.
- Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch of Biochem Biophys* 1989 ;274: 532-8.
- Dok-Go H, Lee KH, Kim HJ, Lee EH, Lee J, Song YS. Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. saboten. *Brain Res* 2003;965:130-6.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Meth Enzymol* 1990;186:421-31.
- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol* 2000;62:649-71.
- Dubovický M. Neurobehavioral manifestations of developmental impairment of the brain. *Interdisc Toxicol* 2010;3(2):59-67.
- ELBeltagy M, Mustafa S, Umka J, Lyons L, Salman A, Chur-yoe GT, Bhalla N, Bennett G, Wigmore PM. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behav Brain Res* 2010;208(1): 112-7.
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82(486):70-7.
- Engelhard YN, Gazer B, Paran E. Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am Heart J* 2006;151:100.
- Engelhardt B. Immune cell entry into the central nervous system: Involvement of adhesion molecules and chemokines. *J Neurol Sci* 2008;274:23-26.
- Fahlman BM, Krol ES. UVA and UVB radiation-induced oxidation products of quercetin. *Photochem Photobiol B* 2009;97:123-31.
- Freeman JR, Broshek DK. Assessing cognitive dysfunction in breast cancer: what are the tools? *Clin Breast Cancer* 2002;3:S91-9.
- Griffiths AJF, Suzuki DT. Introduction à l'analyse génétique; traduction de la 7e édition américaine par Chrystelle Sanlaville ; révision scientifique de Denise Aragnol et Dominique Charmot, 3e éd. Paris ; Bruxelles: DeBoeck 2002; p 860.

- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249:7130-9.
- Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol* 2002;133:1-19.
- Hajdu SL. 2000 years of chemotherapy of tumors. *Cancer* 2005;103(6): 1097-102.
- Haleagrahara N, Radhakrishnan A, Lee N, Kumar P. Flavonoid quercetin protects against swimming stress-induced changes in oxidative biomarkers in the hypothalamus of rats. *Eur J Pharmacol* 2009;621:46-52.
- Hande KR. Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II. *Biochim Biophys Acta* 1998;1400(1-3):173-84.
- Heo HJ, Lee CY. Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration. *J Agric Food Chem* 2004;52(25):7514-7.
- Hsiao G, Fong TH, Tzu NH, Lin KH, Chou DS, Sheu JR. A potent antioxidant, lycopene, affords neuroprotection against microglia activation and focal cerebral ischemia in rats. *In Vivo* 2004;18:351-6.
- Hughes DA. Effects of carotenoids on human immune function. *Pro. Nutr Soc* 1999;58:713-8.
- Iarussi DP, Indolfi F, Casale P, Coppolino MA, Tedesco Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood». *Curr Med Chem* 2001;8(13):1649-60.
- Irani D. How much control does the brain exert over the immune system? *Curr Opin Neurol* 2002;15:323-6.
- Irwin M. Immune correlates of depression. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:1-24.
- Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-Oncol* 2008;17:1189-95.
- Jean-Gilles L, Gran B, Constantinescu CS. Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. *Immunobiology* 2010; 215:606-10.
- Jenkins P, Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20: 34-40.
- Joshi G, Aluise CD, Cole MP, Sultana R, Pierce WM, Vore M, St Clair DK, Butterfield DA. Alterations in brain antioxidant enzymes and redox proteomic identification of oxidized brain proteins induced by the anti-cancer drug adriamycin: implications for oxidative stress-mediated chemobrain. *Neuroscience* 2010; 166(3):796-807.
- Joshi G, Hardas S, Sultana R, St Clair DK, Vore M, Butterfield DA. Glutathione elevation by gamma-glutamyl cysteine ethyl ester as a potential therapeutic strategy for preventing oxidative stress in brain mediated by in vivo administration of adriamycin: implication for chemobrain. *J Neurosci Res* 2007;85:497-503.

