



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi-Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : de Biologie Appliquée



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master.

Domaine : Science de la nature et de la vie.

Filière : Science biologiques.

Option : Pharmacologie_ toxicologie

Thème :

Etude de la toxicité d'un neuroleptique sur les paramètres morpho-physiologique d'une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique

Présenté par :

Berrais Fairouz

Amara Aziza

Ferradi Soufia

Devant le Jury :

Mm. Boucheha- Hanene	MCA	Université Larbi Tébessi _ Tébessa	Promotrice
Ms Rouabhi Rachid	Prof	Université Larbi Tébessi _ Tébessa	Président
Ms. Guesmi Salim	MCB	Université de Tébessa _ Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 14-06-2022

Remerciement

D'emblée, on tient à remercier Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et nous a imprégné de patience, afin de venir à bout de cette tâche et d'avoir pu réaliser ce modeste travail. On tient à remercier également notre encadreur **Dr. BOUCHEHA Hanene** enseignante à l'Université Laarbi Tébéssa, Tébéssa. Pour les conseils et les orientations prodigués durant toute la période de la préparation de ce travail, aussi ces remarques pertinentes nécessaires à la finalisation de notre mémoire.

Nous exprimons également nos sincères remerciements et notre respect du membre de jury : **Pr ROUABHI Rachid** et Dr **GASMI Salim** pour l'immense privilège qu'ils nous font en acceptant d'examiner notre travail.

On remercie également tous ceux qui ont permis la réalisation, de près ou de loin, de ce travail.

Nous exprimant également nos sincères remerciements à tout le personnel des laboratoires pédagogiques dans notre université, nos vives reconnaissances pour leurs aides.

Dédicace

Je dédie ce travail :

**A mes très chers parents qui m'ont beaucoup encouragé et soutenu
durant tout mon parcours.**

A mes chers frères

A mes amis fidèles

Saoussen, Sonia, Chaima, Soumaya, Ahlam.

**A mes sœurs et mes chers partenaires Aziza et Sofia pour leurs
patiences, leurs encouragements et leur soutien dans les bons et les
mauvais moments**

A mon grand-père et ma grand-mère, que Dieu ait pitié d'eux

A tous ceux qui m'ont aidé

Je dis merci du fond du cœur

Berrais Fairouz

اهداء

اهدي هذا الحصاد الى من ساندتني في
صلاتها و دعائها و شاركتني افراحي و احزاني نبع الحنان امي قندوزي عائشة
الى من لم يبخل عليا يوما من اجل راحتني وبسمتي الى قطعة روعي ابي محمد الصالح
الى من ظفرت به هدية من القدر اخي علاء
اختي العزيزة يسرى اخوتي رفيق فؤاد حذيفة نذير
الى توأم روعي
الى الصديقة والاخت التي شاركتني هذه الرحلة فيروز والى الزميلة صوفيا
لكل من ساندني في العائلة من قريب او بعيد
الى الاخوات اللواتي ساقهم لي الزمن اريج سوسن صنية شيماء عبير سمية احلام اصالة
تقوى لبنى امينة
الى كل الاشخاص الحاملة لهم المحبة والتقدير الى كل من نساهم القلم وحفظهم القلب

عمارة عزيزة

Dédicace

Avec joie, fierté et respect, je dédie ce mémoire ; A mes chers parents, Lakhdar et Bouguendoura Hanifa, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. A mes chers sœurs, Sabrina, Rima, Mira, Safa, Aya, et mes chers frères, Saber et Kamel pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral. A mon cher mari, Merzougui Hassen, aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme soutien merci d'être toujours là pour moi. A mes trinôme Aziza Amara et Berrais Fairouz, et leur familles, merci de votre patience et d'avoir pris la peine de participer à ce mémoire. A mes collègues, merci de m'aider

Faradie Soufya

Résumé

Très peu de données sont disponibles actuellement sur l'impact des résidus de médicaments ou de leurs métabolites sur l'organisme. Aujourd'hui on sait que tous les molécules pouvaient avoir des effets toxiques parfois/souvent irréversibles

C'est dans ce contexte que se situe notre travail qui consiste en la mise en évidence de la toxicité potentielle de médicament chlorpromazine, sur un modèle biologique unicellulaire d'eau douce considéré également -et à juste titre- comme bio indicateur de la pollution des eaux ; à savoir la paramécie. Notre travail s'est fixé l'objectifs suivant :

- ✓ Métabolisme des protéines, glucides, lipides
- ✓ En plus de la respiration cellulaire par l'évaluation et la perturbation ou l'inhibition de la consommation d'oxygène qui est un marqueur du stress oxydatif

Mots clés : empoisonnement. Paramécie, chlorpromazine, protéines, glucosides.

Abstract

Very few data are currently available on the impact of drug residues or their metabolites on the body. Today we know that all molecules could have sometimes/often irreversible toxic effects.

