

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

Belhabiri ilyes & Elomari Merouane ilies

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRE

Spécialité: Nutrition et pathologie

THÈME

*EFFET CURATIF DU LYCOPÈNE DE
PASTÈQUE SUR LA PROSTATITE CHEZ
LE RAT WISTAR*

DEVANT LE JURY

Président	Dr. Yahla Imène	Grade	MCA	U. Mostaganem
Examineur	Dr. Chaa Sara	Grade	MAB	U. Mostaganem
Encadrant	Dr. Keddari soumia	Grade	MCA	U. Mostaganem
Co-encadrant	Mme Hamed Djahira	Grade	Doctorante	U. Mostaganem

Année universitaire 2020-2021

Dédicace

On dédie ce travail de mémoire à nos chers parents et proches

à nos amis et collègues

à toute notre famille

à notre promotrice

et à toutes les personnes qui nous ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce projet

Belhabiri ilyes,

Elomari Merouane ilies

Remerciement

On remercie avant tout Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience pour réaliser ce modeste travail

On tient à exprimer notre profonde gratitude à notre directrice de mémoire Dr. S.KEDDARI pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de diriger ce travail, on la remercie pour son aide et les conseils judicieux qu'elle nous a prodigué tout au long de ce travail et de toute la patience dont elle a fait preuve à notre égard

On tient à exprimer également notre reconnaissance à Mme DJAHIRA HAMED pour nous avoir aidés dans la réalisation pratique de cette expérimentation.

Nous adressons nos remerciements au **Dr. Yahla Imène.**, maître de conférences A au Département des sciences alimentaires, Université Mostaganem, d'avoir accepté de présider le jury.

Nos profonds remerciements vont au **Dr. Chaa Sara** maitre assistante B au Département des Sciences alimentaires, Université de Mostaganem, qui nous fait l'honneur d'examiner ce travail.

On remercie infiniment tous nos professeurs et on tient à exprimer notre gratitude et nos reconnaissances pour nous avoir conseillé et guidé durant notre cursus et formation.

Résumé

L'intérêt porté au lycopène est dû à son rôle antioxydant et son fort potentiel curatif contre les infections plus précisément contre les prostatites, c'est dans ce cadre qu'on a réalisé l'extraction du lycopène et l'étude *in-vivo* de son effet thérapeutique basé sur un traitement d'une prostatite provoqué par *staphylococcus aureus* chez le rat wistar.

Quatre semaines après l'instillation du staphylococcus, des prélèvements d'urine ont été réalisés. Les 25 rats de modèle (CBP) divisés aléatoirement en quatre groupes ont reçu un traitement soit par le lycopène seul, soit lycopène / céfalexine, où céfalexine seul avec un témoin positif. Après deux semaines de traitements, Les échantillons des urines recueillis ont fait l'objet d'une uroculture afin de dénombrer les bactéries existantes et après sacrifices des rats, la prostate a été récupérée pour des tests microbiologiques et histologiques.

Les résultats obtenus montrent une réduction significative du nombre de bactéries dans l'urine et dans les tissus prostatiques chez les rats du groupe traités par le lycopène combiné avec l'antibiotique céfalexine.

Abstract

The interest in lycopene is due to its antioxidant role and its strong curative potential against infections more precisely against prostatitis, it is in this context that we carried out the extraction of lycopene and the *in-vivo* study of its therapeutic effect based on a treatment of prostatitis caused by *staphylococcus aureus* in the wistar rat.

Four weeks after instillation of staphylococcus, urine samples were taken. The 25 model rats (CBP) randomly divided into four groups were treated with either lycopene alone or lycopene / cefalexin, or cefalexin alone with a positive control. After two weeks of treatment, the urine samples collected were subjected to a urine culture in order to enumerate the existing bacteria and after sacrifices of the rats, the prostate was recovered for microbiological and histological tests.

The results obtained show a significant reduction in the number of bacteria in the urine and in the prostate tissues in the rats of the group treated with lycopene combined with the antibiotic cefalexin.

ملخص

يرجع الاهتمام بالليكوبين إلى دوره المضاد للأكسدة وقدرته العلاجية القوية ضد الالتهابات بشكل أكثر دقة ضد التهاب البروستاتا ، وفي هذا السياق أجرينا استخراج اللايكوبين ودراسة تأثيره العلاجي في الجسم على أساس علاج التهاب البروستاتا الناجم عن المكورات العنقودية الذهبية في جرد ويستار.

بعد أربعة أسابيع من تقطير المكورات العنقودية ، تم أخذ عينات من البول. عولجت 25 الفئران النموذجية (CBP) المقسمة بشكل عشوائي إلى أربع مجموعات إما بالليكوبين وحده أو بالليكوبين / سيفاليكسين ، أو سيفاليكسين بمفرده مع تحكم إيجابي. بعد أسبوعين من العلاج ، تم إخضاع عينات البول التي تم جمعها لزرع البول من أجل تعداد البكتيريا الموجودة وبعد تضحيات الفئران ، تم استعادة البروستاتا للاختبارات الميكروبيولوجية والنسجية.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها انخفاضًا كبيرًا في عدد البكتيريا في البول وأنسجة البروستاتا في جردان المجموعة المعالجة بالليكوبين مع المضاد الحيوي سيفاليكسين..

Table des matières

Introduction.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I : Potentiel thérapeutique du lycopène et Infection de la prostate

I.1.1 Définition des caroténoïdes	3
I.1.2. Sources naturelles de lycopène et β -carotène	3
I.1.3. Lycopène	
I.1.3.1. Structure chimique	5
I.1.3.2. Stéréochimie du lycopène	5
I.1.3.3. Solubilité	6
I.1.3.4. Absorption de la lumière et de la couleur	6
I.1.3.5. Biodisponibilité du lycopène	7
I.1.4. Les Procédés d'extraction du Lycopène	7
I.1.5. Rôles biologiques du lycopène	8
I.1.5.2. Lutte contre le stress oxydatifs	8
I.1.5.3. Prévention contre maladies cardiovasculaires.....	9
I.1.5.4. La prévention du cancer	10
I.1.5.5. Action du lycopène sur les autres pathologies	10
I.2. Infection de la prostate.....	11
I.2.1. Rappel d'anatomophysiologie de la prostate	11
I.2.2. La Prostatite.....	11

I.2.3. Prostatites Aigües	12
I.2.4. Symptômes de l'infection.....	12
I.2.5. Causes de l'infection.....	12
I.2.6. Diagnostics	13
I.2.7. Traitement.....	
I.2.8. Prostatite chronique.....	14
I.2.9. Conséquences des problèmes de la prostate	14

CHAPITRE II : MATERIELS & METHODES

II.1. Matériels	15
II.1.1. Matériel biologique	15
II.1.1.1. Matériel végétal	15
II.1.1.2 Origine de la souche utilisée	15
II.1.1.3 Matériel animal	15
II.2. Méthodes	16
II.2.1. Récupération de jus de pastèque.....	16
II.2.2. L'extraction du lycopène à partir de jus de pastèque	16
II.2.3 Etude de la sensibilité de la souche <i>staphylococcus aureus</i> vis-à-vis des antibiotiques standards.....	17
II.2.4 Modèle CBP	18
II.2.4.1 Préparation de la suspension bactérienne	18
II.2.4.2. Provocation de la prostatite (CBP Modèle chez les rats wistar)	18
II.2.4.3 Analyse microbiologique des urines	19
II.2.5. Groupes expérimentaux et traitements	21

CHAPITRE III : Résultat et discussion

III.1. Le rendement du lycopène à partir de jus de pastèque.....	23
III.2 Etude de la sensibilité de la souche <i>staphylococcus aureus</i> vis-à-vis des antibiotiques standards.	23

III.3 Observations et symptômes des rats traités	25
III.4. Résultats d'analyse microbiologique des urines des rats (Modèle CBP) avant traitement.....	26
III. 5. Résultats microbiologiques des urines et des tissus de la prostate après traitement.....	27
III. 5.1. Données microbiologiques des tissus de la prostate	27
III.5.2. Données microbiologiques des cultures d'urine	28
III.6. Etude histopathologique.....	30
Conclusion	32
Liste des références	34

INTRODUCTION

Le lycopène et le β -carotène ont été étudiés depuis longtemps, en raison de leur impact antioxydant sur les maladies cancéreuses. Ces caroténoïdes sont des substances très hydrophobes et facilement isomérisées ou dégradées par plusieurs facteurs oxydatifs. Parmi eux, le traitement thermique, qui est une étape courante des procédés alimentaires, influence également les propriétés anti oxydantes du lycopène et du β -carotène car il y a une relation entre leur stabilité et leur bio-activité.

Le lycopène appartient à la famille des caroténoïdes, c'est un pigment naturel qui donne au fruit leur couleur rouge, il est présent dans plusieurs fruits tel que la pastèque, l'arille de Gac et la tomate.

Le Lycopène et le β -carotène sont deux caroténoïdes connus pour être de puissants antioxydants capables de protéger les cellules vivantes contre les attaques radicalaires et les dommages oxydatifs. Des données, révèlent que l'apport alimentaire en lycopène de la majorité des humains est très inférieur à ce qui est actuellement considéré comme un taux recommandé, soit 5 à 7 mg chaque jour (Heber & Lu, 2002).

Le super fruit pastèque originaire de l'Afrique de l'ouest et non seulement connu dans les marchés locaux mais aussi dans le monde entier surtout en Chine, en Turquie, en Iran, au Brésil, en Ouzbékistan et en Algérie, malgré de nombreuses recherches sur l'exploitation de la valeur nutritive de la pastèque dans les pays ci-dessus aucun procédé efficace d'extraction et de purification de lycopène de ce fruit n'a été publié.

La pastèque fruit de la famille des cucurbitacées composée de 90% d'eau en moyenne avec des propriétés hydratantes, faible en matière grasse et ne contenant pas de cholestérol. Elle contient de la citrulline, l'arginine ainsi que les vitamines (A, B1, B6, C).

La pastèque est surtout réputée pour être riche en antioxydant contenant du lycopène en teneur plus au moins élevé, environ 3,5 mg de lycopène pour 125 ml, soit approximativement la même quantité qu'une tomate moyenne, reconnue comme une source importante de lycopène.

Le lycopène est insoluble dans l'eau, sa solubilité et sa stabilité sont les principaux problèmes rencontrés lors des étapes d'extraction et de purification. Les caroténoïdes, y

compris le lycopène, sont généralement extraits en utilisant des méthodes conventionnelles telles que l'extraction liquide-liquide ou l'extraction en phase solide en utilisant de grandes quantités de solvant organique, généralement suivies d'une étape de purification. L'extraction du lycopène des fruits et légumes nécessite l'utilisation de solvants organiques, tels que l'hexane, en raison de la nature hydrophobe du composé. L'hexane a des avantages de faible coût, bonne capacité de solubilisation des composés lipophiles, et point d'ébullition bas. Cependant, ce solvant est toxique et il a un impact environnemental négatif car il est obtenu à partir du pétrole.

Des méthodes Alternatives peuvent être développées en utilisant les principes écologiques pour surmonter les inconvénients liés à l'utilisation de solvants organiques pour l'extraction, ces alternatives favorisent la réduction ou l'élimination des matières. Les solvants verts sont des alternatives aux solvants organiques en raison de leur faible toxicité, de leur haute biodégradabilité, et production durable à partir de produits non-pétroliers. L'acétate d'éthyle et l'acétone, solvants organiques respectueux de l'environnement couramment utilisés pour l'extraction de composés lipophiles.

Il faut signaler que les infections urinaires représentent la première cause de septicémie après les causes pulmonaire et abdominales et que les études épidémiologiques descriptives montrent que la prostatite affecte les hommes de tout âge et environ 35 à 50 % de la population masculine adulte aura au moins une fois dans sa vie des symptômes évocateurs de la prostatite ([Chervet, 2015](#)).