- Joshi G, Sultana R, Tangpong J, Cole MP, St Clair DK, Vore M, Estus S, Butterfield DA. Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: insight into chemobrain, *Free Radical Res* 2005;39:1147-54.
- Julka D, Sandhir R, Gill KD. Adriamycin-induced oxidative stress in rat central nervous system. *Biochem. Mol Biol Int* 1993;29:807-20.
- Kang J, Lee Y, No K, Jung E, Sung J, Kim Y, Nam S. *Reprod Toxicol* 2002;16:291–8.
- Karahan I, Atessahin A, Yilmaz S, Ceribasi AO, Sakin F. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2005;215:198–204.
- Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(8): 832-7.
- Kim GY, Kim JH, Ahn SC, Lee HJ, Moon DO, Lee CM, Park YM. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappa B. *Immunology* 2004;113:203–11.
- Kipnis J, Derecki NC, Yang C, Scrabble H. Immunity and cognition: what do age-related dementia, HIV-dementia and 'chemo-brain' have in common?. *Trends Immunol* 2008;29(10):455-63.
- Koivusalo R, Krausz E, Helenius H, Hietanen S. Chemotherapy compounds in cervical cancer cells primed by reconstitution of p53 function after short interfering RNA-mediated degradation of human papillomavirus 18 E6 mRNA: opposite effect of siRNA in combination with different drugs. *Mol Pharmaco* 2005;68(2):372-82.
- Konat GW, Kraszpulski M, James I, Zhang HT, Abraham J. Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metab Brain Dis* 2008;23:325–33.
- Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 861-8.
- Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci* 2008;83:128–34.
- Kumar R, Gupta NP. Lycopene therapy in idiopathic male infertility: results of a clinical trial [abstract 102]. Presented at: 34th Annual Conference of the Urological Society of India. 2001;18-21, Nagpur, India.
- Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Lycopene modulates nitric oxide pathways against 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *Life Sci* 2009;85:711–8.
- Kumar P, Kumar A. Effect of lycopene and epigallocatechin-3-gallate against 3-nitropropionic acid induced cognitive dysfunction and glutathione depletion in rat: A novel nitric oxide mechanism. *Food Chem Toxicol* 2009;47:2522–30.
- Lee GD, Longo DL, Wang Y, Rifkind JM, Abdul-Raman L, Mamczarz JA, Duffy KB, Spangler EL, Taub DD, Mattson MP, Ingram DK. Transient improvement in cognitive function and synaptic plasticity in rats following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(1):198-205.
- Liedke PE, Reolon GK, Kilpp B, Brunetto AL, Roesler R, Schwartzmann G. Systemic administration of doxorubicin impairs aversively motivated memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94(2):239-43.

- Lin C et al. Combination of quercetin with radiotherapy enhances tumor radiosensitivity in vitro and in vivo. *Radiother Oncol* 2011. In press.
- Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman, CW, Ames BN. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:7184–5.
- Liu CC, Huang CC, Lin WT, Hsieh CC, Huang S, Lin S, Yang, S. Lycopene supplementation attenuated xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in skeletal muscle tissues of rats after exhaustive exercise. *Brit J Nutr* 2005;94:595–601.
- Luo C, Wu XG. Lycopene Enhances Antioxidant Enzyme Activities and immunity function in N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric cancer rats. *Int J Mol Sci* 2011;12:3340-51.
- Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells* 2000;18:10-8.
- MacLeod JE, DeLeo JA, Hickey WF, Ahles TA, Saykin AJ, Bucci DJ. Cancer chemotherapy impairs contextual but not cue-specific fear memory. *Behav Brain Res* 2007;181:168–72.
- Madden KS. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity. *Brain Behav Immun* 2003;17:S5-S10.
- Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2001;10:153–62.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104(4):788-93.
- Milane, H., 2004. La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur. Strasbourg I.
- Min YD, Choi CH, Bark H, Son HY, Park HH, Lee S, et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- κ B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm res* 2007 ;56:210–5.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologie developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2): 185-229.
- Mizutani H, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, Kojima M, Kawanishi S. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life Sci* 2005;76(13): 1439-53.
- Mohanty NK, Saxena S, Singh UP. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol*2005;23: 383-5.
- Molina-Hernández M, Tellez-Alcántara NP, Garcí JP, Lopez JIO, Jaramillo MT. Synergistic interaction between ketoconazole and several antidepressant drugs with allopregnanolone treatments in ovariectomized Wistar rats forced to swim. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(8):1337-45.
- Montilla P, Tunez I, Munoz MC, Lopez A, Soria JV. *Nephron* 1997 ;76: 345–50.

- Morse R, Rodgers J, Verrill M, Kendell K. Neuropsychological functioning following systemic treatment in women treated for breast cancer: a review. *Eur J Cancer* 2003; 39:2288-97.
- Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad M, Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *Am J Clin Nutr* 2005;81:277S–83S.
- Mustafa S, Walker A, Bennett G, Wigmore PM. 5-Fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2008;28:323–30.
- Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Tech* 1999;53:38–45.
- Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Bio Med* 2009;47:469-84.
- Oboh G, Ogunraku OO. Cyclophosphamide-induced oxidative stress in brain: Protective effect of hot short pepper (*Capsicum frutescens* L. var. *abbreviatum*). *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:227-33.
- Ohnishi T, Tamai I, Sakanaka K, Sakata A, Yamashita T, Yamashita J, Tsuji A. In vivo and in vitro evidence for ATP-dependency of P-glycoprotein-mediated efflux of doxorubicin at the blood-brain-barrier, *Biochem Pharmacol* 1995;49:1541-4.
- Oršolić N, Bašić I. Water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds enhance tumoricidal activity of macrophages. *J of Ethnopharmacol* 2005;102:37–45.
- Palozza P, Simonea R, Catalano A, Monegob G, Barini A, Melec MC, Parroned N, Trombinod S, Picci N, Ranelletti FO. Lycopene prevention of oxysterol-induced proinflammatory cytokine cascade in human macrophages: inhibition of NF- κ B nuclear binding and increase in PPAR γ expression. *J Nutr Biochem* 2011;22:259–68.
- Park JY, Jang MJ, Chung YH, Kim KY, Kim SS, Lee WB, You S, Choi YS, Hur DY, Kim D. Doxorubicin enhances CD4⁺ T-cell immune responses by inducing expression of CD40 ligand and 4-1BB. *Int Immunopharmacol* 2009;9: 1530-9.
- Patin V, Lordi B, Vincent A, Caston J. Effects of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats. *Dev Brain Res* 2005;160:265-74.
- Paulke A, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;832:109–13.
- Pawlikowska-Pawlega B, Gruszecki WE, Misiak LE, Gawron A. The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes. *Biochem Pharmacol* 2003;66:605–12.
- Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestini A, Lenti L, Ghiselli A, Gazzaniga PP, Violi F. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr* 2000 ;72:1150-5.
- Potter AI, Rabinovitch PS. The cell cycle phases of DNA damage and repair initiated by topoisomerase II-targeting chemotherapeutic drugs. *Mutat Res* 2005, 572(1-2): 27-44.
- Priprem A, Watanatorn J, Sutthiparinyanont S, Phachonpai W, Muchimapura S. Anxiety and cognitive effects of quercetin liposomes in rats. *Nanomedicine* 2008;4:70–8.

- Quiles J, Huertas J, Battino M, *et al.* Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2000 ;180: 79.
- Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res* 1999;19:305–23.
- Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000 ;19(5): 563-9.
- Romanchik JE, Harrison EH, Morel DW. Addition of lutein, lycopene, or β -carotene to LDL or serum in vitro: effects on carotenoid distribution, LDL composition, and LDL oxidation. *Nutritional Biochemistry* 1997;8: 681–8.
- Sáenz JCB, Villagra OR, Trías JF. Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav Brain Res* 2006;169:57-65.
- Sagara J, Sugita Y. Characterization of cytosolic glutathione S-transferase in cultured astrocytes. *Brain Res* 2001;902:190-7.
- Sakakibara H, Yoshino S, Kawai Y, Terao J. Antidepressant-like effect of onion (*Allium cepa* L.) powder in a rat behavioral model of depression. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:94–100.
- Sandhir R, Mehrotra A, Kamboj SS. Lycopene prevents 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in nervous system. *Neurochem Int* 2010;57:579–87.
- Schroeter H, Boyd C, Spencer JP, Williams RJ, Cadenas E, Rice-Evans C. MAPK signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide. *Neurobiol Aging* 2002;23:861–80.
- Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Boogerd W, van Tellingen O, van Dam FS, Koolhaas JM, Buwalda B. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behav Brain Res* 2008;186(2):168-75.
- Sendão MC, Behling EB, dos Santos RA, Antunes LMG, Bianchi MLP. Comparative effects of acute and subacute lycopene administration on chromosomal aberrations induced by cisplatin in male rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:1334–9.
- Sfikakis PP, Gourgoulis GM, Mouloupoulos LA, Kouvatseas A, Theofilopoulos AN, Dimopoulos MA. Age-related thymic activity in adults following chemotherapy-induced lymphopenia. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(6):380-7.
- Shah P, Upaganlawar A, Balaraman R. Combined cardioprotective effects of quercetin and curcumin on doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. *Phcog Mag* 2008; 4(16):246-50.
- Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure–activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features. *Biochim Biophys Acta (BBA)—Gen Subj* 2008;1780(5):819–25.
- Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *Faseb J* 1997;2(12): 931-6.
- Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med* 2000;29:375–83.

- Spencer JP. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways *Genes Nutr* 2007;2:257–73.
- Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336:1–9.
- Stavric B. Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen. *Clin Biochem* 1994;27: 45-8.
- Steele TA. Chemotherapy-induced immunosuppression and reconstitution of immune function. *Leukemia Res* 2002;26:411-4.
- Subhash K, Bose C, Agrawal BK. Effect of short term supplementation of tomatoes on antioxidant enzymes and lipid peroxidation type-II diabetes. *Indian J Clin Biochem* 2007;22:95–8.
- Sun SW, Yu HQ, Zhang H, Zheng YL, Wang JJ, Luo L. Quercetin attenuates spontaneous behavior and spatial memory impairment in D-galactose-treated mice by increasing brain antioxidant capacity. *Nutr Res* 2007;27:169–75.
- Suter P, Luetkemeier H, Zakova N. Lifespan studies on male and female mice and rats under SPF-Laboratory conditions. *Arch. Toxicol.* 1979 ; Supp. II, 403.
- Taj S, Nagarajan B. Inhibition by quercetin and luteolin of chromosomal alterations induced by salted, deep-fried fish and mutton in rats. *Mutat Res* 1996;369:97–106.
- Tang X, Yang X, Peng Y, Lin J. Protective effects of lycopene against H₂O₂-induced oxidative injury and apoptosis in human endothelial cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:439–48.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Estus S, Vore M, St Clair W, Ratanachaiyavong S, St Clair DK, Butterfield DA. Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem* 2007;100:191-201.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Joshi G, Estus S, Vore M, St Clair W, Ratanachaiyavong S, St Clair DK, Butterfield DA. Adriamycin-induced, TNF- α -mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 2006;23:127-39.
- Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004;22:2233-9.
- Tannock I, Hill RP. The basic science of oncology, 3^{ed}. New York: McGraw-Hill Health Professions Division 1998;p 539.
- Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004;58:100–10.
- Tian L, Rauvala H, Gahmberg CG. Neuronal regulation of immune responses in the central nervous system. *Trends Immunol* 2009;30(2):91-9.
- Tolaney SM, Najita J, Winer EP, Burstein HJ. Lymphopenia Associated with Adjuvant Anthracycline/Taxane Regimens. *Clin Breast Cancer* 2008;8(4):352-6.
- Tota S, Awasthi H, Kamat PK, Nath C, Hanif K. Protective effect of quercetin against intracerebral streptozotocin induced reduction in cerebral blood flow and impairment of memory in mice. *Behav Brain Res* 2010;209:73–9.
- Treit D, Fundytus M. Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;31(4):959-62.

- Tsang YW, Chi KH, Hu CJ, Tseng CL, Tseng FW, Wang YS. Chemotherapy-induced immunosuppression is restored by a fermented soybean extract: a proof of concept clinical trial. *Nutr Res* 2007;27:679-84.
- Usta Y, Ismailoglu UB, Bakkaloglu A, Orhan D, Besbas N, Sahin-Erdemli I, Ozen S. Effects of pentoxifylline in adriamycin-induced renal disease in rats. *IPNA* 2004; 4:1538-45.
- Van Calsteren K, Hartmann D, Van Aerschot L, Verbesselt R, Van Bree R, D'Hooge R, Amant F. Vinblastine and doxorubicin administration to pregnant mice affects brain development and behaviour in the offspring. *Neurotoxicology* 2009;30:647-57.
- Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hemat* 2007;63:183-202.
- Venkatesan N, Venkatesan P, Karthikeyan J, Arumugam V. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;215: 158-64.
- Wattanathorn J, Phachonpai W, Priprem A, Suthiparinyanont S. Intranasal administration of quercetin liposome decreases anxiety-like behavior and increases spatial memory. *Am J Agricul Biol Sci* 2007;2(1):31-5.
- Watzl B, Bub A, Brandstetter BR, Rechkemmer G. Modulation of human T-lymphocyte functions by the consumption of carotenoid-rich vegetables. *Br J Nutr* 1999;82:383-9.
- Watzl B, Bub A, Briviba K, Rechkemmer G. Supplementation of a low carotenoid diet with tomato or carrot juice modulate immune functions in healthy men. *Ann Nutr Metab* 2003;47:255-61.
- Wijermans PW, GerritsWB, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur J Haematol* 1993;50:292-6.
- Wilms LC, Kleinjans JCS, Moonen EJC, Briede JJ. Discriminative protection against hydroxyl and superoxide anion radicals by quercetin in human leucocytes *in vitro*. *Toxicol in Vitro* 2008;22:301-7.
- Wrona D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol* 2006;172:38-58.
- Xiao BG, Link H. Immune regulation within the central nervous system. *J Neurol Sci* 1998;157(1):1-12.
- Yao Y, Han DD, Zhang T, Yang Z. Quercetin improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia and inhibits voltage-dependent sodium channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Phytother Res* 2010;24:136-40.
- Yilmaz S, Atessahin A, Sahna E, Karahan I, Ozer S. Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicology* 2006;218: 164-71.
- Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1683-93.
- Young RC, Opzols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Eng J Med* 1981;305: 139-53.
- Yu CS, Lai KC, Yang JS, Chiang JH, Lu CC, Wu CL, et al. Quercetin inhibited murine leukemia WEHI-3 cells *in vivo* and promoted immune response. *Phytother Res* 2010;24:163-8.

ملخص

رغم تعدد آثاره الجانبية، يعتبر الأدرياميسين من أكثر أدوية العلاج الكيميائي استعمالاً ضد الأورام السرطانية. يهدف هذا البحث، من جهة، إلى دراسة تأثير جرعة متوسطة من الأدرياميسين (7 مغ/كغ من وزن الحيوان) على السلوك شبه القلبي، القلق التأكسدي والجهاز المناعي لدى ذكور الجرذان من سلالة ويستار. ومن جهة أخرى، تقييم مدى فعالية مضاد الأكسدة (الكيرسيتين والليكوبين) في الوقاية من الأعراض الجانبية التي يسببها الأدرياميسين. اختبار سلوك الحيوانات، الذي تم في جهازي الحقل المفتوح والمناهة المرتفعة على شكل "4"، أظهر سلوك قلبي واختلال حركي لدى الجرذان التي حقنت بالأدرياميسين عند مقارنتها بالشواهد. على مستوى اختبار السباحة الإجبارية، أظهرت الجرذان المعالجة بالأدرياميسين سلوكاً اكتئابياً بينته الزيادة في وقت السكون. تحليل القدرة ضد التأكسدية لنسيج المخ لدى الجرذان المعالجة بالأدرياميسين أوضح ارتفاعاً محسوساً في نشاط انزيم الغلوتاثيون-اس-ترانسفيراز ونسبة المألوندي-ألدهيد وانخفاضاً في تركيز الغلوتاثيون. بالإضافة، اثبتنا ان الأدرياميسين يتسبب في نقصان كريات الدم البيضاء، عدد الخلايا اللمفاوية والحبيبية، وزيادة عدد الخلايا وحيدة النوى. انطلاقاً من هذه النتائج، يمكننا الاستنتاج أن السلوك القلبي لدى الجرذان المحقونة بالأدرياميسين كان مصحوباً بقلق تأكسدي على مستوى الخلايا المخية وضعف مناعي. بينما أن معالجة الجرذان بمضادات الأكسدة، كل على حدى، تحسن في حالة السلوك القلبي و النظام ضد التأكسدي لنسيج المخ وتقوي الجهاز المناعي.

الكلمات المفتاحية: الأدرياميسين، القلق، الاكتئاب، المناعة، الليكوبين، الكيرسيتين، جرد، القلق التأكسدي.

RESUME

L'adriamycine (ADR) est un agent chimiothérapeutique largement employé dans le traitement de diverses maladies cancéreuses, cependant son utilisation est limitée par ses effets secondaires. Cette étude tend à apprécier, d'une part, les effets d'une exposition aigue à une dose moyenne d'ADR (7 mg/kg de poids corporel) sur les comportements anxieux et dépressif, le statut antioxydant cérébral et la réponse immunitaire des rats mâles Wistar, et d'autre part, la capacité de deux antioxydants (quercétine et lycopène) à restaurer les perturbations causées par l'ADR. Les tests comportementaux, effectués dans le champ ouvert (*Open Field*; OF) et le labyrinthe en croix surélevé (*Elevated Plus-Maze*; EPM), révèlent une anxiété et une altération des activités locomotrice et exploratrice chez les rats traités à l'ADR comparativement aux témoins. Au cours du test de la nage forcée (*Forced Swimming Test*; FST), les rats injectés à l'ADR ont montré un comportement dépressif, révélé par l'augmentation du temps d'immobilité. L'estimation de la capacité antioxydante du cerveau chez les rats exposés au médicament montre une augmentation de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) et du taux de malondialdéhyde (MDA), tandis qu'une déplétion de la teneur en glutathion réduit (GSH) a été enregistrée. Par ailleurs, nous avons montré que l'ADR diminue significativement les leucocytes totaux, le nombre de lymphocytes et de granulocytes, et augmente la population monocyttaire. Nos résultats indiquent que les comportements anxieux et dépressif observés suite à l'injection d'ADR est associé à un stress oxydatif au niveau du tissu cérébral et une immuno-dépression. Toutefois, l'administration des deux antioxydants (quercétine, lycopène), séparément, allège l'anxiété et la dépression, améliore le statut antioxydant cérébral et renforce la réponse immunitaire.

Mots clés : Adriamycine, Anxiété, Dépression, Immunité, Lycopène, Quercétine, Rat, Stress oxydatif.

ABSTRACT

In spite of its side effects, adriamycin (ADR) is a powerful chemotherapeutic drug widely employed for the treatment of cancerous diseases. This study aimed at investigating, on one hand, the effects of a single ADR i.p. injection on anxiety- and depression-like behaviors, brain oxidative status and immune response in adult male Wistar rats, and on the other hand, the protective role of two antioxidants (quercetin and lycopene) on ADR-induced disorders. Behavioral tests in the open field (OF) and the elevated plus-maze (EPM) revealed that drug-treated animals exhibited an anxious behavior and an alteration in locomotive and exploratory activities when compared to controls. During the forced swimming test (FST), ADR-treated rats showed depressive behavior (i.e. increase in immobility time). Moreover, oxidative brain status showed an increase in glutathione-S-transferase (GST) activity and malondialdehyde (MDA) level, and a decrease in reduced glutathione (GSH) concentration in ADR-injected rats. In addition, our results indicated that the acute exposition to ADR decreased significantly the total leukocyte count, lymphocyte and granulocyte numbers, while enhanced monocyte levels. Interestingly, ADR-associated anxiety- and depression-like behaviors were paralleled with brain oxidative stress and immune dysfunction. However, antioxidants (quercetin, lycopene) administration significantly alleviated anxious and depressive behaviors, oxidative brain injury and myelosuppression in ADR-treated rats.

Keywords: Adriamycin, Anxiety, Depression, Immunity, Lycopene, Oxidative stress, Quercetin, Rat.