It is in this context that our work is located, which consists of highlighting the potential toxicity of the drug chlorpromazine, on a unicellular biological model of fresh water also considered - and rightly so - as a bio-indicator of the pollution of waters; namely paramecium. Our work has set the following objectives:

- Metabolism of proteins, carbohydrates, lipids
- In addition to cellular respiration through the assessment and disruption or inhibition of oxygen consumption which is a marker of oxidative stress

Keywords: potin. Chlorpromazine, Paramecium, lipids, glycosides.

ملخص

يتوفر عدد قليل جداً من البيانات حالياً حول تأثير بقايا الأدوية أو مستقلباتها على الجسم. نحن نعلم اليوم أن جميع الجزيئات يمكن أن يكون لها أحياناً / في كثير من الأحيان تأثيرات سامة لا رجعة فيها في هذا السياق يقع عملنا ، والذي يتكون من تسليط الضوء على السمية المحتملة لعقار الكلوربرومازين ، على نموذج بيولوجي أحادي الخلية للمياه العذبة يعتبر أيضاً - وبحق - مؤشراً حيوياً لتلوث المياه ؛ وهي الباراميسيوم. حدد عملنا الأهداف التالية:

- ✓ استقلاب البروتينات والغلوسيدات والدهون.
- ✓ بالإضافة إلى التنفس الخلوي من خلال تقييم وتعطيل أو تثبيط استهلاك الأكسجين والذي يعد علامة على الإجهاد التأكسدي

الكلمات الرئيسية: التسمم ؛ كلوربرومازين، الباراميسيوم، الغلوسيدات، الدهون.

Liste des tableaux

N°	TITRE	PAGE
01	Caractéristiques principales de chlorpromazine	12
02	les classifications des paramécies.	16

Liste des Figures

Titre de la figure	Page
01 : Les 4 principales voies dopaminergiques	04
02 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes	08
03 : Structure chimique de la chlorpromazine	12
04 : Structure d'une paramécie sous microscope	16
05 : Paramécie sous microscope (Grossissement $\times 40$)	17
06 : Formation de vacuole alimentaire et processus de cyclose dans le <i>Paramecium</i> .	18
07 : L'origine des radicaux libres	22
08 : Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les EOR	23
09 :Préparation du milieu de repiquage	25
10 : Traitements de dosage	26
11 : Protocole d'essai de cytotoxicité chez les paramécies	27
12 : Protocole de dosage des macromolécules biochimiques	29
13 :: Oxygraphe à électrode d'oxygène	30
14 : Cinétique de la croissance des paramécies traitées au Chlorpromazine	31
15 : Trajectoires des paramécies témoin et traitées par les chlorpromazines	33
16 : Effet des chlorpromazines sur la taille des paramécies en fonction du temps	35
17 : Effet de la chlorpromazine sur la vitesse de déplacement des paramécies en fonction du temps	36
18 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Protéine totale chez les paramécies	37
19 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Protéine totale chez les paramécies.	37
20 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Glucide totale chez les paramécies.	39
21 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de lipide totale chez les paramécies	40
22 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de lipide totale chez les paramécies	40
23 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Glucide totale chez les paramécies.	39
24 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de DO totale chez les paramécies.	41
25 : l'effet de la chlorpromazine sur le taux de DO totale chez les paramécies	42
26 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire (1h)	43
27 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire (48h)	44
28 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire (72h)	45

Liste des abréviations

NL: Neuroleptique.

ROS: Reactive Oxygen Species

BBC : Bleu brillant de coomasie.

C° : Degré celsiuse

LH : Hormone lutéinisante

AP : Aripiprazole

ERO : Espèce Réactive Oxygéné

DO : Densité optique

TCA : Acide trichloracétique.

PH : Pontentiel Hydrogène.

H2O2 : Peroxyde D'oxygène

SOD : super oxyde dismutase

Table des Matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des tableaux	
Liste des Figures	
Liste des abréviations	
Introduction Générale.....	01

PARTIE I : Etude bibliographique.

Chapitre 01 : Neuroleptique.....	
1 : Introduction.....	03
2 : Définitions.....	03
3 : Mode d'action	03
4 : Classification des neuroleptiques.....	04
5 : Classification selon les effets chimique	05
5-1 : Les neuroleptiques de première génération.....	05
5-2 : Les neuroleptiques de seconde génération.....	06
6 : Classification selon la structure cliniques	06
7 : Caractéristiques des Neuroleptiques atypiques.....	08
8 : Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques.....	09
9 : Risque lié à la consommation de neuroleptiques.....	09

10 : Pharmacocinétique des neuroleptiques.....	10
• L'absorption.....	10
• Distribution.....	10
• Métabolisation.....	11
• L'élimination.....	11
I. Chlorpromazine.....	12
1 : Caractéristique.....	12
2 : Indication du médicament.....	12
3 : Pharmacologie et toxicologie.....	13
3-1 : Mode d'action	13
3-1-1 : Toxicodynamique	13
3-1-2 : Pharmacodynamie	13
4 : