

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER

المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME :

**Impact d'un traitement anticancéreux(Capecitabine) sur l'aspect
histologique et morphométrique des parois cardiaque ventriculaire chez
Mus Musculus**

Présenté par Rezoug Amina Nesrine

Soutenu le

Le jury :

- . Président** Mokrani N Maitre assistant-Classe A
- . Promoteur** Zouambi Dahmane A Maitre assistant-Classe A
- . Examineur** Zouambi B Maitre assistant-Classe A
- . Examineur** Milla A Maitre de conférences-Classe A

Année universitaire : 2012/2013

Résumé :

Les traitements anticancéreux ont permis d'enrayer ou de freiné l'évolution de nombreuse formes de cancer ; cependant leur mécanismes d'action provoque l'apparition d'effet secondaire qui ne sont malheureusement pas tous connus.

Notre étude a pour objectif de mettre en évidence et de cerné une possible cardiotoxicité induite par l'administration d'une drogue antinéoplasique en monothérapie : la capecitabine a des souris blanches saines.

Mots clés:

Cardiotoxicité

Histologie

Myocarde

Chimiothérapie

Summary:

Cancer treatments have helped halted or slowed the development of numerous forms of cancer, but their mechanisms of action causes the appearance of side effects which unfortunately are not all known.

Our study aims to Highlight and identified possible cardiotoxicity induced by the administration of antineoplastic drugs in monotherapy: the capecitabine to healthy white mice.

Keywords:

Cardiotoxicity

Histology

Myocardium

Chemotherapy

ملخص

الأدوية المضادة للسرطان قد ساعدت في توقف أو تباطأ تطور أشكال عديدة من أنواع السرطان , لكن آليات عملها يسبب ظهور آثار جانبية التي للأسف ليست كلها معروفة.

تهدف دراستنا إلى إبراز و تحديد مدى وجود سمية قلبية ناجمة عن إعطاء مخدر مضاد للورم كبسيتابين لفئران بيضاء صحية.

كلمات البحث:

سمية قلبية

علم الأنسجة

عضلة القلب

العلاج الكيميائي

SOMMAIRE :	PAGES
I.INTRODUCTION	1
II. LE CŒUR CHEZ LA SOURIS	2
II.1. Topographie.....	2 ,3
II.2. Histologie.....	3
II. 2.1. L'épicaarde.....	4
II.2.2. Le myocarde.....	4, 5 ,6
II.2.3. L'endocarde.....	6
III. TRAITEMENT ANTICANCEREUX	6
III.1.Définition	6
III.2.Classification des traitements anti cancéreux.....	7
III.2.1. Agents Alkylants	7
III.2.2. Antimétabolites	7
III.2.3. Alcaloïdes végétaux	7,8
III.2.4. Les épothilones	8
III.2.5. Inhibiteurs de la topoisomérase	8
III.2.6. Antibiotiques anti tumoraux	8, 9
III.2.7. la Tyrosine kinase	9
IV. EFFET SECONDAIRE DES ANTICANCEREUX	9
V. La Chimiothérapie oral	9
V.1. Avantages.....	9, 10
V.2. Inconvénient.....	10
VI. EXEMPLE D'UN ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE	10, 11
VII. LA TOXICITE CARDIAQUE DES TRAITEMENTS ANTI CANCEREUX	11

VIII. UTILISATION DE LA SOURIS COMME ANIMALE EXPERIMENTAL.....	11 ,12
IX. EUTHANASIE DES ANIMAUX.....	12,13
X.PARTIE EXPERIMENTALE.....	13
X.1. But et Déroulement expérimentation	13
X.2. Matériels	14
X.2.1. Le choix de l'animal	14
X.2.1.1. Définition.....	14
X.2.1.2. Description de l'effectif expérimental	14,15
X.2.2. Choix du traitement.....	15
X.3. Le plan expérimental.....	15
X.3.1. La posologie et la voie d'administration.....	15
X.3.2. Le calcul de la dose	15,16
X.3.3. Adaptation de la dose à l'effectif expérimental.....	16,17
X.3.4. Définition des différents cycles composant l'expérimentation.....	17
X.3.5. Modalités d'étude.....	17
X.3.5.1. Euthanasie	17
X.3.5.2. La dissection	18
X.3.5.2.1. Matériel de Dissection.....	18
X.3.5.2.2. Protocole de dissection.....	18,19
X.3.5.3. Prélèvement	20
X.3.5.4. Technique histologique (réalisation des lames)	20
X.3.5.4.1. Matériels	20
X.3.5.4.1.2. Méthodes	20
X.3.5.4.1.2.1. Traitement des prélèvements.....	20, 21

X.3.5.4.1.2.2. Découpage et collage.....	21, 22
X.3.5.4.1.2.3. Traitement des lames.....	22
X.3.5.5. Exploitation des données obtenues.....	23
X.3.5.5.1. Réactions des sujets au traitement	23,24
X.3.5.5.2. Observations macroscopique des organes.....	24, 25, 26
X.3.5.5.3. Observation microscopique et mesures morphométrique (histologie).....	27
X.5.5.3.1. Résultats	27, 28, 29, 30, 31, 32,33, 34
X.5.5.3.2. Discussion.....	34, 35
XI. CONCLUSION	36

I. INTRODUCTION:

Les traitements contre le cancer ont progressé de façon spectaculaire au cours des dernières années, et des avancées considérables ont été réalisées dans la réduction de la morbidité et de la mortalité de nombreuses formes de cancer considérées récemment comme incurables. (Zaugg Longchamp D., et al., 2010)

Cependant la thérapie anticancéreuse n'est pas sans conséquences, en effet un grand nombre de traitements peuvent induire des effets secondaires cardiovasculaires sérieux sous forme de cardiotoxicité, dont la nature et la gravité dépendent de nombreux facteurs, tels que les classes thérapeutiques employées , le site d'action moléculaire, la dose immédiate ou cumulative, le mode d'administration, ou la présence de toute affection cardiaque sous-jacente. (Zaugg Longchamp D., et al., 2010)

Dans le cadre d'un projet national, sur l'étude de l'impact des traitements chimiothérapiques sur l'ensemble de l'appareil cardiovasculaire, initié par le CHU MUSTAPHA BACHA d'Alger, nous allons essayer d'apporter notre modeste contribution, en étudiant les effets d'une des drogues les plus utilisée dans les traitements des cancers.

L'objectif que nous souhaitons atteindre est la mise en évidence des modifications éventuelles de l'aspect histologique et morphométrique des parois cardiaques induites par l'administration d'un traitement anticancéreux type anti métabolite chez des sujets sains d'une part,

D'autre part noter les changements d'aspects du rein, du foie de la rate durant les différents cycles de traitements. Nous noterons également le comportement des animaux lors du traitement anticancéreux.

II. LE CŒUR CHEZ LA SOURIS :

II.1. Topographie :

C'est un organe creux de forme sphérique, il réside dans le médiastin inférieur. Le cœur est recouvert en avant par le sternum, les côtes et les muscles intercostaux, et il est entouré latéralement par les poumons, la plèvre, et les structures hilaires et en arrière par l'aorte descendante et l'œsophage (**Figure1**), il ne se repose pas sur le diaphragme donc il est plus mobile à l'intérieur du sac péricardique. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012).

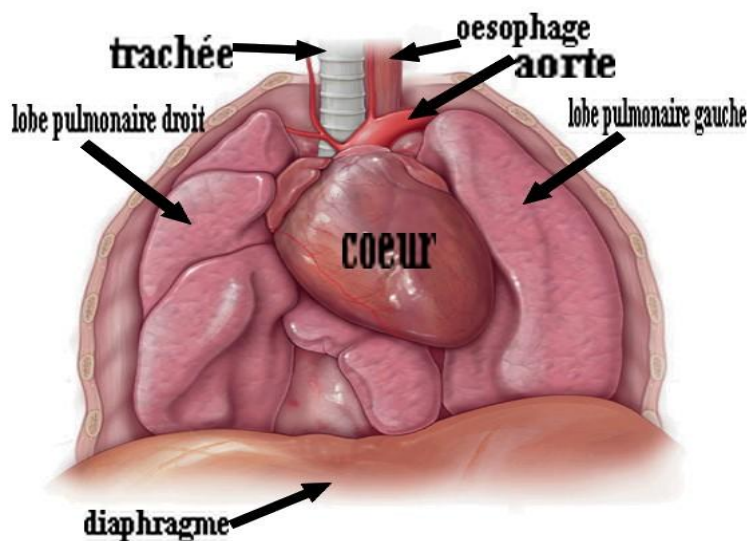


Figure 1 : vue antérieure du cœur de la souris (Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas). Page 137

Le cœur est divisé en quatre cavités: deux oreillettes gauche et droite, séparés par le septum inter-auriculaire, et deux ventricules gauche et droit, séparés par la cloison inter ventriculaire (**Figure 2**). Il forme une pointe à son pôle inférieur, appelé l'apex, son opposé le pôle (cranial) est appelé la base. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

Le cœur de la souris se trouve dans un sac péricardique très mince, typiquement composé de quelques couches cellulaires épaisses. Les couches différenciées sont difficiles à distinguer, le sac péricardique est en continuité avec la base du cœur, où il est attaché au médiastin, sa couche interne est en continuité avec l'épicarde du cœur, Du tissu adipeux (graisse brune principalement) est présent au niveau du tissu conjonctif où le péricarde s'attache au cœur. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

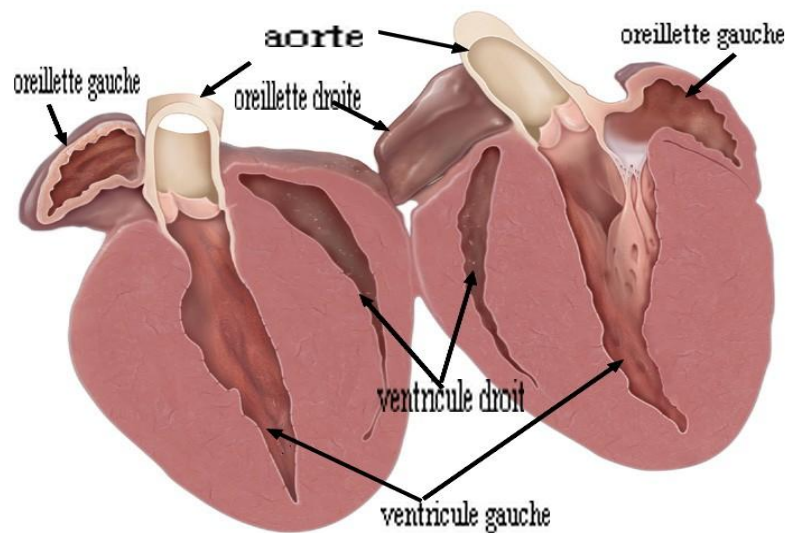


Figure 2 : vue antérieure et postérieure des surfaces cardiaques de la souris (Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas.) Page 137

II.2. Histologie :

La paroi cardiaque est composée successivement de l'extérieur vers l'intérieur de l'épicaarde, myocarde et endocarde (Figure 3).