L'objectif de ce travail est d'apprécier les potentialités d'utilisation du lycopène en traitant la prostatite chez le rat albinos, d'optimiser les conditions d'extraction du lycopène de la pastèque afin d'obtenir une bonne séparation et purification par HPLC et d'étudier son effet thérapeutique sur la prostatite.

Le manuscrit est divisé en trois parties. Tout d'abord une étude bibliographique fait le point des connaissances générales sur le lycopène, concernant ses propriétés chimiques, sa stabilité et sa biodisponibilité. Un deuxième chapitre sera consacré à la prostate et les infections urinaires, telle que la prostatite. La méthodologie de l'ensemble de l'étude est ensuite abordée. Puis les différentes étapes de l'étude sont présentées d'une manière indépendante, En concluant avec une mise en point analyse et discussions des résultats.

CHAPITRE I : Potentiel thérapeutique du lycopène et Infection de la prostate

I.1.1 Définition des caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments colorés dont la couleur varie du jaune au rouge. Environ 700 caroténoïdes ont été isolés à partir de produits naturels (Britton et al., 2008), mais seulement une vingtaine sont détectables dans les tissus ou le sérum humain. Ils sont naturellement synthétisés par des plantes, certains champignons, des algues et quelques bactéries (Liu et al., 2000; Astray et al., 2009; Achir et al., 2010).

Chez les animaux, les caroténoïdes ne peuvent pas être synthétisés, ils sont simplement absorbés par l'alimentation même quand ils confèrent la couleur à l'animal comme c'est le cas de certains crustacés, insectes, poissons et oiseaux.

Ces pigments sont d'abord connus pour la convertibilité de certains d'entre eux en vitamine A, une vitamine essentielle, indispensable à la préservation des tissus épithéliaux des yeux et au système immunitaire (Bendich et al., 1986). Les caroténoïdes sont également de puissants antioxydants capables de protéger les cellules vivantes contre des attaques de radicaux libres et des dommages oxydatifs par une action anti-mutagène, anti-clastogène et anti-carcinogène (Mueller et al., 2011).

Ils ralentissent également le développement des tumeurs cancéreuses (Palozza et al., 1997; Wang et al., 1999). Dans l'alimentation, ils sont non seulement utilisés comme colorants alimentaires mais aussi ajoutés dans certains régimes fonctionnels afin d'abaisser la mortalité causée par certaines maladies (Pierce et al., 2006).

Parmi les caroténoïdes, le lycopène et le β -carotène, très abondants dans les plantes et les fruits. Ils sont également absorbés par le corps humain.

I.1.2 Sources naturelles de lycopène et β -carotène

Dans l'alimentation, de 70 à 90 % de lycopène et de β -carotène proviennent des fruits et des végétaux (Yahia et al., 2009). On en trouve dans plusieurs fruits et plantes généralement de couleur rouge et orange. Ils peuvent être localisés dans divers types de tissus végétaux comme ceux des fruits (abricot, goyave, mangue,...), des légumes (tomate, potimarron,...), des racines (carotte), des feuilles (épinard), des fleurs (*Cucurbita pepo*) ou dans des cellules de

micro-champignons (*Blakeslea trispora*). Ils sont également présents dans les tissus verts de certaines feuilles mais leur couleur est masquée par celle de la chlorophylle dont la dégradation en automne dévoile l'existence de pigments de caroténoïdes (Cao-Hoang et al. 2009).

Les caroténoïdes existent dans certains fruits et végétaux sous la forme de molécules libres ou conjuguées en esters d'acide gras (Nhung et al., 2010). La plupart des caroténoïdes dans les aliments existent sous forme d'isomère all-*trans* (Yahia et al., 2009).

La proportion entre les isomères all-*trans* et *cis* dans la nature dépend de la variété et des conditions des procédés de transformation des fruits et des végétaux. Les molécules de lycopène all-*trans* représentent entre 79 et 91 % des lycopènes dans les produits à base de tomate (Clinton et al., 1996) mais cette même proportion va de 92 à 95 % dans la pastèque rouge (Perkins-Veazie et al., 2001). Dans les carottes, connues comme source de provitamine A, il y a presque 100 % de β -carotène all-*trans*.

Tableau 1 : Sources naturelles de lycopène et β -carotène (mg/kg PF)

Appellation	Nom scientifique	Lycopène	β -Carotène	Références
Gac (arille)	<i>Momordica cochinchinensis</i>	380-2227	110-718	Aoki et al. (2002), Ishida et al. (2004)
Carotte	<i>Daucus carota</i>		1-239	Mech-Nowak et al. (2012)
Potimarron	<i>Cucurbita moschata</i>		142-244	Mech-Nowak et al. (2012), De Carvalho et al. (2012)
Huile de palme	<i>Raphia sese</i>		802,5	Hunter et al. (1946)
Melon amer (arille)	<i>Momordica charantia</i>	411		Tran et al. (1999)
Tomate	<i>Lycopersicon esculentum</i>	94,9	5,1	Pinela et al. (2012)
Goyave	<i>Psidium guajava</i>	70	3,7	
Mangue	<i>Mangifera indica</i>	0,8	15,57	Oliveira et al. (2010)
Papaye	<i>Carica papaya</i>	31,4	5,5	
Pastèque	<i>Citrullus lanatus</i>	30-120		Perkins-Veazie et al. (2007)
Bo ngot	<i>Sauropus androgynus</i>		96,4	Fatimah et al. (2012)
Epinards	<i>Spinacia oleracea</i>		83,1	Kidmose et al. (2001)
Micro-champignon	<i>Blakeslea trispora</i>		85	Nanou et al. (2012)

Il n'y a que quelques fruits et végétaux vraiment riche en lycopène et/ou β -carotène dans l'alimentation (tableau 1). Parmi eux, l'arille de *Momordica cochinchinensis* (gac) est le plus intéressant comme il présente l'une des teneurs en lycopène et β -carotène les plus élevées.

I.1.3 Lycopène

I.1.3.1 Structure chimique

Le lycopène est un tétraterpène constitué de huit molécules isoprènes qui possède une structure hydrocarbonée avec 11 doubles liaisons covalentes conjuguées et 2 non-conjuguées. Sa structure acyclique classe le lycopène dans le groupe des caroténoïdes non-provitamines A. La cyclisation du lycopène aux deux extrémités forme le β -carotène (Britton, 1989). Ce dernier se compose généralement de huit unités d'isoprène à structure cyclique caractéristique du groupe des provitamines A. Les structures chimiques du lycopène et du β -carotène sont présentées dans la figure 1.

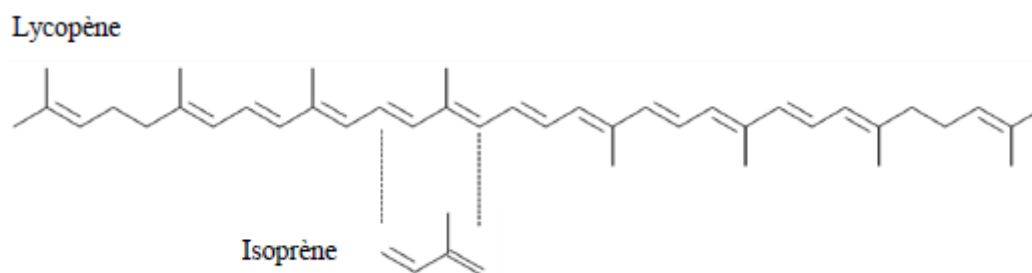


Figure 1 : Structure chimique du lycopène (formule brute : $C_{40}H_{56}$; masse molaire : 536,87 g/mol ; température de fusion : $175^{\circ}C$), de l'unité d'isoprène

I.1.3.2 Stéréochimie du lycopène

Le lycopène dans le fruit de pastèque se présente sous la configuration de type trans qui est la forme prédominante, comme il peut prendre la configuration cis, sous l'effet de la lumière (photodégradation) et de la chaleur (isomérisation) (Schierle et al.2005) Dans le plasma humain, le lycopène est présent sous forme d'un mélange contenant 50 % de forme cis et 50 % de forme trans (Hirchberg 2001), Le lycopène est stable lors d'entreposage et des traitements thermiques. De toutes les formes isomériques du lycopène, le 5-cis lycopène est la plus stable et compte le plus grand nombre de propriétés antioxydantes.

I.1.3.3 Solubilité

Le lycopène est une substance lipophile, insoluble dans l'eau. Dans les milieux aqueux ou les solvants polaires hydratés, il a tendance à former des agrégats et précipiter en cristaux (Zumbrunn et al., 1985) sous l'effet des interactions faibles et réversibles entre les liaisons hydrogène, des forces dipolaires, des interactions électriques de type van der Waals et de l'effet de l'hydrophobie (Köhn et al., 2008). Ils sont solubles dans les solvants apolaires comme le chloroforme, le benzène, le bisulfite de carbone, modérément solubles dans l'éther, l'éther de pétrole, l'hexane et l'huile. Dans l'éthanol et le méthanol, le lycopène presque insoluble (Budavari et al., 1996). La solubilité dépend aussi de sa structure en *trans*- ou *cis*-isomères. Dans l'huile et la plupart des solvants organiques, les *cis*-isomères sont plus solubles que la forme *all-trans* (Failla et al., 2008).

I.1.3.4 Absorption de la lumière et de la couleur

La couleur des caroténoïdes est due à leur système de doubles liaisons conjuguées créant un chromophore et permettant ainsi l'absorption de la lumière visible entre 400 nm et 500 nm (Britton 1995). Chaque double liaison réduit l'énergie nécessaire à un électron pour passer à un niveau d'énergie supérieur, ce qui permet à la molécule d'absorber progressivement des longueurs d'onde (λ_{max}) de plus en plus grandes de la lumière visible (déplacement bathochrome). Le lycopène, avec 11 doubles liaisons, absorbe la plupart du spectre lumineux dans la zone violette, seul le rouge reste visible. Le spectre d'absorption du lycopène dans l'hexane est maximal à trois longueurs d'ondes : 444, 470 et 502 nm.

Les spectres d'absorption de certains isomères du lycopène et du β -carotène sont présentés dans la figure 2.

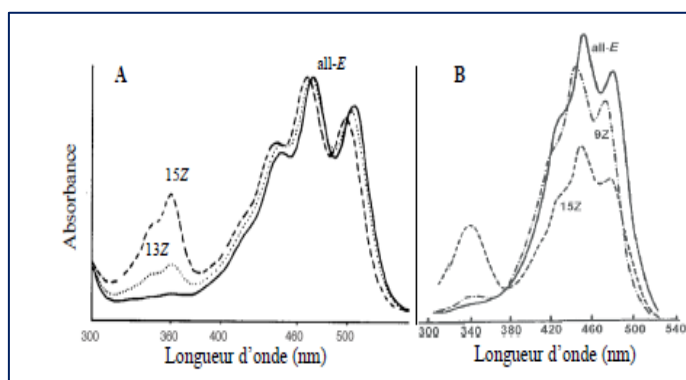


Figure 2 : Spectre d'absorption d'isomères géométrique du lycopène (A) et du β -carotène

I.1.3. 5 Biodisponibilité du lycopène

Dans le corps humain, le lycopène représente de 21 à 43% des caroténoïdes du plasma sanguin et peut être caroténoïde dominant. Le taux de lycopène et de β -carotène dans le sérum et le plasma sanguin est en moyenne de 0,3 et 0,5 nmol/ml respectivement (Stahl et al., 1996). Pourtant, l'absorption des caroténoïdes est variable et dépendante de plusieurs facteurs comme le sexe, l'âge ou les besoins ponctuels du corps (Järvinen 1995). D'autre part, la solubilité des caroténoïdes influence leur bio-activité dans le corps humain. Ils ne sont bien absorbés que dans l'intestin avec un peu de matière grasse (van-het-Hof et al., 2000).

Chez l'humain, l'absorption journalière de 5 à 10 mg de lycopène peut protéger les lipides et les protéines contre l'oxydation (Rao et al., 2002).

I.1.4 Les Procédés d'extraction du Lycopène

Le lycopène est le principale caroténoïde présent dans la pastèque il est sensibles à la température, à la lumière, à l'humidité et à l'oxygène. Il n'est pas stable ni pendant le stockage du fruit frais, ni dans la plupart des produits à base de ce fruit. La dégradation de ces caroténoïdes dans les fruits mûrs est neuf fois plus rapide que dans l'huile à température ambiante.

Sous l'activité des enzymes végétales, le lycopène est dégradé de deux à trois fois plus rapidement que le β -carotène. D'autre part, le lycopène et le β -carotène peuvent être perdus pendant des procédés d'extraction conventionnels. Avant le séchage avec de l'air chaud ou sec ou le séchage par irradiation peuvent dégrader ces caroténoïdes (Kubola et al., 2013)

Il existe plusieurs techniques d'extraction qui sont dites conventionnelles comme l'entraînement à la vapeur (hydro-distillation), l'extraction par Soxhlet ou la macération. Des extractions que l'on appellera technologiques viennent compléter les possibilités en proposant de faciliter la sorption du solide par le solvant en réalisant de l'extraction assistée (par micro-ondes, sonication, champs électrique pulsés, enzymes).

L'extraction accélérée à l'aide de solvant est de réaliser l'extraction avec des solvants aux propriétés particulières comme les fluides supercritiques ou les liquides ioniques (Azmir et al., 2013). Par rapport à la plupart des extractions technologiques, les méthodes classiques sont généralement plus simples, utilisent un équipement moins coûteux mais sont moins écologiques, moins puissantes et plus destructives pour les substances sensibles

I.1.5 Rôles biologiques du lycopène

En raison de sa nature hautement insaturée, la molécule de lycopène avec ses propriétés antioxydantes a occupé l'intérêt des chercheurs quant à son rôle biologique. Les radicaux oxygénés libres et les processus oxydatifs sont impliqués dans la physiopathologie de plusieurs maladies chroniques. Le lycopène serait l'un des antioxydants les plus puissants parmi toutes les substances caroténoïdes, lui conférant ainsi un rôle potentiel dans la prévention des cancers et de l'athérosclérose, en diminuant les dommages causés par l'oxydation tant au niveau des lipides et des lipoprotéines (athérosclérose), des protéines (vieillesse et diabète) et de l'ADN (cancérogenèse).

Les propriétés antioxydantes du lycopène sont en réalité des propriétés antiradicalaires, il neutralise l'oxygène singulet (forme active de l'oxygène), et piègent les radicaux peroxydes (radicaux libres de l'oxygène) (Böhm et Bitsch, 1999). Il intervient dans la communication cellulaire, ce qui, avec ses effets antiradicalaires, expliquent sans doute en partie, son rôle protecteur possible dans la survenue de certains cancers, en particulier le cancer de la prostate (Guil-Guerrero et Reboloso-Fuentes, 2009). Le lycopène améliore également les communications intercellulaires directes par gapjonctions. L'interaction avec d'autres antioxydants comme la vitamine E

I.1.5.2 Lutte contre le stress oxydatifs

Notre organisme est soumis en permanence à un stress oxydant, résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défenses antioxydants et la production de radicaux libres. Le stress oxydant a des effets délétères sur les tissus et induit une augmentation du risque de cancers, de maladies cardio-vasculaires, d'ostéoporose et de maladies inflammatoires (Giovannucci, 2002)

Le lycopène apporté par l'alimentation, contribue à limiter ce stress oxydant et probablement à atténuer et/ou prévenir le développement de ces pathologies (Borel, 2003).

Le transfert de l'énergie d'excitation de l'ion d'oxygène vers la molécule de lycopène produit une molécule d'oxygène plus stable et une molécule de lycopène en état d'excitation qui dissipera son excédent d'énergie au niveau des doubles liaisons conjuguées sous forme de chaleur (Kaarina et al. 2002) Les mécanismes de défense, contre l'oxydation, sont

génétiquement programmés, comme la production d'enzymes superoxyde dismutase et glutathionperoxydase

Le lycopène étant hautement hydrophobe, et principalement situé dans les membranes, son action à contrer les radicaux libres, est probablement limitée à cet endroit La communauté scientifique s'accorde sur le fait que le stress oxydant est impliqué dans l'étiologie de l'athérosclérose, et que celui-ci entraîne l'oxydation des lipides et des protéines dans la paroi vasculaire.

Les effets bénéfiques sur la santé qu'apportent les tomates et les produits dérivés ont été examinés depuis des années, mais les explications scientifiques de ces effets, ainsi que l'interaction du lycopène avec d'autres ingrédients de la tomate, n'ont pas été entièrement élucidées (Henson et al.2008)

I.1.5.3 Prévention contre maladies cardiovasculaires

Plusieurs études d'observation ont été réalisées avec les caroténoïdes et/ou avec le lycopène. Elles ont été réalisées avec deux types de marqueurs, les apports alimentaires d'une part et les concentrations plasmatiques d'autre part. Ces études montrent que des apports élevés en lycopène et/ou des teneurs plasmatiques élevées en lycopène, sont associées à une réduction d'environ 20 à 30 % du risque cardiovasculaire, persistant après ajustement sur les facteurs confondants (Fuhrmann et al.1997) Le lycopène pourrait également agir comme hypocholestérolémiant en inhibant l'activité de l'hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A réductase (HMGC_oA) La relation entre le bilan d'antioxydant dans les tissus, et les infarctus aigu du myocarde a été évaluée dans une étude multicentrique cas/témoins (Sesso et al.2004) Un taux de lycopène sanguin faible, a également été associé à une augmentation du risque de mortalité par maladie cardiovasculaire (Kohlmeier et al.1997) La relation entre le bilan d'antioxydant dans les tissus, et les infarctus aigu du myocarde a été évaluée dans une étude multicentrique cas/témoins, Un taux de lycopène sanguin faible, a également été associé à une augmentation du risque de mortalité par maladie cardiovasculaire. Le lycopène a aussi démontré qu'il pouvait faire diminuer de manière significative les taux de LDL oxydés, lesquels sont considérés comme un facteur de risque de coronaropathie (Kritenson et al.1997)

I.1.5.4 La prévention du cancer

Bien que le cancer en général et le cancer de la prostate en particulier aient été au centre de la plupart de la recherche effectuée jusqu'à maintenant sur le lycopène, des études ont montré une incidence plus faible du cancer de la prostate chez des populations consommant de grandes quantités de tomates et de produits à base de tomates (Rissanen et al.2002) Le lycopène a montré une diminution des taux de PSA et de progression du cancer de la prostate chez des patients au diagnostic récent qui recevaient 15 mg de lycopène chaque jour pendant les trois semaines précédant une prostatectomie radicale. Ces observations émettent tout de même la possibilité que le lycopène participe non seulement à la prévention de cancers, mais qu'il joue un rôle dans le traitement de la maladie (Cohen. 2002). Dans une étude in vitro, le lycopène était plus puissant que les carotènes à inhiber le développement de cellules cancéreuses . Il possède un pouvoir antiprolifératif sur les cellules cancéreuses en général (Ansari, 2005). et sur les lignées tumorales prostatiques notamment (Nishino et al.2008)

En effet, le lycopène, peut agir au niveau cellulaire en régulant le cycle cellulaire, en activant les enzymes L'enrichissement en lycopène augmenterait les communications intercellulaires des cellules fibroblastiques d'embryons de souris (Lemkecher et al.2005)

I.1.5.5 Action du lycopène sur les autres pathologies

Après le cancer et la coronaropathie, des études se penchent maintenant sur le rôle du lycopène dans d'autres maladies humaines. Des études, menées sur l'action du lycopène dans la prévention de l'ostéoporose, ont démontré que le lycopène stimule la prolifération et le marqueur de formation des os, l'activité phosphatase alcaline des ostéoblastes et qu'il réduisait l'activité de résorption des os et la formation d'ostéoclastes multinucléés (Shao et Hathcock. 2006). La consommation de lycopène, chez des sujets légèrement hypertensifs a résulté en une réduction significative de la tension artérielle systolique et diastolique (Markovitch et al.2009)

Un autre important trouble de la santé chez l'humain, est l'infertilité masculine. Le sperme humain, qui contient des taux élevés d'acides gras insaturés dans la membrane cellulaire, présente un risque élevé de dommages oxydatifs, lesquels mènent à une fonction anormale. Des hommes infertiles ayant reçu 8 mg de lycopène par jour sous forme de gélule, ont connu une amélioration significative de la qualité du sperme, incluant un accroissement de la densité, de la concentration fonctionnelle et de la mobilité (Rao et al.2007) Après avoir traité

ces hommes par le lycopène pendant 12 mois, on a rapporté un taux de grossesse de 36% chez leurs partenaires.

L'emphysème est un trouble de santé humaine important qui est associé, entres autres facteurs, avec l'habitude de fumer. Le lycopène provenant de jus de tomates a conféré, à des souris, un effet protecteur significatif contre les troubles alvéolaires causés par la fumée. Ce qui laisse présager, d'un effet protecteur contre l'asthme et l'emphysème

Dans une étude clinique, le traitement de patientes souffrant de prééclampsie, le traitement à l'aide d'un supplément de lycopène, a réduit de façon significative l'incidence de prééclampsie, la tension artérielle diastolique et le retard de croissance intra-utérin (Flourie et al.2006). Bien que, la majorité des preuves qui soutiennent le rôle du lycopène dans les maladies humaines reposent sur des études épidémiologiques, plusieurs études sur le terrain chez l'humain sont actuellement en cours. En considérant les observations tirées de ces études, il est raisonnable de conclure que le lycopène est un phytonutriment bénéfique aux propriétés antioxydantes puissantes, qui joue un rôle important dans la prévention de bon nombre de maladies chroniques.

I.2. Infection de la prostate

I.2.1 Rappel d'anatomophysiologie de la prostate

La prostate est une glande exocrine musculo-glandulaire du système génital de l'homme qui produit le liquide prostatique rentrant dans la composition du sperme et entourant la partie initiale de l'urètre.

I.2.2 La Prostatite

La prostatite est une douleur associée à un gonflement, une inflammation, ou les deux, de la prostate. La cause est parfois une infection bactérienne. Des douleurs peuvent se manifester dans la zone comprise entre le scrotum et l'anus ou dans la région lombaire, le pénis ou les testicules.

I.2.3 Prostatites Aigües

La prostatite bactérienne chronique (CBP) est la plus courante cause d'infection récurrente des voies urinaires (IVU) chez les hommes et se caractérise par des infections urinaires récurrentes et des pathogènes persistants bactéries dans les sécrétions prostatiques

I.2.4 Symptômes de l'infection

La prostatite bactérienne chronique (CBP) est une maladie subtile, souvent insidieuse dans son apparition elle peut engendrer des signes et symptômes tel que la présence de sang dans l'urine (hématurie) ou le sperme, une sensation de brûlure ou douleur pendant la miction avec une douleur ou sensation de pression dans le rectum , la prostatite peut également provoquer une fièvre, frissons et douleurs musculaires et infections urinaires récurrentes

I.2.5 Causes de l'infection

La prostatite aiguë est causée par une atteinte bactérienne. La prostatite chronique peut être bactérienne ou non bactérienne, inflammatoire ou pas inflammatoire. Différents facteurs peuvent être en cause : alimentaires, urinaires, sexuels, influence du stress, de la pratique sportive notamment le vélo...La prostatite chronique bactérienne représente la cause la plus fréquente d'infection urinaire récidivante chez l'homme et 5 à 10% de toutes les prostatites. Les prostatites chroniques non bactériennes sont les plus fréquentes des prostatites.

☞ *E. Coli*

Escherichia coli, autrement appelé colibacille, est une bactérie à gram négatif. C'est un bacille, qui se présente sous la forme de bâtonnets allongés. Son réservoir naturel est l'homme et tous les animaux à sang chaud. *Escherichia coli*, fait partie de la flore commensale. Il représente 80% de la flore intestinale aérobie de l'adulte, et on le retrouve aussi au niveau de différentes muqueuses.

De simple bactérie commensale, *Escherichia coli* peut aussi devenir un agent pathogène responsable de différents types d'infections : infections urinaires, diarrhées, cholécystites. Il peut aussi être impliqué dans des infections nosocomiales. La transmission peut se faire par contact direct ou via des contaminations fécales.

☞ *Staphylococcus Aureus*

Staphylococcus Aureus est une bactérie appartenant à la famille des staphylocoques. Cette bactérie est gram-positive. Les bactéries staphylocoques se trouvent couramment dans notre corps dans les voies respiratoires supérieures.

Ce type de bactérie n'est généralement pas nocif, cependant, *Staphylococcus aureus* est l'un des plus dangereux du lot. Cette bactérie a le potentiel de provoquer un large éventail de maladies bénignes et menaçantes en fonction de l'individu. La bactérie a même la capacité de provoquer des conditions médicales graves telles que la pneumonie et la septicémie. Les infections à staphylocoques causées par *Staphylococcus* peuvent parfois même devenir mortelles.

I.2.6 Diagnostics

Le diagnostic d'une prostatite aiguë est fait avec un examen clinique complété par un examen cyto bactériologique urinaire (ECBU). Des examens complémentaires, biologiques et radiologiques, peuvent être réalisés.

Le diagnostic d'une prostatite chronique est surtout un diagnostic d'exclusion : le médecin cherche à savoir si ces symptômes peuvent être ceux d'une autre pathologie. Peuvent être effectuée en plus d'un examen clinique, une mise en culture du liquide prostatique après massage prostatique, un prélèvement uretréale, une spermoculture, une échographie des voies urinaires, une échographie de la prostate, un dosage du PSA chez les hommes de plus de 40 ans (pour éliminer un cancer de la prostate).

I.2.7 Traitement

Pour traiter une prostatite bactérienne aiguë, un antibiotique susceptible de pénétrer dans les tissus prostatiques (tel que le triméthoprime/sulfaméthoxazole) est administré pendant au moins 30 jours. La prise d'antibiotiques pendant une durée plus courte peut induire une infection chronique. La prostatite bactérienne chronique peut être difficile à guérir. Elle est traitée pendant au moins 6 semaines par un antibiotique qui peut pénétrer dans les tissus prostatiques. Si un abcès prostatique apparaît, le drainage chirurgical est généralement nécessaire. Cependant, la CBP est une entité clinique définie avec précision par deux caractéristiques fondamentales: les infections récurrentes des voies urinaires (IVU) et la

persistance d'entérobactéries à Gram négatif comme staphylococcus aureus, dans la sécrétion prostatique.

I.2.8 Prostatite chronique

Elle représente la cause la plus fréquente d'infection urinaire récidivante chez l'homme et 5 à 10% de toutes les prostatites. Le patient est souvent asymptomatique entre les épisodes aigus. La prostatite chronique est la conséquence d'infections urinaires répétées. La prostate est un carrefour anatomique entre les voies urinaires et les voies génitales de l'homme. Toute prostatite peut donc être la conséquence d'une contamination bactérienne de l'urètre, mais aussi d'une infection de tout l'appareil urinaire (vessie, uretères, reins).

I.2.9 Conséquences des problèmes de la prostate

Quelle que soit l'origine de la stimulation antigénique (auto-immune ou pathogène), plusieurs auteurs ont mis en évidence que les cellules épithéliales prostatiques et les cellules immunitaires réagissent en sécrétant certaines cytokines pro inflammatoires [Kundu et al,2008](#) ; [Konig et al,2004](#) ; [Fujita et al,2009](#) Ces cytokines permettent le recrutement d'autres cellules inflammatoires, mais stimulent également la croissance des cellules épithéliales et stromales prostatiques par des phénomènes autocrines et paracrines ([McDowell et al,2010](#)) Il en résulte une augmentation de taille de la glande prostatique et donc une augmentation de l'obstruction urinaire. À son tour, l'obstruction favorise l'infection et les lésions épithéliales ([Kramer et al 2007](#)) La glande prostatique est alors entraînée dans un cercle vicieux qui conduit à l'augmentation des phénomènes inflammatoires chroniques

CHAPITRE II : MATERIELS & METHODES

II.1. Matériels

Notre travail a été effectué au sein du Laboratoire des Microorganismes Bénéfiques, des Aliments Fonctionnels et de la Santé (LMBAFS) de l'université Abdelhamid Ibn Badis à Mostaganem. Il consiste à évaluer l'effet thérapeutique du lycopène de pastèque sur la prostatite chronique provoquée par la souche pathogène *staphylococcus aureus* chez le rat wistar.

II.1.1. Matériel biologique

II.1.1.1. Matériel végétal

La variété de la pastèque utilisée dans ce travail pour l'extraction de lycopène, c'est *Citrullus lanatus* achetée au marché de Mostaganem en mois de juillet 2020.

II.1.1.2 Origine de la souche utilisée

La souche utilisée dans cette expérimentation est une souche pathogène *staphylococcus aureus*. Cette souche est obtenue par une spermoculture d'un patient atteint de prostatite chronique qui provient du laboratoire clinique privé « Bouziane », Mostaganem. Cette souche a été isolée et identifiée par le VITEK® automatisé.

II.1.1.3 Modèle animal

Vingt-cinq rats mâles Wistar albinos, dont le poids varie entre 150 et 250g, ont été utilisés dans le protocole in vivo. Ces animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger (fig. 3).



Figure 3: Cage métabolique et rats *wistar albinos*.

II .2. Méthodes

II.2.1. Récupération de jus de pastèque

Après l'achat, les fruits de la pastèque étaient immédiatement transportés au laboratoire, la récupération de jus de pastèque a été effectuée en plusieurs étapes. Les fruits mûrs de la pastèque ont été lavés avec de l'eau pour enlever les saletés lourdes, puis relavés aux 1/10 eaux de Javel diluée pendant 20 min, suivi par un rinçage à l'eau distillée. Le lavage du fruit est succédé par une opération du peeling qui consiste à enlever la peau recouvrant le fruit avec un couteau de cuisine (inox acier) et toute la chair extérieure blanche recouvrant le rouge chair (comestible), ainsi que les pépins noirs.

Cette chair rouge récupérée, a été coupée en petits morceaux et broyée manuellement puis la faire passer dans un mixeur, afin d'extraire le maximum de jus. Le broyat est filtré et conservé à une temperater de $- 20^{\circ}\text{C}$.

II.2.2. L'extraction du lycopène à partir de jus de pastèque

L'extraction du lycopene à partir de pastèque est réalisée selon le protocole de [Dhuique-Mayer et al. \(2007\)](#) avec quelques modifications.

Dans un tube de centrifugeuse de volume de 15 cm^3 , On met un mélange de jus de pastèque et de l'acétone (v/v), ensuite, on centrifuge le mélange à 3000 tr/min pendant 15 min. Le culot rouge correspond au lycopène. Le culot est rincé par l'éthanol à raison de 96% deux fois de suite, le lycopene humide obtenu est récupéré et séché pendant une nuit à l'étuve à une température de 40°C (fig. 4).



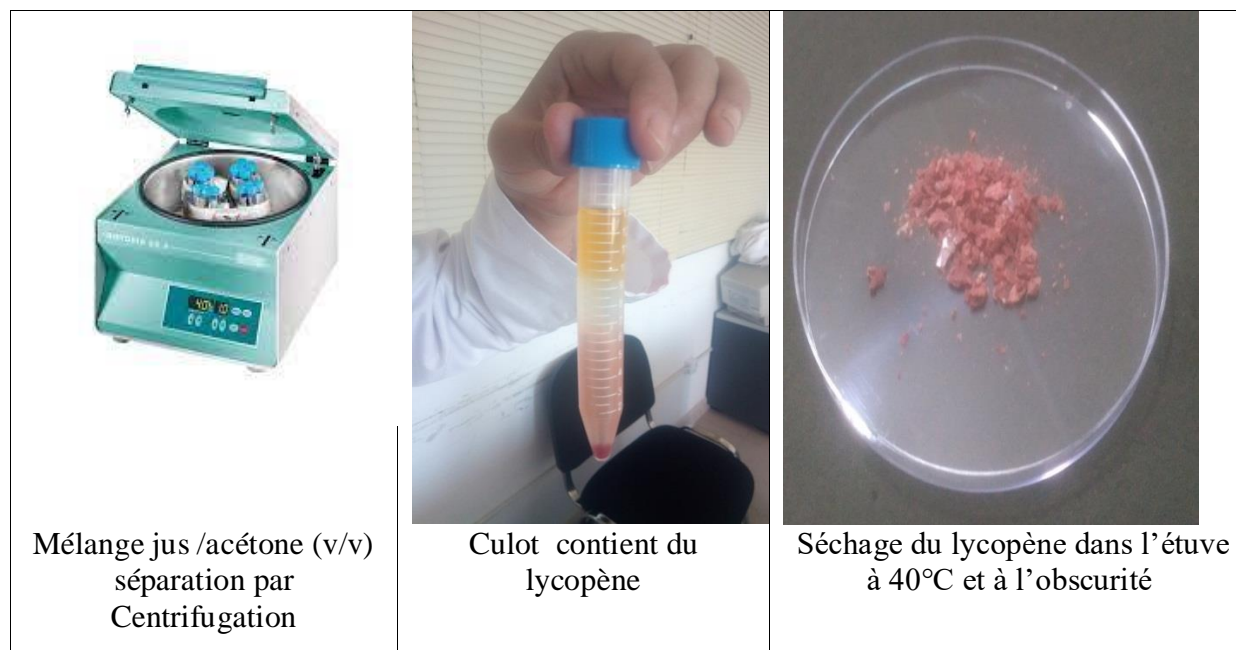


Figure 4 : Les différentes étapes de l'extraction du lycopène à partir de fruits de pastèque

II.2.3 Etude de la sensibilité de la souche *staphylococcus aureus* vis-à-vis des antibiotiques standards

La sensibilité de la *staphylococcus aureus* utilisée dans cette étude aux antibiotiques a été évaluée par la méthode de diffusion de disque sur milieu gélosé (NCCLS, 1997). Un volume de 100 μ l de suspension microbienne standardisée à 10^8 UFC/ml (Haddouchi *et al.*, 2009) a été ensemencé par étalement sur un milieu de culture gélosé Mueller Hinton. Des disques d'antibiotique ont été déposés à l'aide d'une pince stérile à la surface du milieu. Les boîtes de Pétri ont été fermées et laissées diffuser à température ambiante pendant 1h. Elles ont été par la suite incubées à 37°C pendant 24h. L'expérience est répétée 3 fois.

La lecture des résultats a été faite par la mesure de la zone d'inhibition, qui est représentée par une auréole formée autour de chaque disque où aucune croissance n'est observée. Les différents antibiotiques testés contre les bactéries sont listés dans tableau n°2.

Tableau 2 : Liste des antibiotiques utilisés

Antibiotique	Sigle	Charge du disque
Pénicilline 10	P ₁₀	10 µg
Amoxicilline 25	AMX ₂₅	25 µg
Gentamicine 10	GEN ¹⁰	10 µg
Ciprofloxacine 5	CIP ₅	5 µg
Polymyxine B 100	PB ₁₀₀	100 UI
Acide nalidixique	NA ₃₀	30 µg
Ampicilline	AMP	10 µg
Triméthoprim-Sulfamethoxazole	SXT ₂₅	25 µg
Doxycycline 30	DXT ₃₀	30 µg
Pipéracilline 30	PRL ₃₀	30 µg
Oxacilline 5	OX ₅	5 µg
Erythromycine 15	E ₁₅	15 µg

II.2.4 Modèle CBP

II.2.4.1 Préparation de la suspension bactérienne

La souche *staphylococcus aureus* a été incubée pendant 18 h dans un Bouillon BHIB (Brain Heart Infusion Broth) dans un incubateur à 37°C. Les cellules *staphylococcus aureus* ont été centrifugées, lavées trois fois et remises en suspension dans l'eau physiologie. Par la suite, la suspension bactérienne subit des dilutions par l'eau physiologie stérile afin d'ajuster la densité optique de 0,08 à 0,10 lue à la longueur d'onde de 625 nm qui correspond à 10⁸ UFC/ml (Kishore, 2005).

II.2.4.2. Provocation de la prostatite (CBP Modèle chez les rats wistar)

La mise au point du modèle CBP de rat a été effectuée selon Han *et al.* (2008). Les rats ont été anesthésiés par une injection intramusculaire de la kétamine (50 mg/kg) (fig.5), et la zone génitale a été nettoyée avec de l'alcool à 70%. Ensuite, un tube stérile en polyéthylène (diamètre extérieur de 0,9 mm, 2,5 cm de longueur) a été inséré dans l'urètre. À l'aide d'une seringue à insuline, 0,2 ml de la suspension de *staphylococcus aureus* contenant 1 × 10⁸ (ufc/ml) a été injectée dans l'urètre prostatique. L'anesthésie a été maintenue pendant 1 h afin d'éviter toute fuite d'urine due au mouvement des rats, ce qui a permis aux bactéries d'atteindre et d'envahir la prostate.



Figure 5 : les différentes étapes de Provocation de la prostatite (l'instillation de *S. aureus*)

Après quatre semaines, pour confirmer l'établissement du CBP, un prélèvement d'échantillons des urines (chez les rats après l'instillation *staphylococcus aureus*) a été effectué comme suit :

- ☞ l'urine a été recueillie aseptiquement dans la zone stérile du bec Bunsen dans une boîte pétri stérile.
- ☞ L'échantillon d'urine a fait l'objet d'une analyse quantitative bactérienne.

II.2.4.3 Analyse microbiologique des urines

50 µl de l'échantillon d'urine de chaque rat est introduit dans 450 µl d'eau physiologie stérile. Une série de dilutions (10^{-1} , 10^{-2} 10^{-12}) a été effectuée. Pour la réalisation de ce protocole, chaque boîte contenant gélose au sang est divisée en 3 parties ; à l'aide d'une micropipette, on dépose 3 spots (10 µl) d'une dilution dans chaque partie (Fig. 6). Après avoir déposé les différents diluants dans toutes les boîtes, on incube le tout dans l'étuve à 37°C (Guiraud, 2003).

Les colonies présentes sur les boites sont dénombrées après 24h d'incubation. Uniquement les boites contenant 30 à 300 colonies ont été retenues, on utilise pour calculer le nombre UFC (Unités Formant Colonies) / ml la formule suivante :

$N = \frac{\sum n \text{ colonies}}{1000 \mu\text{l} / 30 \mu\text{l}}$: nombre des colonies comptées ;

N: unité formant Colonies (UFC).

Les cultures positives (présence de *staphylococcus aureus*) sélectionnent les rats développant une prostatite bactérienne chronique.

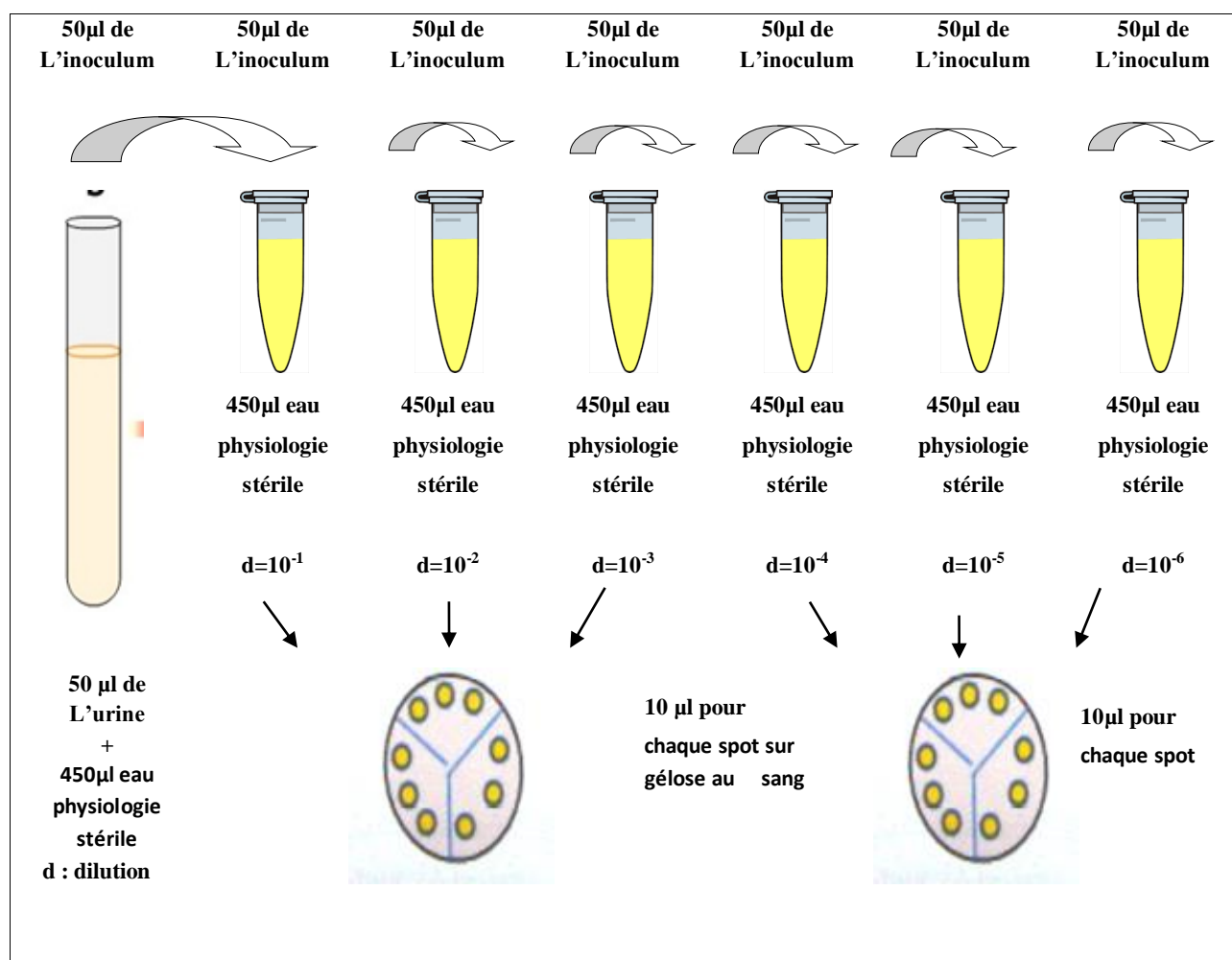


Figure 6 : Technique de dilution et de dénombrement par des spots (Guiraud, 2003)

II.2.5. Groupes expérimentaux et traitements

20 rats de model CBP ont été répartis aléatoirement en 4 groupes, chaque groupe contient 5 individus et le cinquième groupe représente le témoin négatif qui contient des rat sains (absence de CBP) (Fig.7).

- Groupe (1) Témoins positif : les rats reçoivent 1 ml d'eau physiologique par voie orale
- Groupe (2) : Traité par lycopène seul (9 mg / kg par poids corporel du lycopène extrait de pastèque a été dilué dans 1 ml tween 40 à 10 % et administré par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage, deux fois par jour pendant 2 semaines.
- Groupe (3) Traité par l'antibiotique de Céfalexine, 2,5 mg / kg par poids corporel a été dilué dans 1 ml de l'eau distillée et administré par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage, deux fois par jour pendant 2 semaines.
- Groupe (4) Traité par lycopène / l'antibiotique de Céfalexine (9 mg / kg par poids corporel du lycopène et 2,5 mg / kg de poids corporel de ciprofloxacine ont été administré par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage, deux fois par jour pendant 2 semaines. .
- Groupe (5) Témoins Négatif, rats sains (absence de CBP).

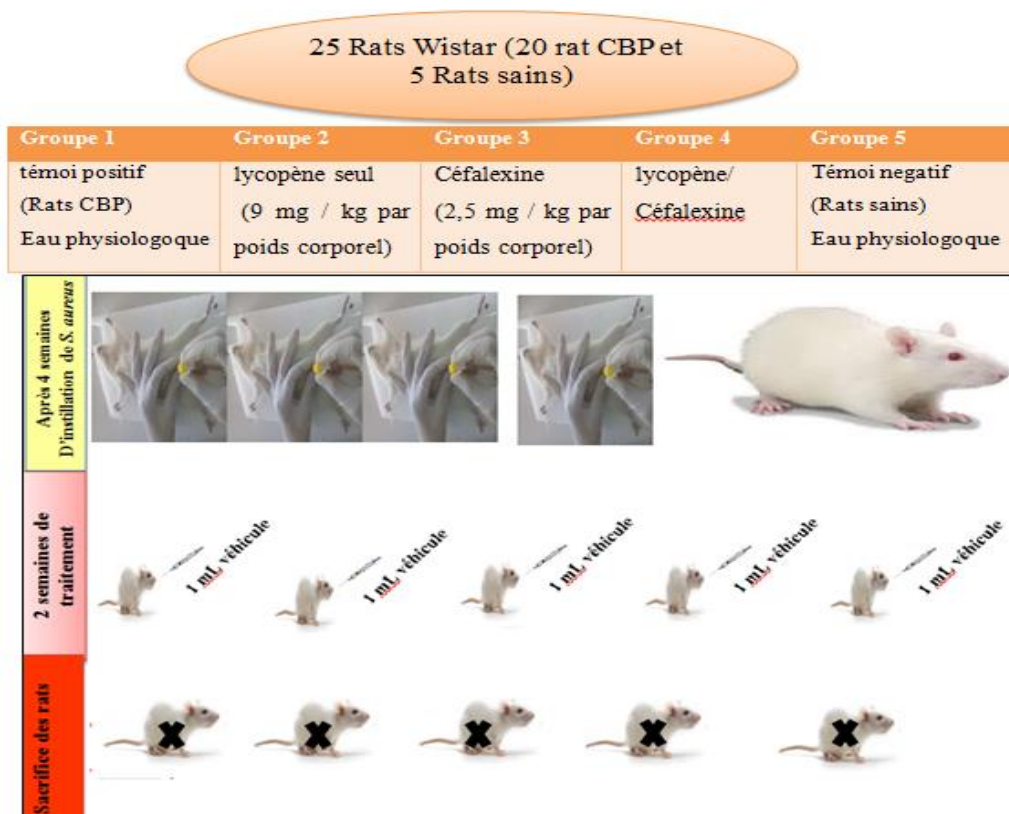


Figure 7 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental (Groupes et traitements)

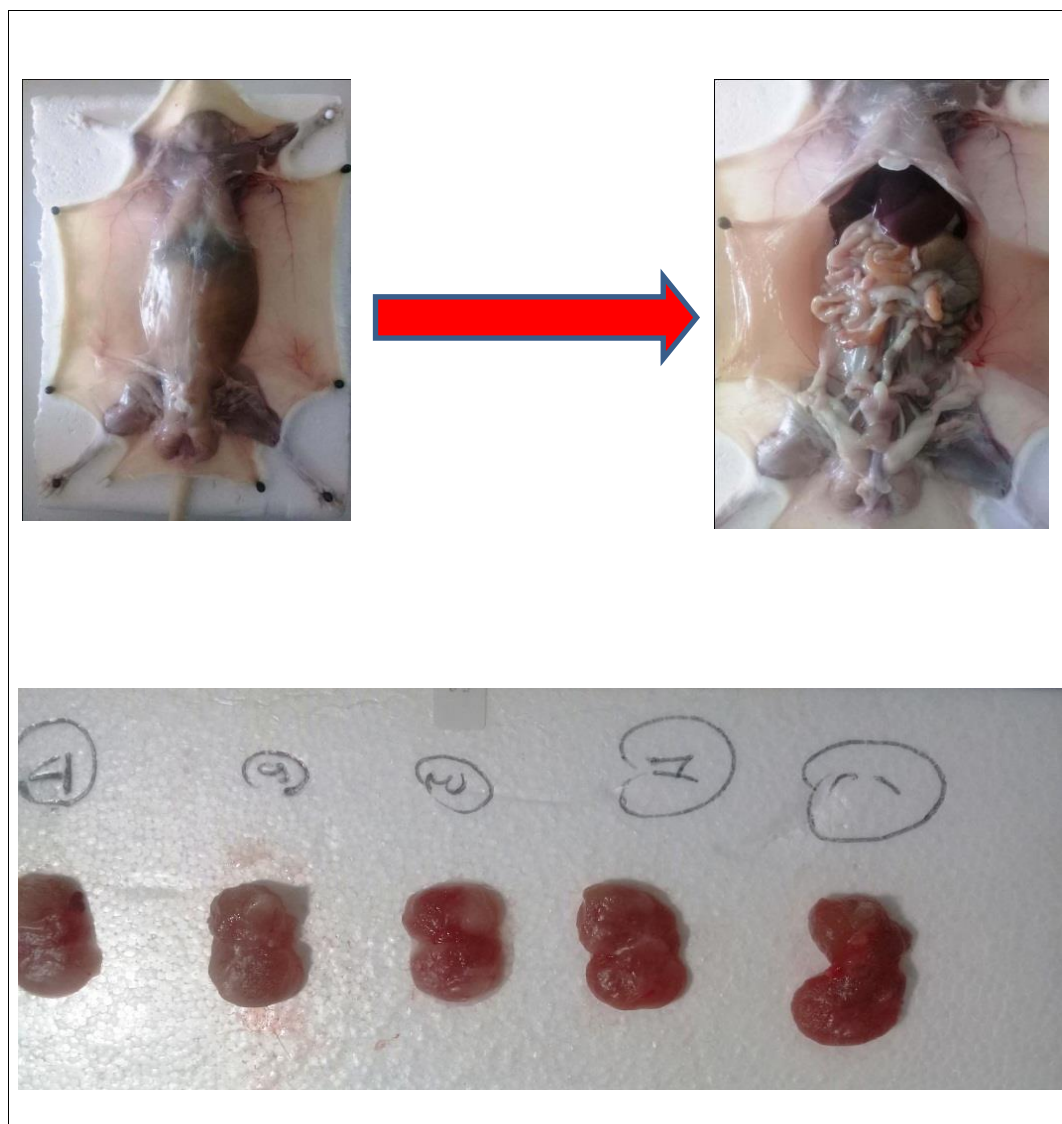


Figure 8 : Isolation de la glande prostatique

CHAPITRE III : Résultat et discussion

III.1. Le rendement du lycopène à partir de jus de pastèque

Le culot de lycopène après une nuit de séchage à 40°C dans l'étuve (figure 9) donne un rendement de $3,08 \pm 0,7$ mg de lycopène par un gramme de jus de pastèque.



Figure 9 : Séchage du culot (lycopène) à 40°C

III.2 Etude de la sensibilité de la souche *staphylococcus aureus* vis-à-vis des antibiotiques standards.

Nous constatons d'après les résultats présentés dans le tableau 3 et par la figure 10 que la souche

S.aureus testée a présenté différents degrés de sensibilité à la plupart des antibiotiques employés. Les diamètres des zones d'inhibition enregistrés varient entre 11 et 36 mm.

Selon [Ponce et al. \(2003\)](#) et [Moreira et al. \(2005\)](#), la sensibilité des germes a été classée par le diamètre des halos d'inhibition comme suit : non sensible (-) pour les diamètres moins de 8 mm ; sensible (+) pour les diamètres de 9 à 14 mm ; très sensible (++) pour les diamètres de 15 à 19 mm et extrêmement sensible (+++) pour les diamètres de plus de 20 mm.

L'antibiotique qui a donné les plus grandes zones d'inhibition est la céphalosporine avec un diamètre de 36 mm.. Par ailleurs, ceux qui se sont montrés inactifs contre cette souche sont les suivants : P₁₀, AMP, PRL₃₀ et OX₅

La céfalexine est un antibiotique de la famille des β -lactamines du groupe des céphalosporines de première génération utilisé en Algérie pour le traitement de la prostatite chronique causé par une bactérie Gram positif.

Tableau 3 : Résultats des antibiotiques exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition en mm.

N°	ANTIBITIQUE	Zone d'inhibition en mm	La sensibilité
1	P ₁₀	0	-
2	AMX ₂₅	20	+++
3	GEN ¹⁰	31	+++
4	CIP ₅	36	+++
5	PB ₁₀₀	11	+
6	NA ₃₀	12	+
7	AMP	0	-
8	SXT ₂₅	24	+++
9	DXT ₃₀	30	+++
10	PRL ₃₀	0	-
11	OX ₅	0	-
12	E ₁₅	25	+++

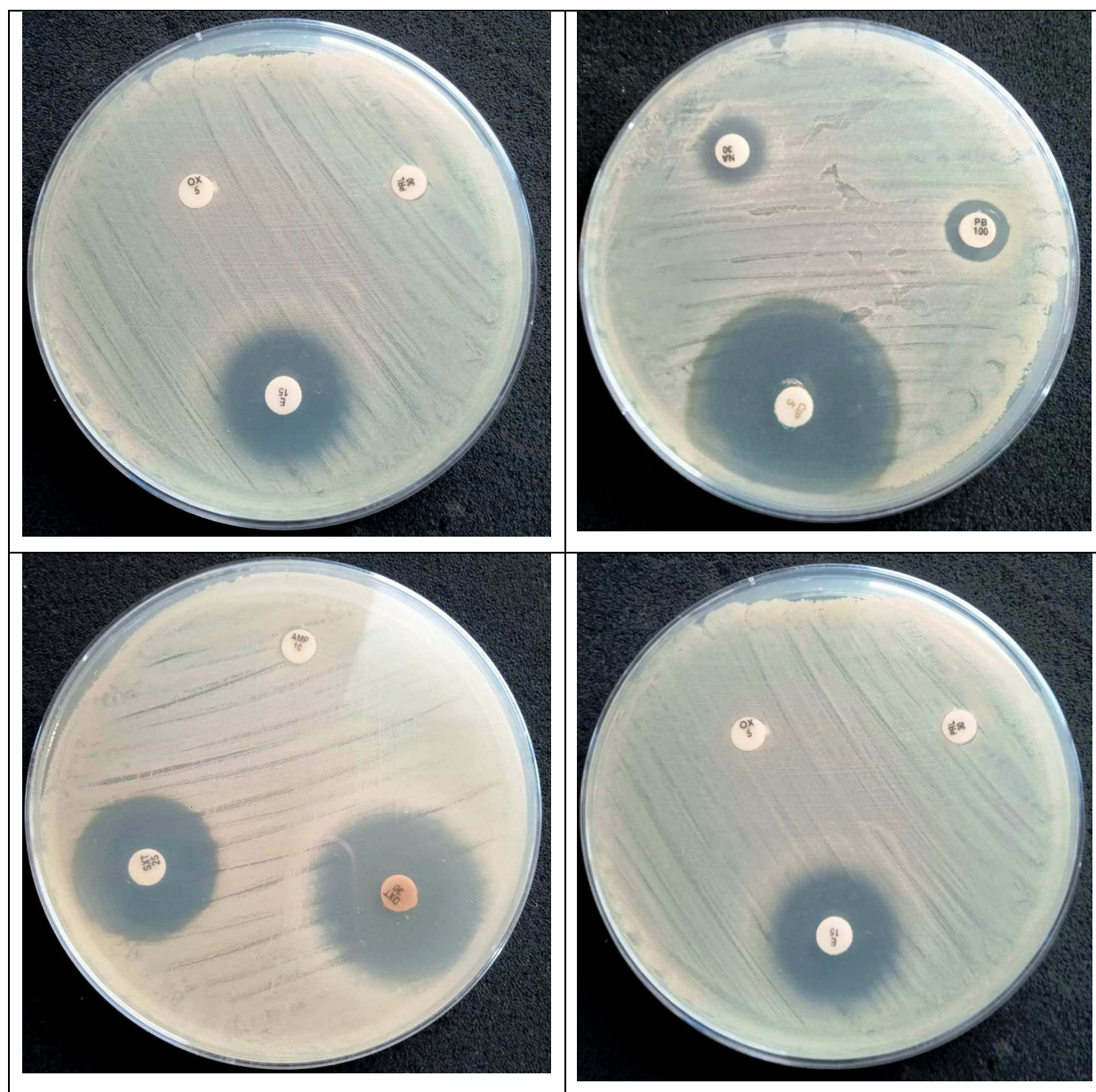


Figure10 : L'antibiogramme de la souche *S. aureus*

III.3 Observations et symptômes des rats traités

Il faut noter que les symptômes d'une infection de la prostatite connus chez l'homme, n'est pas clairement identifiable à l'œil nu chez le rat, car elle est très similaire à une infection urinaire. Seul une étude microbiologique peut confirmer l'installation de la prostatite. De plus, l'immunité est spécifique à chaque rat et l'organisme de certain rat est plus résistant que d'autre.

Néanmoins Environ 2 semaine après l'injection du germe pathogène, quelques symptômes sont apparues, les rats ont développé des signes de fatigue chronique et leur mobilité a été réduite, 2 rat sur 5 ont perdu du poids suite à une perte d'appétit, et des difficultés de mictions ont été observé et cela a compliqué le prélèvement des échantillons d'urine pour l'étude microbiologique.

III.4. Résultats d'analyse microbiologique des urines des rats (Modèle CBP) avant traitement

un modèle de rat reproductible du prostatique chronique bactérien (CBP) a été développé, ce dernier partage de nombreuses similitudes avec CBP humaine (Lee et al., 2001).

Dans notre modèle, les bactéries introduites par l'urètre ont pénétré et proliféré dans le canal prostatique, et ont provoqué une infection bactérienne de la prostate.

Pour confirmer la mise en place de la CBP, la prostate a été directement étudiée et analysée au microscope.

Quatre semaines après l'instillation de *staphylococcus aureus*, le rat témoin a été sacrifié avec du chloroforme et la prostate a été recueillie pour évaluation microbiologique. Cependant chez les autres rats, l'urine a été récupérée et cultivé sur Gélose à base de sang pour confirmer l'installation de la prostatite (figure 11.). L'examen histologique de la prostate a été également effectué. Au microscope, la CBP a été caractérisée par infiltration de cellules inflammatoires (fibrose interstitielle)

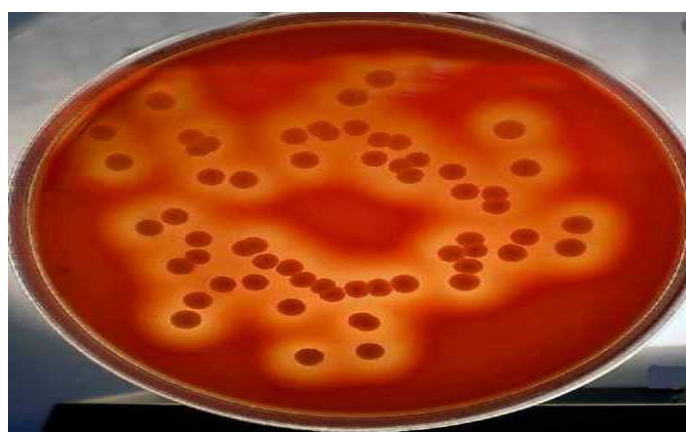


Figure 11 : Colonies de *S. aureus Staphylococcus aureus* sur la gélose au sang (présence d'hémolyse)

On a constaté que les 20 rats testés ont été infectés par *Staphylococcus aureus*, la présence d'hémolyse autour de chaque colonie (figure 11) sur la gélose au sang des cultures d'urine est un indice (hémolyse *bêta* : halo clair résultant de la lyse totale des globules rouges), ainsi une coloration de Gram confirme la présence de cette bactérie (figure12).

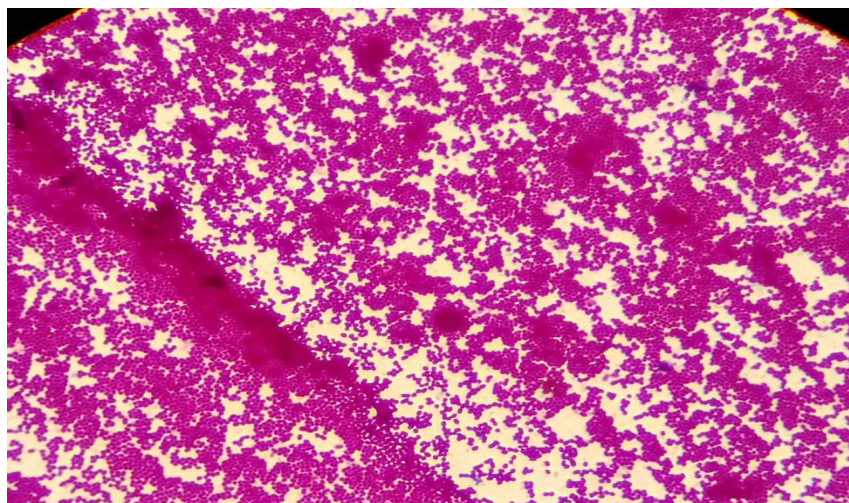


Figure 12 : Révélation des *Staphylococcus aureus* dans l'urine par coloration de Gram

III. 5. Résultats microbiologiques des urines et des tissus de la prostate après traitement

Après 2 semaines de traitement, des échantillons d'urines sont prélevés et les rats sont sacrifiés, une petite partie du tissu de la prostate est prélevée pour dénombrement, la prostate est conservée dans du formol et PBS.

III. 5.1. Données microbiologiques des tissus de la prostate

En premier lieu avant tout traitement, les résultats confirment a priori le développement de la prostatite chez les rats puisque les concentrations bactériennes de *S.aureus* sont très élevées par rapport à la normale. Quatre semaines après l'introduction de *S. aureus* la CBP s'était développée chez tous les groupes avec des stades d'infections variables.

En second lieu, après le traitement avec soit le lycopène, soit l'antibiotique où la combinaison des deux, on observe chez tous les groupes une diminution significative des taux de la charge bactérienne de *S.aureus* (Tableau 4).

Après la culture des tissus prostatiques des 20 rats, le nombre des colonies (ufc/g) dans le groupe traité par Céfalexine et par le lycopène/ Céfalexine a démontré une diminution

significative par rapport à celle du groupe témoin ($P < 0,05$). Le groupe qui a reçu des doses journalières de lycopène a également montré une tendance cohérente de diminution du nombre de bactéries par rapport au groupe témoin positif, mais cette diminution n'était pas statistiquement significative en comparaison avec le groupe lycopène/Céfaléxine.

Tableau 4 : Concentration de *S. aureus* dans les tissus prostatiques

Groupe des rats	Moyenne (\pm SD) log ₁₀ CFU/g de tissu prostatique
Groupe (1) témoin positif	8,21 \pm 0,87
Groupe (2) lycopène	6,26 \pm 0,17
Groupe (3) Céfaléxine	2,92 \pm 0,89*
Groupe (2) lycopène/ Céfaléxine	1,92 \pm 0,26*

SD : écart type ; UFC : unités formant des colonies.

* $P < 0,05$ par rapport au groupe témoin.

III.5.2. Données microbiologiques des cultures d'urine

Les résultats de l'étude microbiologique des urines sont recueillis et organisés dans le tableau ci-dessous (Tableau.5).

Après le traitement, on observe chez tous les groupes une diminution des taux de concentration bactérienne de *S. aureus* dans les urines et surtout au niveau de la prostate, l'efficacité du traitement au Lycopène s'avère importante puisque il y a eu une diminution de la concentration bactérienne de 98,86% au niveau des urines. Cependant, le traitement à l'antibiotique seul s'est avéré plus efficace par rapport au traitement au lycopène seul avec une diminution de 99,22% chez groupe traité par l'antibiotique seulement.

Les deux groupes recevant l'antibiotique Céfaléxine seul ou combiné avec lycopène ont montré une diminution significative du nombre de la souche *S.aureus* dans la culture d'urine par rapport au groupe témoin ($P < 0,5$). Les rats traités par le lycopène seul ont également eu une diminution du nombre d'UFC dans la culture d'urine par rapport au groupe témoin positif, mais cela n'était pas statistiquement significative (tableau 5).

Tableau 05 : Résultat de l'uroculture sur gélose de sang

Groupe des rats	Moyenne (\pm SD) log ₁₀ UFC/ 100 μ l d'urine
Groupe (1) témoin positif	12,03 \pm 0,84
Groupe (2) lycopène	10,28 \pm 1,16
Groupe (3) Céfalexine	5,88 \pm 1,06*
Groupe (2) lycopène/ Céfalexine	3,02 \pm 1,12*

SD, écart-type ; CFU, unités formant des colonies.

* P < 0,05 par rapport au groupe témoin.

La comparaison des résultats de la microbiologie des cultures de tissus prostatique et d'urine illustrés par la (figure 13) permet d'évaluer l'effet de lycopène seul ou combiné avec l'antibiotique Céfalexine par rapport au témoin. Cette comparaison révèle une diminution bactérienne significative ($p < 0,05$) chez le groupe recevant le lycopène et l'antibiotique Céfalexine en même temps par rapport aux autres groupes (figure13). On peut déduire qu'il y a une possibilité d'une synergie entre le lycopène et l'antibiotique testé.

L'administration prolongée d'antibiotique entraîne des effets indésirables potentiels tels que des problèmes gastro-intestinaux, cardiovasculaires et cutanés, ainsi que le développement d'une résistance bactérienne. Les médecins et les patients s'intéressent donc aux thérapies alternatives telles que la phytothérapie (Nickel JC, al 1990). En tant que source alimentaire d'un caroténoïde antioxydant, le lycopène a suscité un intérêt considérable ces dernières années en tant que phytochimique important jouant un rôle bénéfique pour la santé humaine. Une association de l'antibiotique céfalexine et le lycopène peut accélérer l'effet thérapeutique de ce dernier.

Des travaux similaires ont confirmé l'effet anti-inflammatoire du lycopène sur la prostatite, Les facteurs inflammatoires ont été reconnus comme les indicateurs les plus directs de la gravité de l'inflammation. Ils étaient remarquablement élevés chez les rats modèles par rapport à ceux des rats normaux. Cependant, le lycopène a évidemment réduit la régulation à la hausse de ces facteurs inflammatoires spécifiques (Q.zhao et al, 2020)

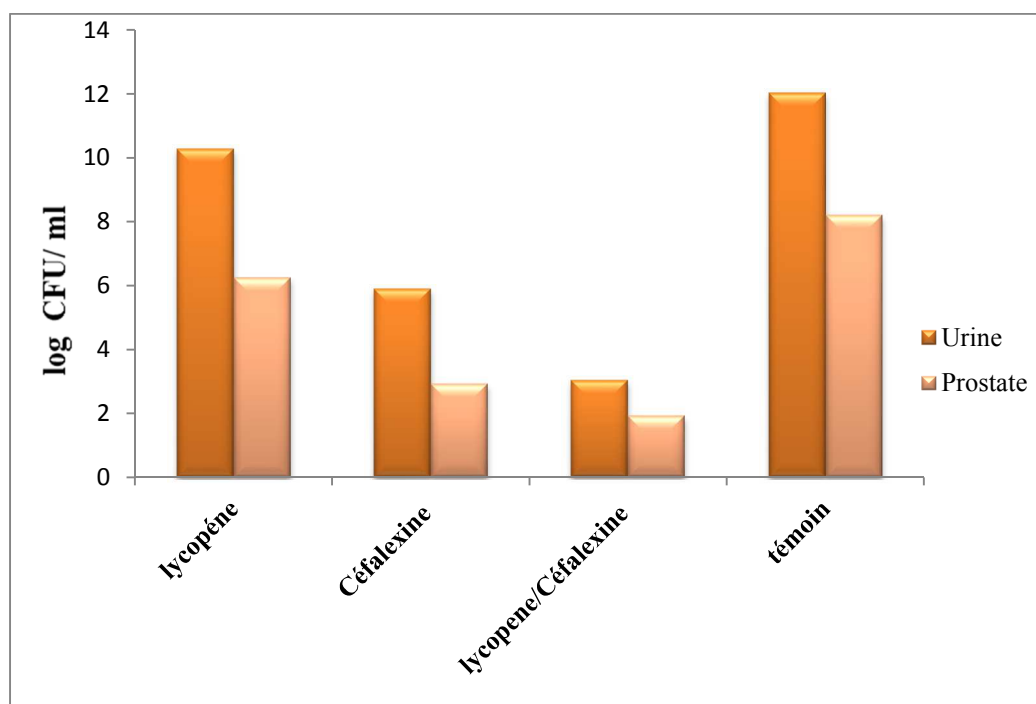


Figure 13 : Les résultats microbiologiques quantitatifs en log₁₀ ufc/ml dans la prostate et dans les urines après traitement

III.6. Etude histopathologique

Le traitement des coupes histologiques n'est pas encore totalement achevé, la coloration des lames est réalisée mais l'interprétation des résultats par un spécialiste est en cours. Selon les premières observations, l'inflammation des tissus de la prostate a nettement diminué chez les groupes recevant comme traitement soit l'antibiotique seul, soit combiné avec le lycopène.

Les observations histopathologiques des travaux menés par [Q.zhao et al. \(2020\)](#) confirme les résultats préliminaires de cette étude, et l'effet thérapeutique du lycopène est bien mis en évidence.

La coloration été réalisée pour observer les structures morphologiques des tissus de la prostate dans le groupe normal, le groupe modèle et les groupes traités par Lycopène. Dans le groupe modèle, une infiltration cellulaire inflammatoire marquée, une fibrose interstitielle, un œdème interstitiel massif avec des vacuoles inflammatoires remarquables et une congestion vasculaire sévère ont été observés dans les tissus de la prostate. De plus, une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires a été observée dans les groupes L de manière dose-dépendante. Concernant les altérations histopathologiques prostatiques dans chaque groupe

ont été analysés, afin d'évaluer le degré d'inflammation. Par rapport au groupe modèle, l'inflammation dans les groupes de traitement au Lycopène a été nettement réduite.

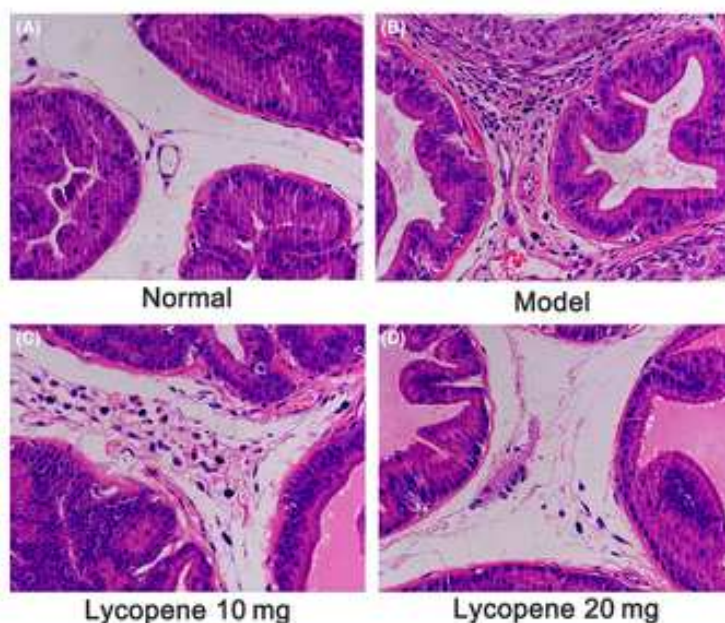


Figure 14 : Micrographies représentatives de coupes de tissus prostatiques. (Q.zhao et al., 2020)

Tableau 6: Résultats statistiques de la comparaison

Multiple Comparisons							
Dependent Variable: UFC_P							
	(I) traitement	(J) traitement	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	lycopéne	céfalexine	3.33400 [*]	.40919	.000	2.1633	4.5047
		lycopéne_céfalexine	4.33800 [*]	.40919	.000	3.1673	5.5087
		témoin positif	-1.95800 [*]	.40919	.001	-3.1287	-.7873
	céfalexine	lycopéne	-3.33400 [*]	.40919	.000	-4.5047	-2.1633
		lycopéne_céfalexine	1.00400	.40919	.107	-.1667	2.1747
		témoin positif	-5.29200 [*]	.40919	.000	-6.4627	-4.1213
	lycopéne_céfalexine	lycopéne	-4.33800 [*]	.40919	.000	-5.5087	-3.1673
		céfalexine	-1.00400	.40919	.107	-2.1747	.1667
		témoin positif	-6.29600 [*]	.40919	.000	-7.4667	-5.1253
	témoin positif	lycopéne	1.95800 [*]	.40919	.001	.7873	3.1287
		céfalexine	5.29200 [*]	.40919	.000	4.1213	6.4627
		lycopéne_céfalexine	6.29600 [*]	.40919	.000	5.1253	7.4667

Conclusion

Le lycopène est un composé intéressant pour les aliments fonctionnels, il est le plus puissant antioxydant et une source de provitamine A. La pastèque utilisée dans le cadre de ce travail est très riche en lycopène. Le choix de la méthode d'extraction du lycopène reste tributaire des coûts économiques.

Dans le présent travail un modèle animal de rat reproductible du prostatique chronique bactérien (CBP) a été développé par introduction de la bactérie *S. aureus* par l'urètre et acheminé dans le canal prostatique pour induire une infection prostatique. Quatre semaines après l'instillation du staphylococcus, des prélèvements d'urine ont été réalisés. L'uroculture confirme le modèle (CBP) et sélectionne les rats contaminés. Les rats de modèle (CBP) divisés aléatoirement en quatre groupes. Chaque groupe est traité soit par le lycopène seul, lycopène / céfalexine, céfalexine seul et un témoin positif (sans traitement).

Les résultats montrent une réduction significative du nombre de bactéries dans l'urine et dans les tissus prostatiques chez le groupe qui reçoit le lycopène combiné avec l'antibiotique céfalexine.

Ces résultats suggèrent que le lycopène peut avoir un effet supplémentaire (synergique) lorsqu'il est utilisé conjointement avec la céfalexine pour le traitement du CBP causé par *S. aureus*. Les résultats de cette étude confirment que le lycopène a bien un effet thérapeutique contre la prostatite chez le rat.

En termes de perspective de recherche, il reste à identifier :

- ☞ les mécanismes actifs dans l'absorption du lycopène, son transfert dans le plasma et son rôle de protection contre le développement des plaques athérosclérotiques.
- ☞ Ainsi que l'absorption intestinale du lycopène,.
- ☞ L'utilisation des caroténoïdes encapsulés avec libération contrôlable pourrait être une solution pour réduire leur perte à cause de la dégradation dans le système digestif avant

Belhabiri &Elomari (2021). Effet curatif du lycopène de pastèque sur la prostatite chez le rat wistar

d'être absorbé au niveau de l'intestin et identifier les isomères et métabolites du lycopène ayant une réelle bioactivité.

Listes des références

1. Achir, N., Randrianatoandro, V. A., Bohuon, P., Laffargue, A. et Avallone, S. (2010). Kinetic study of β -Carotene and lutein degradation in oils during heat treatment. *European Journal of Lipid Science and Technology*, **112**, 349-361.
2. Ansari MS., Ansari S. (2005). *Lycopene and prostate cancer* . *Future Oncol*, N°3 : 425-430.
3. Astray, G., Gonzalez-Barreiro, C., Mejuto, J. C., Rial-Otero, R. et Simal-Gandara, J. (2009). A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids*, **23**, 1631-1640.
4. Bendich, A. et Shapiro, S. S. (1986). Effect of β -carotene and Canthaxanthin on the Immune Response of the Rat. *The Journal of Nutrition*, **116**, 2254-2262.
5. Borel P. (2003). Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clin Chem Lab Med*; 41 : 979-94.
6. Böhm V., Bitsch R. (1999). Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr*, 38 : 118–125..
7. Britton, G., Liaaen-Jensen, S. et Pfander, H. (2008). *Special Molecules, Special Properties. Carotenoids*. G. Britton, S. Liaaen-Jensen et H. Pfander. Basel-Boston-Berlin, Birkhäuser Verlag. **4**, 1-6.
8. Cao-Hoang, L. et Waché, Y. (2009). Carotene dispersion in liquid media In: beta-Carotene, Dietary Sources, Cancer, and Cognition. *Hauppauge: Novapublishers*.
9. Clinton, S. K., Emenhiser, C., Schwartz, S. J., Bostwick, D. G., Williams, A. W., Moore, B. J., Erdman, J. W. et Jr (1996). *cis-trans* Lycopene Isomers, Carotenoids, and Retinol in the Human Prostate. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **5**, 823-833.
10. Cohen M. (2002). Stress oxydant, glucation protéique, vieillissement et maladies liées à l'âge. *La phytothérapie Européenne*. 6 : 16-18.
11. David Heber , Qing-Yi Lu 2002 ; "Overview of mechanisms of action of lycopene"
12. Delphine CHERVET 2015 "Infections urinaires en ville : Description de la population et épidémiologie actuelle des résistances bactériennes"
13. Dhuique-Mayer, C., Tbatou, M., Carail, M., Caris-Veyrat, C., Dornier, M., & Amiot, M. J.

- (2007). Thermal degradation of antioxidant micronutrient in citrus juice: Kinetic and newly formed compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 4209–4216
- 14. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, and Nelson WG:** Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 155, 1985–1992, 1999. 57.
- 15. Fuhrman B., Elis A., Aviram M. (1997).** *Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL*
- 16. Fujita K., Ewing C.M., Getzenberg R.H., Parsons J.K., Isaacs W.B., Pavlovich C.P.** (2009) Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia *Prostate* 2009 *receptor activity in macrophage. Biochem Biophys Res Commun* 233 : 658 – 666.
- 17. Giovannucci E. (2002).** A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 227 (10) : 852-859.
- 18. Guil-Guerrero JL., Reboloso-Fuentes MM. (2009).** Nutrient composition and antioxidant activity of eight tomato (*Lycopersicon esculentum*) varieties. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22 : 123–129.
- 19. Haddouchi F., Lazouni H.A., Meziane A., Benmansour A, 2009,** Etude physicochimique et microbiologique de l'huile essentielle de *Thymus fontanesii* Boiss & Reut. *Afrique Science*, 5(2), 246-259p
- 20. Han, C. H., Yang, C. H., Sohn, D. W., Kim, S. W., Kang, S. H., & Cho, Y.-H. (2008).** Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31, 102–107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.016
- 21. Henson S., Masakure O., Cranfield J. (2008).** The propensity for consumers to offset health risks through the use of functional foods and nutraceuticals: The case of lycopène. *Food Quality and Preference*, 19 : 395– 406.
- 22. Hirschberg J. (2001).** Carotenoid biosynthesis in flowering plants. *Current Opinion in Plant Biology*; 4 : 210 – 218..
- 23. Kishore, G.K., Pande, S., & Podile, A.R. (2005)** Biological control of late leaf spot of Peanut (*Arachis hypogaea*) with chitinolytic bacteria. *Phytopathology* 95: 1157–65.

24. **Konig J.E., Senge T., Allhoff E.P., Konig W.**(2004) Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer *Prostate* 2004 ; 58 : 121-129
25. **Kohlmeier L., Kark JD., Gomez-Garcia E., Martin BC., Steck SE., Kardinaal AFM., Ringstad J., Thamm M., Masaev V., Riemersma R., Martin-Moreno JM., Huttunen JK., Kok F.**(1997). *Lycopene and myocaedial infarction risk in the EURAMIC study. Am J Epidemiol* 146 : 618 – 626 .
26. **Krieger JN, et al.**: Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 31(1 Suppl), S85–S90, 2008.
27. **Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is** (2007) benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007 ; 51 : 1202-1216
28. **Kritenson M., Zieden B., Kucinskiene Z., Elinder LS., Bergdahl B., Elwing B., Abaravicius A., Razinkoviene L., Calkauskas H., Olson A.** (1997). Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *Br Med J* ,314 : 629-633.
29. **Kundu S.D., Lee C., Billips B.K., et al.** (2008) The toll-like receptor pathway: a novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells *Prostate* 2008 ; 68 : 223-229
30. **Lemkecher T., Dartigues S., Vaysse J., Kulski O., Barraud-Lange V., Gattegno L., Wolf JP.** (2005). Leucospermie, stress oxydatif et fertilité masculine : certitudes et hypothèses. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 : 2–10.
31. **Markovitch D., Tyrrell RM., Tauler P., Frystyk J., Stokes K., Thompson D.** (2009). Lycopene supplementation (passata sauce) reduces apoptosis but does not affect oxidant-responsive heme oxygenase-1 in human lymphocytes. *Nutrition* , 25 : 668 –675.
32. **Moreira M.R., Ponce A.G., De Valle C.E., Roura S.I,** 2005, Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie-LWT*, 38, 565-570p
33. **Mueller, L. et Boehm, V.** (2011). Antioxidant Activity of β -Carotene Compounds in Different *in Vitro* Assays. *Molecules*, 16, 1055-1069
34. **Moreira M.R., Ponce A.G., De Valle C.E., Roura S.I,** 2005, Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie-LWT*, 38, 565-570p

- 35. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), 1997,**
Performance
standards for antimicrobial disk susceptibility tests: Approved standard M2-A7.
*National
Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA*
- 36. Nhung, D. T. T., Bung, P. N., Ha, N. T. et Phong, T. K. (2010).** Changes in lycopene and beta carotene contents in aril and oil of gac fruit during storage. *Food Chemistry*, **121**, 2, 326-331.
- 37. Nishino H., Murakoshi M., Tokuda H., Satomi Y. (2008).** Cancer prevention by carotenoids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* xxx : 1 – 4.
- 38. Palozza, P., Luberto, C., Calviello, G., Ricci, P. et Bartoli, G. M. (1997).** Antioxidant and Prooxidant Role of β -Carotene in Murine Normal and Tumor Thymocytes: Effects of Oxygen Partial Pressure. *Free Radical Biology and Medicine*, **22**, 6, 1065-1073.
- 39. Perkins-Veazie, P., Collins, J. K., Pair, S. D. et Roberts, W. (2001).** Lycopene content differs among red-fleshed watermelon cultivars. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **81**, 10, 983-987
- 40. Ponce A.G., Fritz R., Del Valle C.E., Roura S.I, 2003,** Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie-LWT*, **36**, 679-684p
- 41. Rao LG., Mackinnon ES., Josse RG., Murray TM., Strauss A., Rao AV. (2007).**Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 18 : 109 – 115.
- 42. Schierle J., Bretzel W., Buhler I., Faccin N., Hess H., Steiner K., Schuep W. (1997).** Content and isomeric ratio of lycopene in food and human blood plasma. *Food Chem.*, Vol. 59, n. 3 : 459-465.
- 43. Shao A., Hathcock J.N. (2006).** Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 45 : 289–298.
- 44. Wang, X.-D. et Russell, R. M. (1999).** Procarcinogenic and Anticarcinogenic Effects of β -Carotene. *Nutrition Reviews*, **57**, 9, 263-272.