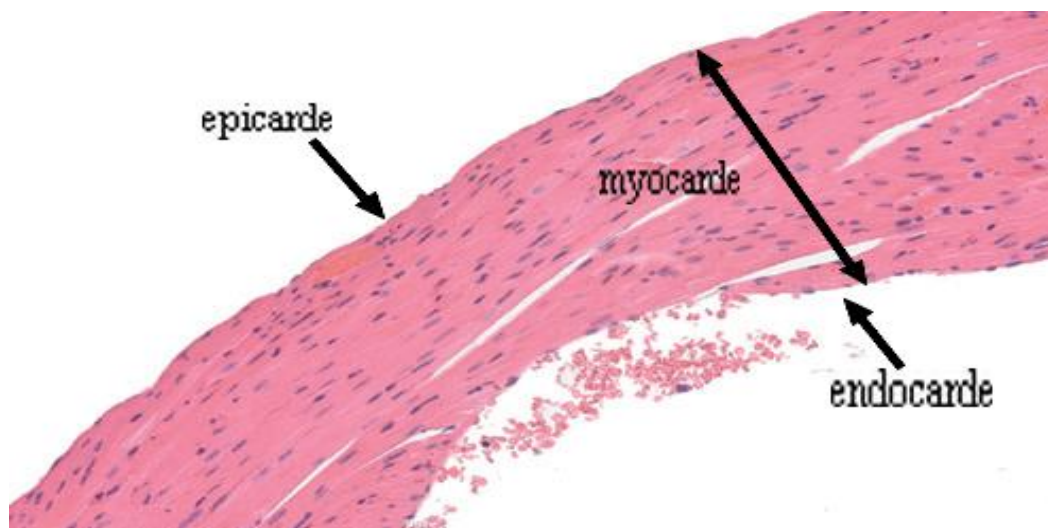


Figure 3 : coupe histologique de la paroi du ventricule droit du cœur de la souris (Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas.) Page 146

II.2.1. L'épicarde :

C'est un compartiment qui recouvre la surface externe du cœur. Il est souvent constitué d'une couche de cellules mésothéliales aplaties, mais une petite quantité de tissu conjonctif fibreux peut être présente en dessous. L'épicarde est en continuité avec le sac péricardique à la base du cœur, ainsi, de petits fragments du sac péricardique peuvent parfois être trouvés dans les coupes histologiques prélevés près de la base du cœur de la souris. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

II.2.2. Le Myocarde :

C'est le muscle cardiaque, les myocardiens auriculaires et ventriculaires ont généralement des caractéristiques histologiques similaires, mais les parois auriculaires sont plus minces, et les cardiomyocytes auriculaires ont tendance à être plus petits, plus minces et plus allongés que leurs homologues ventriculaires. La plupart de la surface de section transversale est occupée par un seul type de cellules du parenchyme prédominant dans le myocarde, se sont les cardiomyocytes. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

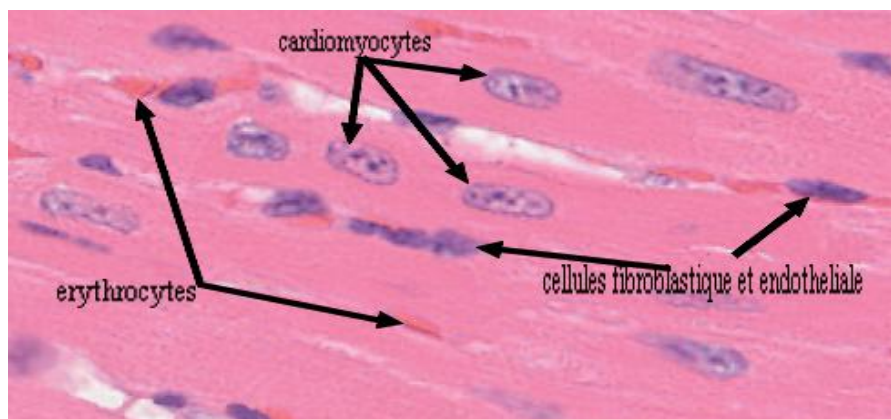


Figure 4 : grossissement d'une coupe histologique du myocarde ventriculaire gauche du cœur de la souris. (Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas.) Page 145

Les Cardiomyocytes ont une forme rectangulaire et présentent une structure de stries transversales similaire, à celui des muscles squelettiques, ils peuvent contenir un ou deux noyaux, bien que la majorité (75%) soit binucléées. Les noyaux contiennent une chromatine granulaire et un ou deux nucléoles proéminents. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

Les Cardiomyocytes ont occasionnellement des branches à angles aigus, ils sont reliés par des complexes jonctionnels spécialisés, appelés disques intercalaires. Ces derniers représentent les membranes ondulantes doubles, où deux cellules sont étroitement liées entre elles par des desmosomes et reliés par des jonctions communicantes, permettant la conduction d'impulsion électrique de cellule à cellule. Dans des coupes histologiques du myocarde, les disques intercalaires apparaissent comme des lignes fines perpendiculaires au grand axe des fibres musculaires. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

Les descriptions précédentes sont mieux visualisées lorsque les cardiomyocytes sont pris en coupe longitudinale. Invariablement, dans les champs microscopiques, les cardiomyocytes sont coupées transversalement (**Figure 4**). Dans cette perspective, les stries et les disques intercalaires sont discrètes, mais l'interstitium cardiaque et les cellules non-myocytes, y sont mieux révélés. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

L'endomysium est un réseau de collagène qui entoure les fibres musculaires du myocarde, il a une structure similaire de son analogue dans le muscle squelettique. Le pérимysium est un réseau de collagène légèrement plus épais qui entoure des groupes de cardiomyocytes. Parce que ces réseaux de collagène sont relativement minces et que le regroupement des cardiomyocytes est souvent indistinct, ils sont souvent regroupés dans le cadre de l'interstitium cardiaque, ce qui inclut tous les composants entre les cardiomyocytes. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012).

Dans l'interstitium il y a un riche réseau vasculaire, de sorte que chaque cardiomyocyte soit entouré de multiples capillaires. Les types de cellules présentes dans le tissu interstitiel sont : les fibroblastes et les cellules endothéliales, qui ont toutes les deux un cytoplasme peu abondant et un noyau ovale-plat avec un réseau de chromatine dense. En outre, l'interstitium contient un faible nombre de globules blancs (principalement des macrophages et des lymphocytes) et un nombre faible d'adipocyte. Bien que les cellules interstitielles occupent seulement une petite fraction de la section transversale du cœur, ils représentent la majorité de la population cellulaire totale présente. L'interstitium contient également un réseau délicat de la matrice extracellulaire, où se trouve le collagène. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

Les Champs microscopiques des coupes histologiques dans lequel les cardiomyocytes sont capturées de façon variable, que ce soit en coupe longitudinale, transversale ou oblique reflètent leur organisation réelle dans la paroi ventriculaire, où l'axe moyen du cardiomyocyte passe progressivement à travers les différentes couches de la paroi ventriculaire. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

Dans le ventricule gauche, les myofibres intérieurs ont tendance à être orientées longitudinalement de manière à former les muscles papillaires et trabéculés, tandis que dans les parties centrales de la paroi elles sont généralement orientées de manière circonférentielle et forment ainsi un cylindre autour de la cavité ventriculaire du sommet à la base. L'orientation des fibres musculaires dans les parties extérieures de la paroi ventriculaire est variable selon les régions. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012).

II.2.3. L'endocarde :

C'est la surface interne du cœur, qui recouvre l'intérieur des ventricules, des oreillettes, et de toutes les valves cardiaques. Il est en continuité avec la tunique interne des vaisseaux, Il comporte trois volets: une couche de cellules endothéliales plates en contact direct avec la cavité remplie de sang, une couche interne dense de tissu conjonctif, et une couche lâche externe de tissu conjonctif . Les deux dernières couches sont parfois regroupées et appelé le sous-endocarde. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012.)

Au microscope optique, on observe une seule couche de cellules endothéliales et parfois une petite quantité de tissu conjonctif est visible en dessous. Bien qu'il soit encore apparu en une seule couche, le compartiment sous-endocardique peut présenter quelque adipocytes chez les individus âgés. C'est aussi le site de cellules spécialisées du système de conduction cardiaque périphérique qui sont les fibres de Purkinje. (Laflamme MA., Sebastian MM., 2012)

III. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX :

III.1. Définition :

Synonymes : Chimiothérapies anticancéreuses (antinéoplasique) ou agent anticancéreux

Ce sont l'ensemble de substances susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives (qui se multiplient et prolifèrent). Elles permettent d'inhiber (empêcher) la fabrication (synthèse) de matériaux utiles à la cellule pour se reproduire. (Encyclopedie-Médicale)

La majorité des substances chimio thérapeutiques fonctionnent par arrêt de la mitose (division du noyau des cellules), en ciblant efficacement les cellules se divisant trop rapidement. Comme ces substances peuvent endommager les cellules, elles sont dites « cytotoxiques ». (Anonym1)

III.2. Classification des traitements anti cancéreux:

La majorité des médicaments en chimiothérapie peuvent se subdiviser en :

III.2.1. Agents alkylants :

Les agents alkylants sont ainsi nommés grâce à leur capacité à ajouter un groupe alkyle à un grand nombre de groupes électronégatifs présent dans les cellules cancéreuses. Ils arrêtent la croissance de la tumeur en liant ensemble les nucléotides guanines dans la double hélice d'ADN, en l'attaquant ainsi directement. Les deux brins ne peuvent plus se dérouler ni se séparer, entraînant pour la cellule une incapacité à répliquer son ADN : la cellule ne peut alors plus se diviser. Ces agents n'agissent généralement pas spécifiquement, certains nécessitent une conversion in vivo en substances actives (par exemple le cyclophosphamide). (Anonym1)

III.2.2. Antimétabolites :

Les antimétabolites prennent la place des purines ou des pyrimidines qui sont des composants élémentaires de l'ADN, les nucléotides. Ces éléments ne peuvent alors pas s'incorporer à l'ADN lors de la phase S du cycle cellulaire, arrêtant ainsi le développement et la division cellulaire. (Anonym1)

Les antimétabolites se répartissent en trois groupes selon le type de cible qu'ils atteignent :

- les antipyrimidines, par exemple: le 5-fluorouracile (5-FU) qui inhibe la thymidylate synthase ;
- Les antipurines, par exemple : La fludarabine inhibe l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase I, est exclusivement active lors de la phase S (étant donné que ces enzymes sont très actives lors de la réplication cellulaire) ;
- les antifolates, par exemple: le méthotrexate (antagoniste du folate) inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme essentielle à la synthèse des purines et des pyrimidines. (Anonym1)

III.2.3. Alcaloïdes végétaux :

Ces alcaloïdes sont des dérivés de végétaux, ils bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ce fuseau est vital pour la division cellulaire, qui ne peut plus s'effectuer. (Anonyme1)

Exemples :

- les vinca-alcaloïdes, comme la vincristine, la vinblastine ou la vinorelbine qui se lient à des sites spécifiques de la tubuline, inhibent l'assemblage des tubulines en microtubules ;
- le nouveau groupe de taxanes (paclitaxel de [***Taxus brevifolia***] avec son dérivé synthétique docétaxel) inhibe la division en stimulant la polymérisation des tubulines, améliorant la formation et la stabilité des microtubules. Ceux-ci ne peuvent alors pas se dégrader, et les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles du noyau (Anonyme1).

III.2.4. Les épothilones :

Ce sont des Produits d'une myxobactérie, ils ont le même mécanisme d'action que les taxanes, et semblent avoir une activité anticancéreuse similaire. (Anonyme1)

III.2.5. Inhibiteurs de la topoisomérase :

Les topoisomérases sont des enzymes essentielles qui maintiennent la topologie de l'ADN. L'inhibition de la topoisomérase de type I ou de type II, gêne à la fois la transcription et la réplication de l'ADN, en le dérangeant. Exemples : Inhibiteurs de type I : dérivés de la camptothécine, Inhibiteurs de type II : amsacrine, anthracyclines, dérivés de l'épipodophyllotoxine. (Anonyme1)

III.2.6. Antibiotiques anti tumoraux. :

Il existe beaucoup d'antibiotiques antis tumoraux différents, mais en général ils empêchent la division cellulaire par plusieurs moyens :

- liaison à l'ADN en s'intercalant entre deux bases de nucléotides adjacents et en les empêchant de se séparer ;
- inhibition de l'ARN empêchant la synthèse d'enzymes ;
- gêne de la réplication cellulaire.

Ils sont produits par diverses souches de la bactérie **Streptomyces**.

Exemples :anthracyclines : doxorubicine et daunorubicine (qui inhibent aussi la topoisomérase II) ; actinomycine D ; mitomycine C ; plicamycine ; bléomycine. Ce dernier agit de manière unique en

oxydant le complexe ADN-bléomycine-Fe(II) formant ainsi des radicaux libres, qui induisent des dommages et des aberrations chromosomiques. (Anonyme1)

Tous ces médicaments affectent à un certain point la mitose ou la synthèse cellulaire et la fonction de l'ADN. (Anonyme1)

III.2.7. La tyrosine kinase :

Certains nouveaux agents n'agissent pas directement sur l'ADN. C'est le cas du nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase *mésylate d'imatinib*, qui cible directement une anomalie moléculaire chez certains types de cancer (leucémie, cancer du côlon). (Anonyme1)

D'autres médicaments modifient le comportement des cellules tumorales sans pour autant attaquer directement les cellules. On utilise notamment des hormones pour ce genre de thérapie adjuvante. (Anonyme1).

IV. EFFET SECONDAIRE DES ANTICANCEREUX:

À ce jour, les chercheurs ne sont malheureusement pas arrivés à localiser les caractéristiques particulières des cellules malignes, qui les rendraient précisément identifiables (mis à part quelques exemples récents tels le « chromosome de Philadelphie » ciblé par le mésilate d'imatinib). Cela implique que d'autres cellules à division rapide, telles les cellules responsables de la pousse des cheveux, de la régénération de l'épithélium intestinal ou les cellules sanguines, sont également affectées par l'action du traitement. Ceci explique les effets secondaires couramment rencontrés, comme la perte des cheveux, les infections (destruction des globules blancs), anémies (destruction des globules rouges) et les hémorragies (destruction des plaquettes). (Anonyme1)

V. LA CHIMIOTHERAPIE ORAL :

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux dont l'objectif est de détruire les cellules cancéreuses. (Dr Scotté F., 2011) .Le terme oral se réfère au mode d'administration du traitement qui peut être sous forme liquide, de comprimés ou de capsules.

V.1. Avantages :

La chimiothérapie orale offre plusieurs avantages par rapport à la voie parentérale. Parmi les principaux avantages: le confort du patient, la flexibilité dans le moment et le lieu de la prise du traitement. (Heidi M., 2009).

Un autre avantage concerne la durée de l'exposition au médicament en fournissant un traitement de plus longue durée par rapport à une exposition intermittente par voie intraveineuse. (Heidi M., 2009).

La Disponibilité des traitement chimiothérapique oraux constitue aussi un avantage non négligeable en effet Il y a plus de vingt (20) médicaments de chimiothérapie disponible en capsule ou sous forme de comprimés pour traiter plus de dix (10) formes généralisé différentes de cancer. (Pharmacy Times)

Enfin, une meilleure qualité de vie peut être associée à une chimiothérapie orale par rapport à une chimiothérapie parentérale. (Heidi M., 2009).

V.2. Inconvénient :

Plusieurs inconvénients sont associé a la chimiothérapie par voie orale parmi eux :

- Interactions médicamenteuses :

Plusieurs agents de chimiothérapie orale interagissent avec les médicaments d'ordonnance et ceux en vente libre, ainsi que des aliments, des suppléments nutritionnels et des remèdes à base de plantes. (Heidi M, 2009)

- Effets secondaires :

Tel que Dysphagie, nausées et vomissements peuvent constituer des obstacles à l'utilisation d'agents oraux, induisant des doses manquées ou empêchant un traitement par voie orale. En outre, lorsque les patients vomissent peu de temps après la prise de leurs médicaments, l'absorption du médicament peut être réduite. (Heidi M, 2009)

- D'autres inconvénients de la chimiothérapie orale comprennent : absorption variable, la biodisponibilité imprévisible et incomplète du traitement, et l'incertitude quant à l'observance du patient. (McLeod HL., Evans WE 1999)

VI. EXEMPLE D'UN ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE :

La Capecitabine : anti métabolite

La Capécitabine est un médicament anticancéreux qui appartient à la famille des fluorpyrimidines. Il interfère avec la croissance des cellules qui se multiplient rapidement. Son originalité tient dans le fait qu'il s'agit d'un médicament qui peut être pris par voie orale sur plusieurs jours en continu, à la différence des formes intraveineuses qui sont d'administration intermittente. La Capecitabine est inactive, cependant une fois absorbée elle est transformée au niveau de la tumeur. (Anonym2)

Active dans de nombreux cancers, la Capecitabine est indiquée : en traitement adjuvant (post opératoire) du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection, dans le traitement du cancer colorectal métastatique, en première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. (Anonyme3)

Effets secondaires cardiotoxiques propre à la Capecitabine: (voir notice en annexe)

Une cardiotoxicité a été associée au traitement par pyrimidine fluorée se manifestant par :

- Infarctus du myocarde
- Angor
- Arythmie
- Choc cardiogénique
- Mort subite et modification du tracé électrocardiographique.
- Ces événements peuvent être plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de pathologie coronaire.

VII. LA TOXICITE CARDIAQUE DES TRAITEMENTS ANTI CANCEREUX :

Certains anticancéreux de part leurs mécanismes d'action ou leur métabolisme ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe. (Pharmatetu)

Le myocarde qui est le muscle du cœur a la particularité d'être constitué de cellules possédant une capacité de renouvellement faible (cellules myocardiques).

Ces drogues vont avoir des effets sur les cellules myocardiques qui ont une faible capacité à se restituer, ce qui va engendrer des effets toxiques qui peuvent être, dans le meilleur des cas transitoires, mais parfois deviennent permanents et sont à l'origine de cardiomyopathies. Ainsi, si certains effets sont bénins tels des troubles du rythme supra-ventriculaires, d'autres peuvent être majeurs et particulièrement délétères, à type de cardiomyopathie congestive et de nécrose. (Anonyme4)

VIII. UTILISATION DE LA SOURIS COMME ANIMALE EXPERIMENTALE :

Selon la Fondation pour la Recherche Biomédicale (FBR) : quatre vingt quinze (95%) pour cent de tous les animaux de laboratoire sont des souris et des rats. (Remy M, 2010)

D'après la même fondation, les souris ont des organes et une physiologie qui sont plus ou moins semblable à ceux des êtres humains, dans de nombreux cas, ils peuvent contracter les mêmes maladies. Pour cette raison, les données issues de la recherche sur ces animaux peuvent être appliquées à une certaine mesure, directement aux humains et aux autres animaux. (Remy M, 2010)

Les scientifiques et les chercheurs s'appuient sur des souris, pour plusieurs raisons. La première est la commodité : les rongeurs sont petits, n'occupent pas beaucoup d'espace et sont faciles à entretenir, s'adaptent bien à leur nouvel environnement, Ils se reproduisent aussi rapidement et ont une courte durée de vie, si bien que plusieurs générations de souris peuvent être observées dans une période de temps relativement courte. Les souris et les rats sont aussi relativement peu coûteux, ils sont aussi généralement doux de caractère et docile, ce qui les rend faciles à manipuler pour les chercheurs. (Remy M, 2010)

Autres raisons pour leur utilisation comme modèles dans les tests médicaux, c'est que leurs caractéristiques biologiques, génétiques et réponses aux effets secondaires par rapport aux molécules à expérimentée sont proches de celles des humains, et de nombreux symptômes de la condition humaine peuvent être reproduits chez la souris. " Les rats et les souris sont des mammifères qui partagent de nombreux processus avec les humains et sont appropriés à l'utilisation pour répondre aux questions de recherche ", a déclaré Jenny Haliski, un représentant de la National Institutes of Health (NIH) Bureau de la protection des animaux de laboratoire. (Remy M, 2010)

Enfin les rongeurs sont des animaux de recherche efficaces parce que leur anatomie, physiologie et génétique ont fait l'objet de nombreuses recherches et sont donc largement maîtrisés et bien compris, ce qui rend plus facile d'observer des changements dans leur comportements ou à quoi son dues ces modification. (Remy M, 2010)

IX. EUTHANASIE DES ANIMAUX :

L'euthanasie est une nécessité expérimentale ; le choix de la méthode la plus adaptée peut varier selon le but de l'étude effectuée, l'espèce, l'habilité des personnes, le nombre d'animaux à euthanasier. (DEGRYSE). Elle doit répondre à un certain nombre de règles aussi bien pour l'animal que pour l'expérimentateur. En ce qui concerne l'animal l'euthanasie ne doit pas être anxiogène, doit être indolore et conduire à une mort rapide, Pour l'expérience le moyen choisi ne doit pas avoir pour conséquence des modifications histologiques ou biologiques incompatibles avec les données attendues de l'essai. (Bryon., Banister.)

Le choix de la méthode d'euthanasie dépendra de l'espèce à euthanasier et de l'expérimentation envisagée dans les cas où l'euthanasie précède l'expérimentation. (Bryon., Banister.)

- Méthodes physique tel que la décapitation ou l'exsanguination
- Méthodes Chimiques par l'administration de différents agents chimiques par exemple : l'éther ou l'isoflurane.

X. PARTIE EXPERIMENTALE :

Aucune expérimentation ne doit avoir lieu sans l'établissement préalable d'un protocole expérimental Rassemblant tous les éléments nécessaires pour sa réalisation.

Ce protocole doit contenir :

- le but et le déroulement de l'expérimentation
- le plan expérimental

X.1. But et Déroulement expérimentation :

Au cours de cette expérimentation nous allons évaluer les effets d'un traitement chimiothérapique sur l'histologie et la morphométrie des parois cardiaques saines chez des souris de laboratoires.

X.2. Matériels :

- ✓ Choix de l'animal
- ✓ Choix du traitement

X.3. Plan expérimental

- Posologie et mode d'administration
- Le calcul de la dose médicamenteuse
- Adaptation de la dose aux sujets
- Cycle de traitement
- Modalités d'étude (sacrifice et dissection de l'animal ; techniques histologique)
- Exploitation des différentes données obtenues

X.2. Matériels :

X.2.1. Le choix de l'animal :

X.2.1.1. Définition :

La souris blanche est un petit rongeur, domestiqué, largement utilisé en laboratoire ; comme cobaye.

Elle appartient à :

- La classe des mammifères
- L'ordre des Rodentia
- La famille des Muridae
- Genre et espèce : **Mus musculus** (Anonyme5)

X.2.1.2. Description de l'effectif expérimental :

Lors de notre étude nous avons utilisé des souris de l'espèce **Mus musculus**. L'effectif utilisé était au nombre de quarante huit (48) souris mixtes (males et femelles), âgé de sept (7) semaines.

❖ Habita :

Les souris étaient logées dans des boîtes préalablement aménagées pour leur accueil :

- Confection de trous d'aération
- Une litière en copeaux de bois
- Des mangeoires et des biberons

Les souris étaient entreposées dans une pièce à température ambiante en évitant les courants d'air et les fortes chaleurs ou l'humidité.

❖ La nourriture :

Au début la ration était à base d'une préparation alimentaire spéciale commercialisée sous le nom de (provande souris), puis le régime alimentaire a changé progressivement en une ration à base de grains de tournesol, grains de maïs, préparation alimentaire pour rongeurs. La quantité de nourriture donnée était de cent (100) grammes en rationnée deux (2) prises quotidiennes.

Remarque :

Le traitement n'a pas pu être administré qu'après un temps d'adaptation de cinq (5) jours (pour éviter toute interférence avec le déroulement de l'étude). Avant de pouvoir administrer le traitement nous avons procédé à la séparation des sujets témoins de l'effectif des futurs traités à raison de trente-six (36) souris traitées et douze (12) souris témoins.

X.2.2. Choix du traitement :

Nous avons choisi, la Capecitabine, un carbamate de fluoropyrimidine ayant une activité antinéoplasique, c'est un précurseur du 5'-déoxy-5-fluoropyrimidin (5'-DFUR) administré par voie orale, à activité systémique, transformé en 5-fluorouracile (5-FU) *in vivo* (voir notice en annexes). Ce choix n'est pas fortuit car la Capecitabine est largement utilisée en Algérie dans les traitements anticancéreux, et à large spectre pour divers types de cancers. Elle est commercialisée sous le nom de **CAPEGARDE-500**.

Ce médicament a démontré une activité dans le cancer colorectal métastatique. (Anonym3). Il a été adapté pour être administré par voie orale sous forme de comprimé sécable, ce qui le rend pratique pour notre expérimentation.

Une cardiotoxicité a été associée au traitement par pyrimidine fluorée. (Voir notice en annexe). Mais n'ont jamais été mentionnés ses effets sur les modifications histologiques du cœur ; d'où l'intérêt de cette étude.

X.3. Le plan expérimental :

X.3.1. La posologie et la voie d'administration :

La posologie de la Capecitabine recommandée est de 2500mg/ m² par jour, administrée par voie orale avec un repas durant deux semaines suivies d'une semaine de repos, ce qui correspond à des cycles de traitement de trois semaines. (Voir notice en annexe)

La dose quotidienne de Capecitabine doit être administrée par voie orale en deux prises séparées (à environ 12h d'intervalle) à la fin d'un repas. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau. La dose quotidienne totale est calculée selon la surface corporelle. (Voir notice en annexes)

X.3.2. Le calcul de la dose :

La modalité de calcul de la dose à administrer, se fera selon la surface corporelle, qui est la surface externe de la peau recouvrant le corps. La notion de surface corporelle est couramment utilisée pour

le dosage de certains médicaments spécifiques. La taille et le poids, vont servir au calcul de la surface corporelle. (Anonym7)

Dans la pratique, on utilise souvent la formule Etablis par Mosteller :

$$S = \sqrt{\frac{L \times M}{3600}} \quad \text{Formule 1}$$

Où :

- S – est la surface corporelle en m²
- L – est la taille en cm
- M – est la masse en kg

En calculant la surface corporelle nous n'avons plus qu'à transposé nos données au tableau indiquant la dose quotidienne totale fournis sur la notice (voir notice en annexes)

X.3.3. Adaptation de la dose à l'effectif expérimental :

Nous avons pesée l'ensemble de l'effectif et mesurer la taille, avant chaque cycle de traitement.

Le calcule de la surface corporelle s'est fait en appliquant la formule (Formule I X.3.2.).

Nous avons ajusté la dose du traitement quotidienne, à administré à nos sujets on nous appuyant sur les recommandations de la notice. (Voir notice en annexes)

Un test a été effectué au préalable, par gavage individuel des sujets avec sonde gastrique, pour l'administration de la dose quotidienne en cycle C1. Le résultat été malheureusement peu concluant car, le sujet testé a présenté une réaction vive et immédiate à la dose administrée, se manifestant par : des saignements buccaux, des vomissements, difficultés respiratoires, tremblements, évanouissements, au bout de deux jours, le sujet paraissait amaigrit, son décès est survenu le 9^{ème} jour du traitement (cycle C1), la mort a été assimilée à un infarctus du myocarde.

Pratiquer ce mode d'administration pour l'ensemble de l'effectif, soit les trente six souris du cycle C1, s'est avéré contraignant et risqué pour la poursuite des cycles de traitements suivants.

Le risque encouru était, l'impossibilité de déterminer les causes des symptômes apparus. Est ce le mode d'administration irritant ou le traitement lui-même ?

C'est pour ces raisons que nous nous sommes tournés vers un mode collectif d'administration, de la dose quotidienne, sous forme de comprimés broyés et dilués dans une quantité d'eau suffisante, contenue dans un biberon.

Toutes les modalités de la procédure sont présentées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 1 : Procédure d'adaptation de la dose médicamenteuse à administré pour chaque cycle

Données	Nombre de souris	Poids total/gr	Taille total/cm	Surface corporelle	Dose administrée/mg	Quantité d'eau/ml
Cycle 1	36	650	142	0.17	250	125
Cycle 2	27	871	234.5	0.24	500	100
Cycle 3	18	669	149	0.17	500	75
Cycle 4	9	332	72	0.1	250	25

X.3.4. Définition des différents cycles composant l'expérimentation :

Chaque cycle dure trois semaines dont :

- Deux semaines (14 jours) d'administration quotidienne du médicament
- Une semaine (7 jours) d'arrêt du traitement considéré comme période de repos essentielle pour permettre à l'organisme de récupérer.

La durée des différents cycles de traitement a été mise en place en utilisant les recommandations fournies par la notice.

X.3.5. Modalités d'étude :

X.3.5.1. Euthanasie :

A la fin de chaque cycle nous avons procédé au sacrifice de douze souris (3 témoins et 9 traités) afin d'effectuer l'observation macroscopique et microscopique des organes.

Pour euthanasier les animaux dans le cas de notre expérimentation nous avons choisi une Méthode d'euthanasie chimique par utilisation d'éther ; notre choix c'est arrêté sur l'éther pour les raisons suivantes : Disponibilité, facilité d'utilisation, coût réduit et moindre danger.

X.3.5.2. La dissection :

X.3.5.2.1. Matériel de Dissection :

La planche de fixation, Les aiguilles, Les pinces, La sonde cannelée, une paire de ciseaux.

X.3.5.2.2. Protocole de dissection:

Pour la réalisation de la dissection nous avons commencer, par fixer la souris sur la planche à dissection à l'aide d'aiguilles (**Photo1**). Il à fallut tout d'abord placer la souris sur le dos, puis écarter et fixer ses quatre pattes. (Youlab.,2011)

A l'aide de la pince fine et des ciseaux, faire une boutonnière dans la peau de l'abdomen, un peu en avant de l'orifice urinaire, (**Photo1**) Puis engager la sonde cannelée dans la boutonnière, juste sous la peau et inciser le tégument suivant la ligne médiane jusqu'au voisinage de la bouche. Grâce à la sonde cannelée on peut découper la peau avec les ciseaux sans risque d'abîmer les organes internes. Ensuite faire des incisions de la peau suivant l'axe des membres, écarter les pans de peau, découper les fentes jusqu'aux pattes, et fixer la peau sur la planche à disséquer (**Photo2**). On peut alors observer les muscles de la souris et ses organes internes par transparence à travers le tissu conjonctif. (Youlab.,2011)

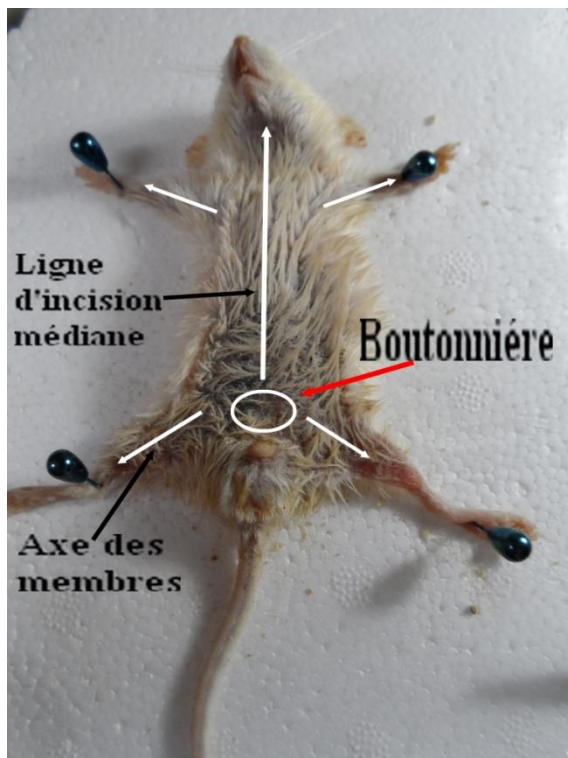


Photo 1 : lignes d'incision de la dissection (photo personnelle)

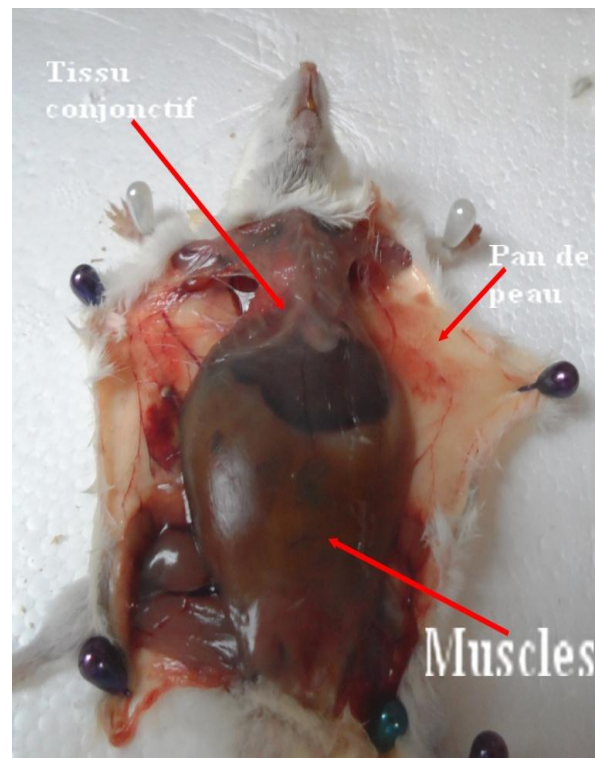
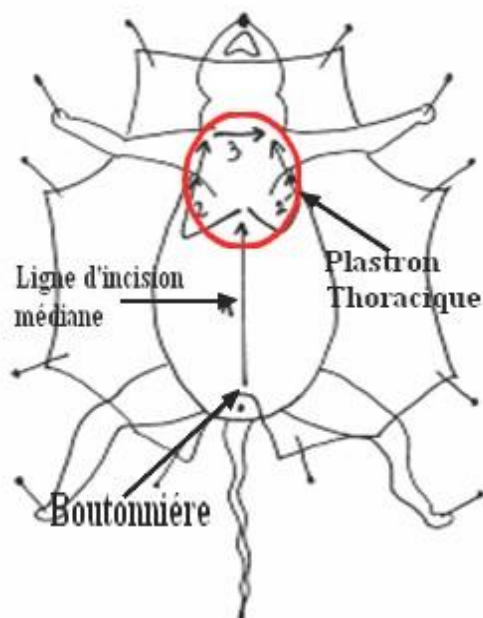


Photo 2 : dépouillage de la souris pendant la dissection (photo personnelle)

Réaliser une seconde boutonnière dans la paroi musculaire de l'abdomen et inciser cette paroi suivant la ligne médiane jusqu'à la pointe du sternum. Découper un plastron thoracique, puis détacher doucement ce plastron en incisant le diaphragme, ainsi que les attaches conjonctives (Youlab.,2011). (Croquis1)

On découvre alors l'organisation interne des organes de l'animal. On doit pouvoir situer les différents appareils (circulatoire, respiratoire, digestif, urogénital) et les différents organes qui les composent par exemples :

- La trachée artère soutenue par de nombreux anneaux cartilagineux, est visible dans la partie antérieure et se prolonge par deux poumons (rosés et spongieux) formés de 2 et 3 lobes et situés au niveau du cœur. (Photo3)
- Le cœur est situé à l'avant, sous la ceinture pectorale. Il est enveloppé par une fine membrane, que l'on peut déchirer pour mieux observer l'organisation du cœur et le départ des gros vaisseaux présente La pointe du cœur est orientée vers la gauche, on peut distinguer les oreillettes (rouge foncé) et les ventricules (rose clair). Si l'animal est jeune, un volumineux thymus masque le sommet du cœur. (Youlab.,2011)



Croquis 1 : Sens d'incision interne de la souris (TP dissection élève partie1.page :2)

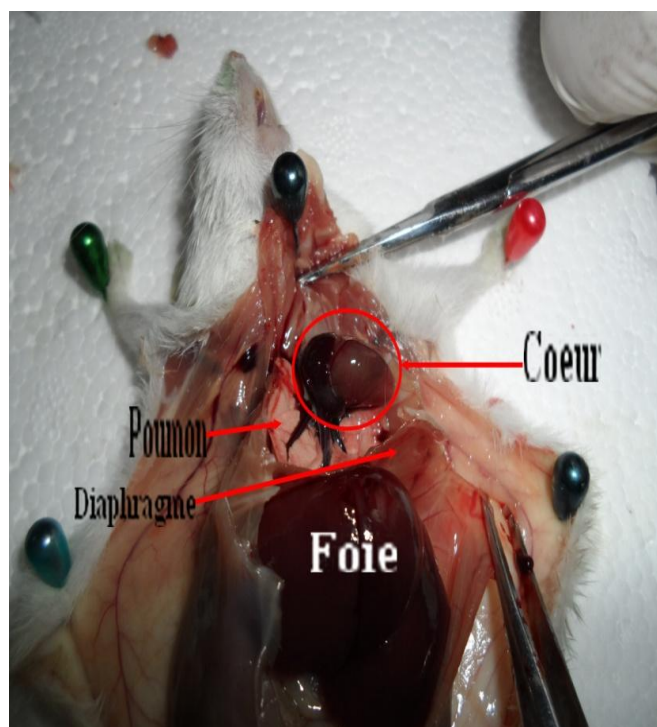


Photo3 : organes thoracique et abdominaux (photo personnelle)

X.3.5.3. Prélèvement :

Il doit être pratiqué le plus tôt possible après la dissection, parfois sur le vivant (*biopsie*) : il faut éviter de triturer ou malaxer l'organe à prélever, le détacher avec un instrument bien tranchant, découper des tranches peu épaisses en tenant compte de l'orientation générale de l'organe pour orienter le prélèvement, les pièces doivent avoir 2 à 3 mm d'épaisseur pour la cytologie. (Anonym6)

X.3.5.4. Technique histologique (réalisation des lames) :

X.3.5.4.1. Matériels :

Prélèvement, Cassettes, Cuves en ver, Etuve, Pince, Moule, Microtome(LEICA), Microscope optique (LEICA), Bain marie (LEICA HI 1210), Platine chauffante(JOUAN), Lames et lamelles en ver, Porte lame, Pinces.

Divers produit utilisés :

Formol, eau, éthanol (70°, 90°, 100°), Toluène, Paraffine, Colorant (éosine hemalun), eau albumineuse.

X.3.5.4.1.2. Méthodes :

X.3.5.4.1.2.1. Traitements des prélèvements :

- Fixation :

La fixation consiste à protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des enzymes contenus dans les lysosomes ou de toute autres altérations. (Anonym6)

Le Fixateur utilisé est le Formaldéhyde 37° dilué a 10%.la Fixation du prélèvement dans le formol est d'une durée de 48heures.

Avant que les tissus fixés puissent être traités, ils nécessitent des réductions pour s'adapter correctement dans la cassette, procéder à l'identification des prélèvements. Puis rincer les cassettes contenant les prélèvements dans de l'eau.

- Déshydratation :

La déshydratation supprime le fixateur et l'eau de l'échantillon. Les Cassettes sont trempées dans de l'alcool, généralement l'éthanol, dans des bains gradués de 70° à 100°. Il est important que le tissu est était complètement fixé avant de le placer dans l'alcool. (Knoblauch S., Randolph-Habecker J., 2012)

- L'éclaircissement

L'agent de compensation doit être miscible avec l'agent de déshydratation et l'agent infiltrant afin de supprimer l'un et le remplacer par l'autre. Le toluène est l'agent de compensation utilisé, la cassette de tissu est trempée dans une solution de toluène plusieurs fois pour enlever complètement l'agent déshydratant. Une fois que l'agent déshydratant a été complètement enlevé, les agents de compensation rendent le tissu translucide. (Knoblauch S., Randolph-Habecker J., 2012)

- Infiltration

Le tissu est ensuite soumis à un autre fluide de remplacement, cette fois, la solution de compensation est remplacée par de la cire fondue (infiltration). La paraffine est le réactif le plus utilisé pour l'infiltration et l'inclusion, et prend de nombreuses formes avec une variété de températures de fusion et des additifs pour produire des coupes de qualité. Certains praticiens préconisent l'utilisation de la cire à point de fusion inférieure pour accélérer l'étape d'infiltration. Le réactif d'infiltration maintient les cellules et le composant ultra structural dans leur orientation fonctionnelle pendant la coupe. (Knoblauch S., Randolph-Habecker J., 2012)

- Intégration

Après infiltration par de la cire de paraffine fondue, les prélèvements sont prêts à être incorporés dans des moules. Les échantillons traités sont retirés de leurs cassettes et placés dans des moules, dans lequel la paraffine liquide est versé. (Knoblauch S., Randolph-Habecker J., 2012)

Au cours de l'étape d'enrobage, le tissu doit être orienté dans le moule pour fournir un sectionnement optimal. Les tissus peuvent être orientés vers le bord, sur le côté ou sur la face, en fonction du Type de tissu. Vu que l'orientation du tissu est essentielle pour l'évaluation histologique, il est important de transmettre la direction de l'encastrement pour l'évaluation désirée. (Knoblauch S., Randolph-Habecker J., 2012)

X.3.5.4.1.2.2. Découpage et collage :

Une fois que le tissu a été incorporé, le bloc de paraffine doit être coupé en sections minces à l'aide d'un microtome réglé préalablement sur cinqu (5) microns, on obtiendra un ruban d'une épaisseur de deux (2) microns. La coupe obtenue est appelée coupe blanche (non colorée).

- Collage des coupes :

Les coupes doivent être plongées dans un bain marie avant d'être collées sur des lames de verre à l'aide d'une solution de collage qui est l'eau albumineuse faite à base d'albumine d'œuf et d'eau distillée.

✓ Technique de collage :

1. graver les lames ou écrire sur la partie réservée à cet effet (identification)
2. régler la plaque chauffante
3. verser sur la lame un peu de solution de collage (éviter les bulles)
4. choisir une bonne coupe, la placer sur la lame (face brillante contre la lame)
5. égoutter la lame puis la placer sur la platine
6. mettre à sécher la lame 1 à 2 heures dans une étuve à 46° ou à l'air libre pendant 12h.

X.3.5.4.1.2.3. Traitement des lames :

- Déparaffinage: La lame sera plongée dans deux bains successifs de toluène afin d'éliminer la paraffine.
- Réhydratation : La lame sera plongée dans trois bains successifs d'éthanol à 100°, 90°, 70°.
- Rinçage à l'eau.
- coloration : La coloration des tissus permet de visualiser et de différencier les structures cellulaires. La coloration utilisée est Hemalun & Eosine qui est une coloration combinée cytoplasmique et nucléaire. c'est la plus couramment utilisée en histologie
- Déshydratation de la lame colorée par passage dans trois bains d'éthanol à 70°, 90°, 100°.
- Eclaircissement de la lame colorée par passage dans deux bains de toluène.
- Montage : montage des lamelles sur lame après ajout préalable d'une goutte de résine de paraffine.

X.3.5.5. Exploitation des données obtenues :

X.3.5.5.1. Réactions des sujets au traitement :

1. Cycle C1 :

- Les individus étaient très agités
- Une légère dépilation au niveau du bas du dos chez 11% des individus traités (**photo 4**)



Photo4 : dépilation (photo personnelle)

- Au 9ème jour du traitement nous avons enregistré le décès d'un sujet :
 - Souris amaigrit poids : 15 grammes
 - Poils terne.
- En Fin de cycle C1 une prise de poids de l'ordre du double chez l'ensemble de l'effectif

2. Cycle C2 :

- Dépilation en plaque crouteuse (dorsal et au niveau des membres) chez 18% des sujets traités (**photo5**)
- Poils terne
- Stérilité chez 100% des femelles traitées alors que chez les témoins deux femelles ont mis bas.

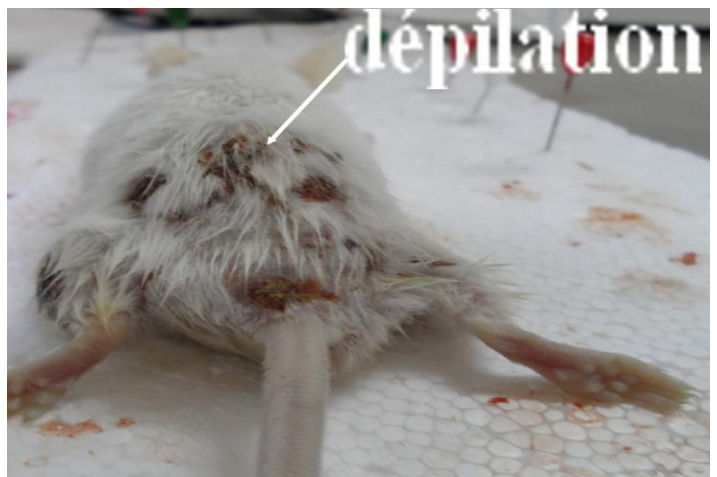


Photo 5 : dépilations en plaque crouteuse (photo personnelle)

3. Cycle C3 :

- Dépilation et ulcération en plaque chez 16% des souris traitées (**photo6**).
- Mort d'un sujet au 7^{ème} jour de traitement
La Souris été affaiblie avec un Poids de: 34gr



Photo6 : dépilation en plaque ulcéreuse (photo personnelle)

- Mise bas de deux femelles traitées avec mortalité néonatale précoce (mortalité de toute la portée entre 24h-48h) des souriceaux alors que chez les témoins deux femelles ont mis bas et 50% Des souriceaux ont atteint 3 semaines d'Age.

4. Cycle 4 :

- Les sujet été adynamique.
- Mort d'un sujet au bout du 11eme jour de traitement
 - La Souris été affaiblie durant plusieurs jours avant sa mort
 - Son poids été de 20gr.

X.3.5.5.2. Observations macroscopiques des organes

1. Cycle C1 :

Hypertrophie :

- Rénal (**photo7**)
- Splénique (**photo8**).

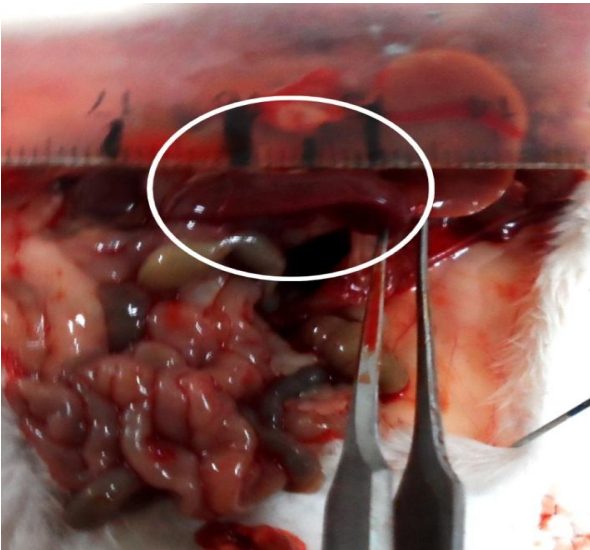


Photo7: rate hypertrophiée (photo personnelle)

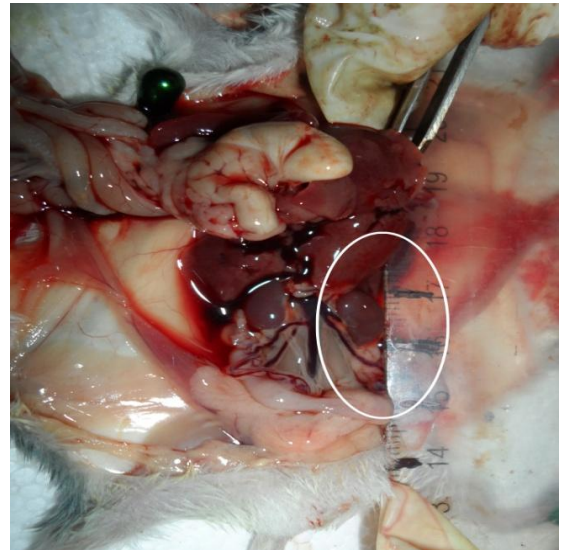


Photo8: rein hypertrophié (photo personnelle)

2. Cycle2 :

- Hypertrophie et congestion hépatique (photo9)
- Hypertrophie rénal (photo9)
- Hypertrophie de la rate (photo9)
- Cœur atrophie et pale (photo9)
- hématome sous cutanée (photo10)



Photo 9: hypertrophie splénique, renal, hépatique, atrophie du cœur (photo personnelle)

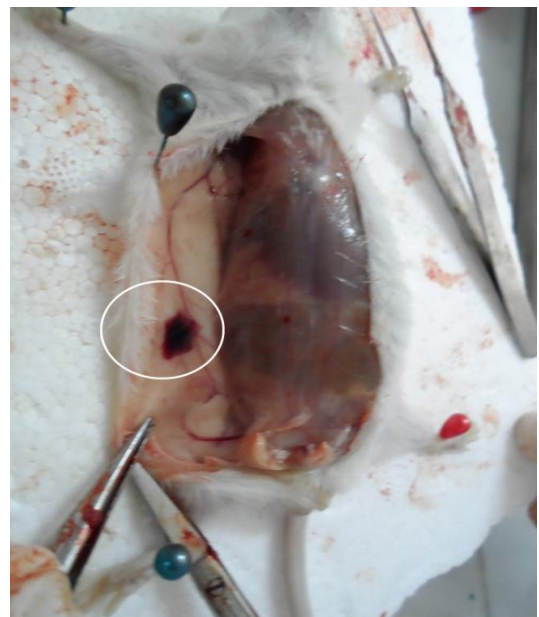


Photo 10: hématome(photo personnelle)

3. Cycle 3 :

- Hypertrophie rénal (**photo11**)
- Adhérence sous cutanée (**photo12**)

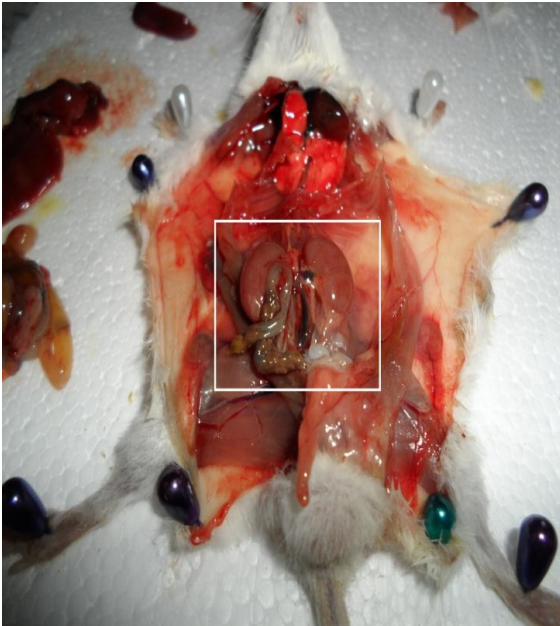


Photo 11: rein hypertrophié (photo personnelle)



Photo12: adhérence (photo personnelle)

4. Cycle C4 :

- Hypertrophie hépatique (**photo 14**)
- Masse accolée au foie (**photo 14**)
- Hypertrophie rénale (**photo13**)

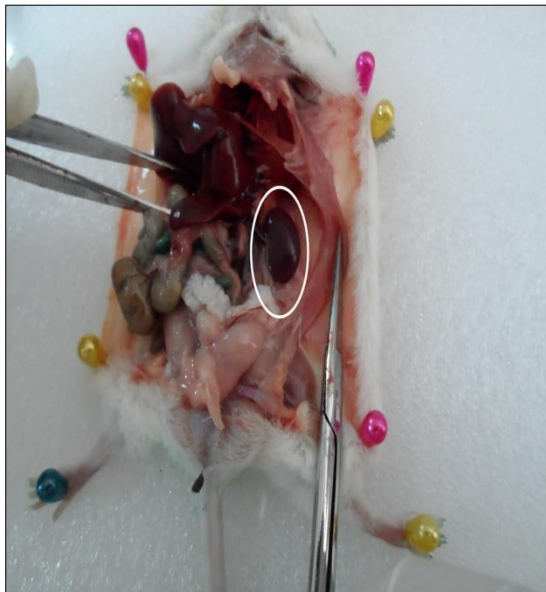


Photo13 : Hypertrophie rénale (photo personnelle)

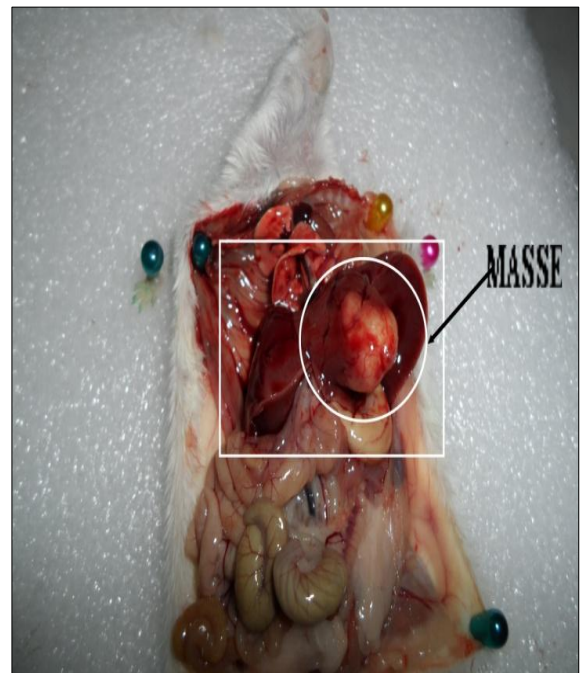


Photo14 : Masse accolée au foie (photo personnelle)

X.3.5.5.3. Observations microscopiques et mesures morphométrique (histologie) :

Nous avons procédé a l'observation des lames en utilisant un microscope de type LEICA500E et une camera de marque OPTICA avec un logiciel de capture drive5 ;

Puis nous avons procédé à la capture d'images des lames étudiées et enfin au calcul morphométrique des ventricules droits et des ventricules gauches pour chacun des cycles de traitements. Les observations ont été faites aussi bien pour les cœurs des sujets traités que pour celui des témoins.

Les résultats obtenus après calcul morphométrique ont été soumis et analysés par le logiciel Statistique SPSS 13.

X.5.5.3.1. Résultats:

1) Comparaison des mesures morphométrique pour chaque cycle :

Les photos suivantes montrent l'aspect histologique de coupes effectuées sur des cœurs de souris traités et témoins au grossissement Gx4.chacune de ces photos sera accompagnée par l'analyse de son contenu.

1. Cycle C1 :

a) Ventricules droits :

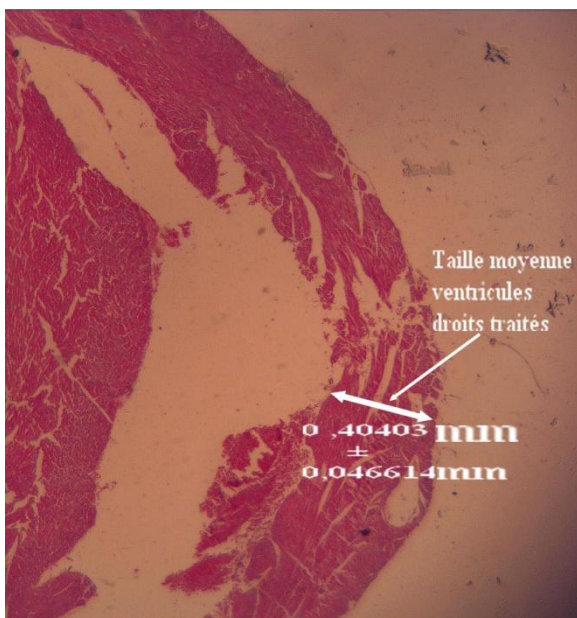


Photo15 :coupe histologique ventricule droit traité C1 G*4(photo personnelle)

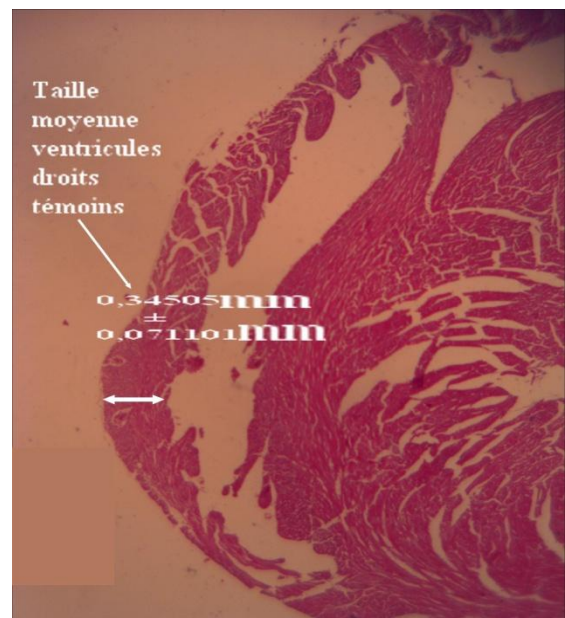


Photo16 :coupe histologique ventricule droit témoins C1 G*4(photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules droits témoins et des ventricules droits traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant le test de STUDENT ou test T ; montre que la taille moyenne de la paroi des ventricules droits traités est significativement plus grande par rapport à celle témoins avec une P-value inférieure à 0.001.

Pour le ventricule droit témoins la moyenne de la taille est de $0.34505\text{mm} \pm 0.071101\text{mm}$ (**photo16**).

Et pour ventricule droit traité la moyenne de la taille est de $0.40403\text{mm} \pm 0.046614\text{mm}$ (**photo15**).

Remarque :

La paroi la plus mince mesure 0.31570mm et la plus large 0.37440mm pour les témoins.

La paroi la plus mince mesure 0.39292mm et la plus large 0.41515mm pour les traités.

b) Ventricules gauches :

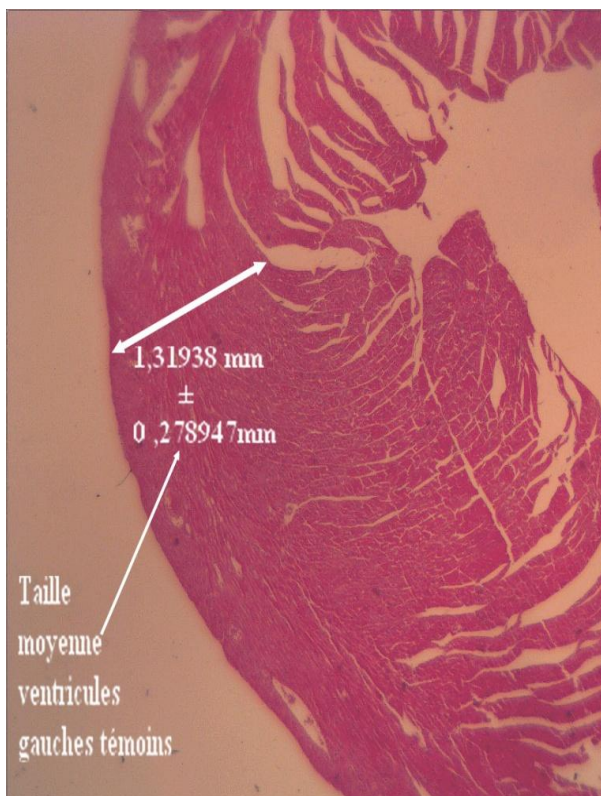


Photo17 :coupe histologique ventricule gauche témoin C1 G*4(photo personnelle)

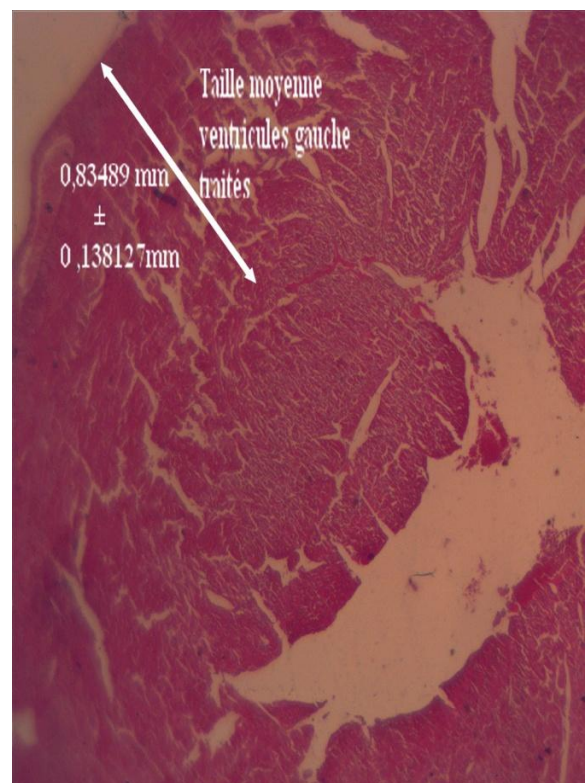


Photo18 :coupe histologique ventricule gauche traité C1 G*4(photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules gauches témoins et des ventricules gauches traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant toujours le test de STUDENT ou test T ; montre que la taille moyenne de la paroi des ventricules gauche des témoins est significativement plus grande comparais à celle des traités avec une P-value inferieure à 0.001.

Pour le ventricule gauche témoins la moyenne de la taille est de 1,31938 mm $\pm$ 0,278947mm (photo17).

Et pour ventricule gauche traité la moyenne de la taille est de 0,83489 mm $\pm$ 0,138127mm (photo18).

Remarque

L'intervalle des mesures est entre [1,21706 -1,42170] mm et celui des traités et entre [0,78669-0,88308] mm.

2. Cycle C2 :

a) Ventricules droits :

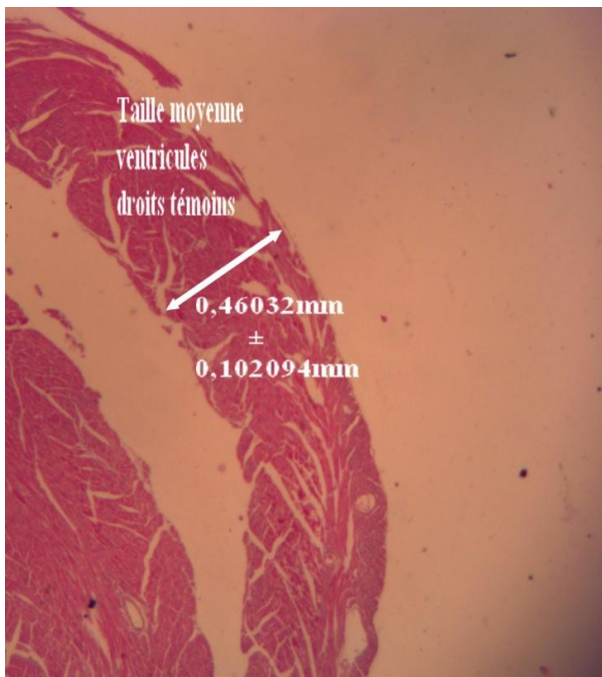


Photo19:coupe histologique ventricule droit témoins C2 G*4 (photo personnelle)

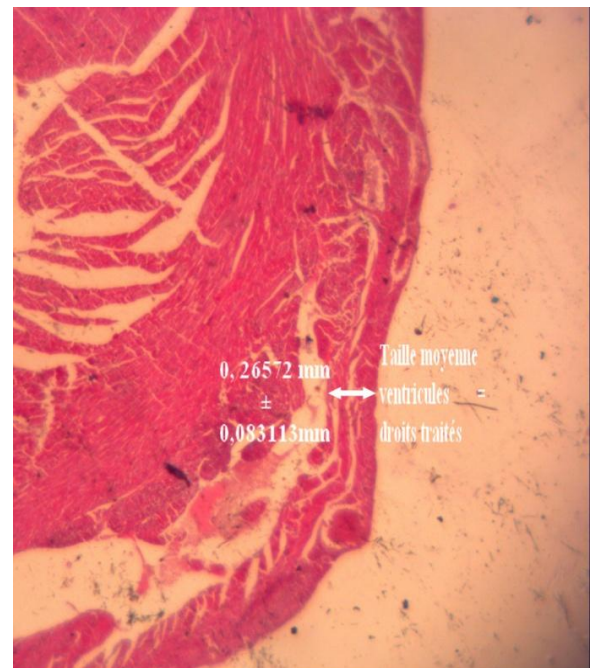


Photo20 :coupe histologique ventricule droit traité C2 G*4 (photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules droits témoins et des ventricules droits traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant le test de STUDENT ou test T ; montre que la taille moyenne de la paroi des ventricules droits des témoins est significativement plus grande comparais à celle des traités avec une P-value inferieure à 0.001 .

Pour le ventricule droit témoins la moyenne de la taille est de 0,46032mm± 0,102094mm (**photo19**).

Et pour ventricule droit traité la moyenne de la taille est de 0,26572mm±0,083113mm (**photo20**).

Remarque

La paroi la plus mince mesure 0,41384mm et la plus large 0,50679mm pour les témoins.

La paroi la plus mince mesure 0,23760mm et la plus large 0,29384mm pour les traités.

b) Ventricules gauches :

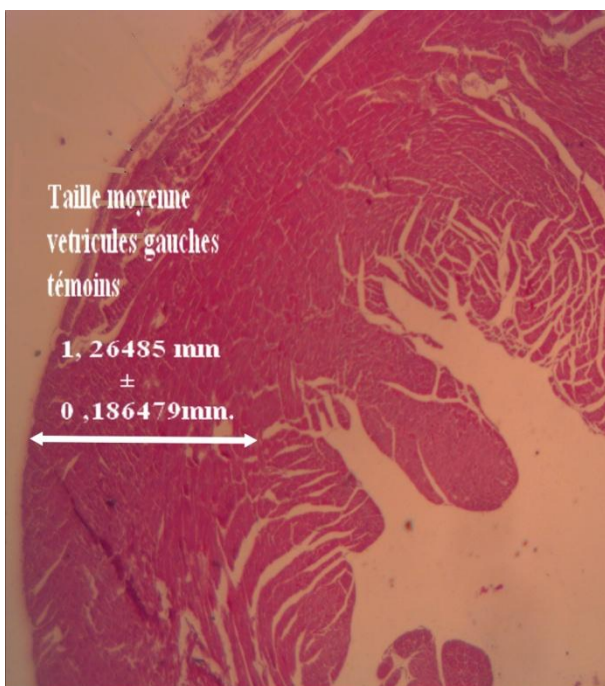


Photo21 :coupe histologique ventricule gauche témoin C2 G*4 (photo personnelle)



Photo22 :coupe histologique ventricule gauche traité C2 G*4 (photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules gauche témoins et des ventricules gauches traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant le test de STUDENT ou test T ; montre que de la taille moyenne de la paroi des ventricules gauche des témoins est significativement plus grande par rapport à celle des témoins avec une P-value inférieure à 0.001

Pour le ventricule gauche témoins la moyenne de la taille est de $1,26485\text{mm} \pm 0,186479\text{mm}$ (photo21).

Et pour ventricule gauche traité la moyenne de la taille est de $0,68547\text{mm} \pm 0,200714\text{mm}$ (photo22)

Remarque

L'intervalle des mesures est entre $[1,17497 - 1,35473]$ mm pour les témoins et entre $[0,61756 - 0,75338]$ mm pour les traités.

3. Cycle C3 :

a) Ventricules droits :

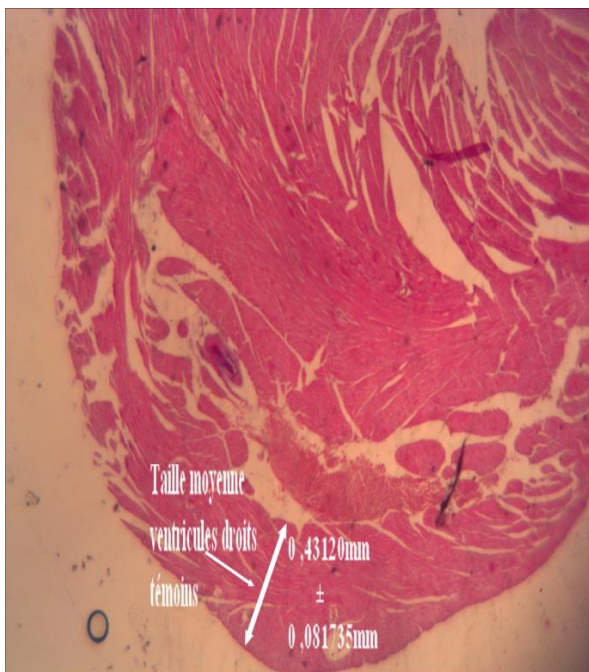


Photo23 :coupe histologique ventricule droit témoin C3 G*4(photo personnelle)

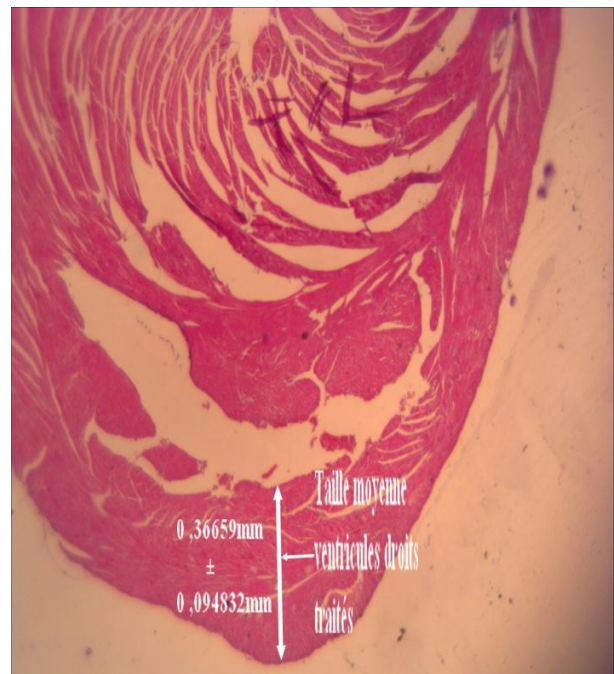


Photo24 :coupe histologique ventricule droit traité C3 G*4 (photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules droits témoins et des ventricules droits traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant le test de STUDENT ou test T ; montre que la taille moyenne de la paroi des ventricules gauche des traités est significativement plus petite comparais à celle des témoins avec une P-value inferieure à 0.001

Pour le ventricule droit témoins la moyenne de la taille est de $0,43120\text{mm} \pm 0,081735\text{mm}$ (photo23).

Et pour ventricule droit traité la moyenne de la taille est de $0,36659\text{mm} \pm 0,094832\text{mm}$ (photo24).

Remarque

La paroi la plus mince mesure $0,37273\text{ mm}$ et la plus large $0,48967\text{mm}$ pour les témoins

La paroi la plus mince mesure $0,33542\text{mm}$ et la plus large $0,39776\text{mm}$ pour les traités

b) Ventricules gauches



Photo25 :coupe histologique ventricule gauche témoin C3 G*4 (photo personnelle)

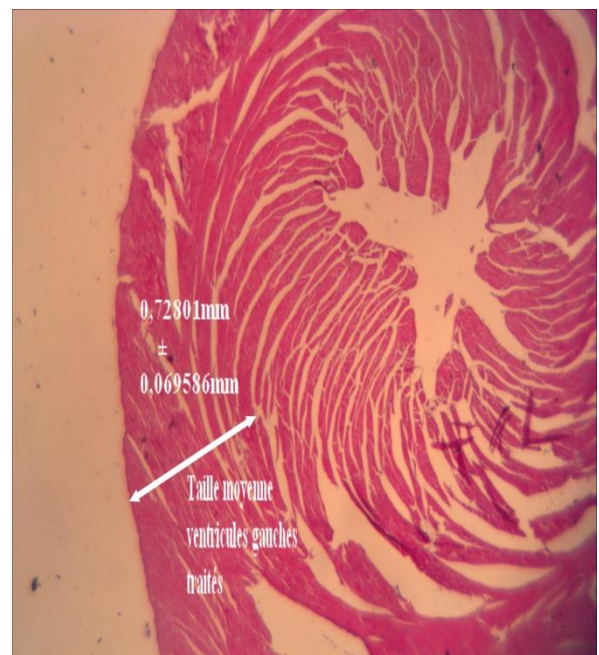


Photo26 :coupe histologique ventricule gauche traité C3G*4 (photo personnelle)

La comparaison de la taille moyenne par calcul morphométrique, des parois des Ventricules gauche témoins et des ventricules gauches traités au taux de sécurité de 95% et en utilisant le test de STUDENT ou test T ; montre que de la taille moyenne de la paroi des ventricules gauche des témoins est significativement plus grande comparais à celle des témoins avec une P-value inferieure à 0.001.

Pour le ventricule gauche témoins la moyenne de la taille est de $1,10615\text{mm} \pm 0,173697\text{mm}$ (photo25).

Et pour ventricule gauche traité la moyenne de la taille est de $0,72801\text{mm} \pm 0,069586\text{mm}$ (photo26).

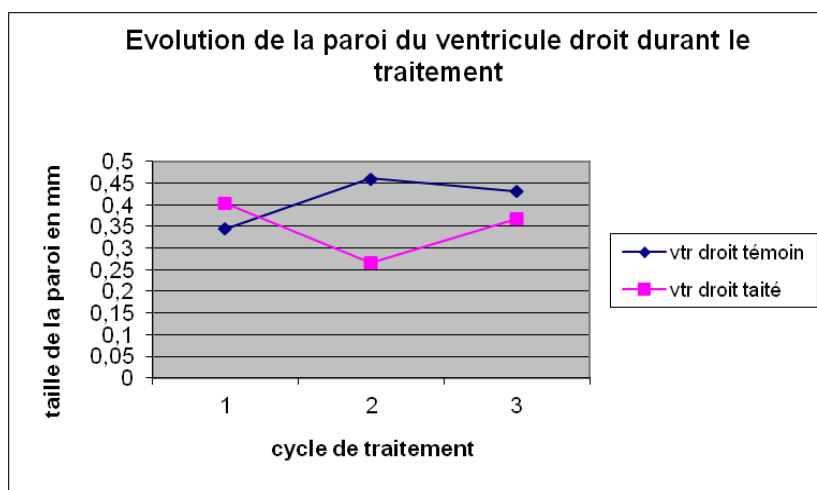
Remarque

La paroi la plus mince mesure $1,01359\text{mm}$ et la plus large $1,19871\text{mm}$ pour les témoins.

La paroi la plus mince mesure $0,70545\text{mm}$ et la plus large $0,75056\text{mm}$ pour les traités.

2) Comparaison de l'évolution des parois ventriculaires tout au long du traitement :

1. Les ventricules droits :



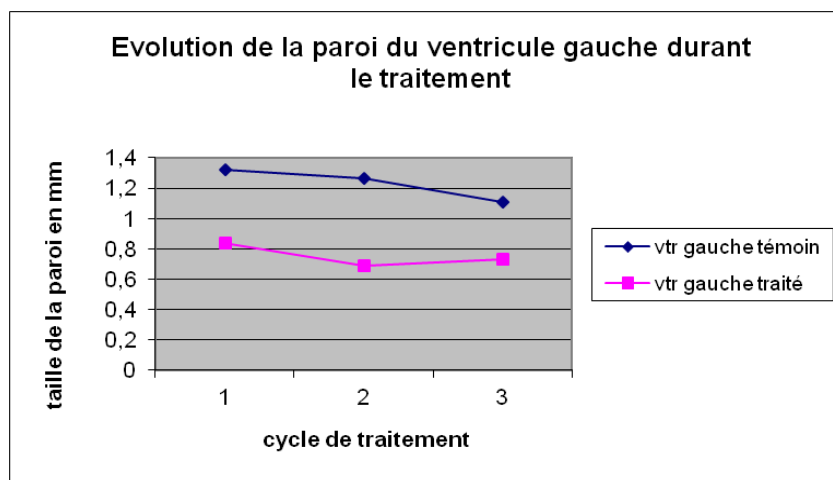
Graph1 : Evolution de la paroi du ventricule gauche durant le traitement versus traité:

Commentaire : Graph 1

Pour la série témoins/traité la taille de la paroi du ventricule gauche des témoins reste significativement plus grande que celle des traités tout au long du traitement.

Pour les traités on remarque en fin de cycle C1 une diminution de la taille des parois des ventricules gauche qui perdure Jusqu'à la fin du cycle C2, en fin de cycle C3 ont observe une augmentation qui tond à rejoindre la taille initial en fin de cycle C1.

2. Ventricules gauches :



Graph2 : Evolution de la paroi des ventricules droits durant le traitement versus traités

Commentaire : Graphe2

A la fin du cycle C1 la paroi des ventricules des souris traitées présente une augmentation de sa taille par rapport à celle des témoins. Cette augmentation peut traduire la présence d'une réponse à la cardiotoxicité du traitement. Mais en fin du cycle C2 les mesures des parois des ventricules droits traités diminuent considérablement et deviennent beaucoup moins importantes que celles des témoins.

En fin du cycle c3 même si la différence entre les deux parois reste statistiquement significatif ($P\text{-value} < 0.001$) l'évolution des deux mesures est à l'opposée, car l'une tant vers une diminution de la taille pour les témoins tandis que l'autre tant vers une augmentation pour les traitées.

X.5.5.3.2. Discussion :

Vu que la Capecitabine est un anti métabolite qui agit de manière non sélective sur les cellules aussi bien cancéreuses que saines, en arrêtant le développement et la division cellulaire. (Anonym1)

Cette caractéristique induit logiquement un arrêt de croissance de l'ensemble des cellules. C'est ce qui a empêché le renouvellement et la croissance des cardiomyocytes observée sur les coupes faites sur myocarde chez les sujets traités. Ceci entraîne par la même occasion une baisse de leur pouvoir de contraction, d'où la nécessité de contrôler chez l'homme, en fin de chaque cycle de traitement, la fraction d'éjection du sang vers les territoires vasculaires.

Nous avons remarqué que les cellules myocardiques qui en temps normal étaient pour 75% binucléés chez les souris (Laflamme MA., Sébastien MM., 2012), ne présente pas cet aspect spécifique sur nos coupes.

Remarque : chez l'homme seul 25% des cellules myocardique sont binucléé. (Laflamme MA., Sébastien MM., 2012)

A la fin du cycle C1, nous avons observé une augmentation significative de la taille de la paroi des ventricules droits traités, ceci peut s'expliquer par une réaction d'adaptation vis-à-vis de la toxicité du traitement. En cardiologie toute augmentation de la taille de la paroi est classée comme une cardiomyopathie hypertrophique (Maron B.,1995), dans le cas présent elle est légère et passagère.

En fin de cycle C2 une chute rapide et significative avec une P-value inférieure à 0.001, montre que la paroi a subi une réduction qui peut avoir une conséquence sur la fraction d'éjection du sang. Mais En fin de cycle C3, la diminution tend à se rétablir vers une mesure qui rejoint celle du cycle C1 ; tout en restant significativement différente. Pour le ventricule gauche, l'évolution de la taille de la paroi se fait de la même façon, aussi bien pour les témoins que pour les traités, néanmoins la taille des ventricules gauche traités reste largement inférieure à celle des témoins avec un P-value inférieure à 0.001. En fin de cycle C3 les ventricules gauches des traités semblent s'adapter et augmenté de taille ce qui va favoriser un meilleur fonctionnement du cœur.

XI. CONCLUSION :

Au terme de notre étude effectuée sur 36 souris, sur une période de 3 mois, en utilisant un agent anticancéreux (Capecitabine), ayant une action sur la croissance et la mitose des cellules, en suivant le même protocole destiné à des individus traité pour différent type de cancer (colorectale, cancer du sein) nous avons constaté :

- ❖ L'existence avérée d'une toxicité dermatologique qui s'est manifesté par des lésions de type dépilations (crouteuses et ulcéreuses).
- ❖ La présence d'une certaine forme d'infertilité (impacte sur la reproduction)
- ❖ Des modifications morphométrique significatives $P\text{-value} < 0.001$; des parois cardiaques ventriculaires gauches et droites qui peuvent être expliquées par la toxicité cardiaque du traitement
- ❖ Une mortalité de l'ordre de 11% tout cycles confondu.

Nous espérons que ce travail ne reste pas à ce stade car aucune investigation sur le cœur de l'homme ne peut être faite, mais l'outil animal peut guider et aider à mieux comprendre la toxicité des médicaments chimiothérapiques sur l'appareil clé du corps d'un individu à savoir le cardiovasculaire.

Il est souhaitable qu'une autre étude sur les vaisseaux périphériques les plus important puisse être réalisé afin d'apporter plus d'information sur ce problème.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE :

Articles et Livres :

Bryon., Banister., et al., Rapport Pour La Commission Européenne DG XI.

Degryse : cours de niveau I.

Encyclopedie medical: vulgaris medical chimiotherapie-anticancereuse.

Heidi M., 2009 : la chimiothérapie orale: avantages pour les patients et défis.

Knoblaugh S.,Randolph-Habecker J.,Hutchinson F., 2012: comparative anatomy and histology a mouse and human atlas. Elsevier ISBN: 987_0_12_381361_9, page: 32-33-34-37.

Laflamme MA., sebastian MM., buetow BS., 2012: comparative anatomy and histology a mouse and human atlas. Elsevier ISBN: 987_0_12_381361_9, page: 135-138-139-140-143-144-145-146.

Maron B., 1995.Mineapolis Heart Institute.

Mcleod HL., Evans WE.,1999: oral cancer chemotherapy: the promise and the pitfalls.*clin cancer res* .

Pharmacy times: bringing hope home with oral antineoplastic agents

Pharmaetu: 42-anticancereux., page 23.

Remy M., 2010: why do medical researchers use mice? Life's little mysteries staff writer

Scotté F., 2011 :qu'est-ce-que-la-chimiothérapie.

Youlab., 2011: dissection de la souris.

Zaugg longchamp D., Aebischer N., Zaman K., 2010 : suivi cardiologique d'un patient oncologique. Revue médicale suisse, 6.

Sites:

Anonym3:<http://www.doctissimo.fr/medicament-XELODA.htm>

Anonym 6: <http://histologie.euro-bioweb.eu.com/pages/etapesHistologie.html>

Anonym1: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Chimioth%C3%A9rapie>

Anonym2:<http://fr.wikipedia.org/wiki/Cap%C3%A9citabine>

Anonym4: <http://www.consensus-online.fr/?Coeur-et-Chimiotherapie>

Anonym5: https://fr.wikipedia.org/wiki/Mus_musculus

Anonym7: http://fr.wikipedia.org/wiki/Surface_corporelle

Site: <http://ethique.ipbs.fr/euthanasie.html>

Site : http://www.ac-reims.fr/editice/images/.../STI.../tp_dissection_souris_partie1.

Site: <http://www.youlab.fr/blog/132-dissection-de-la-souris/>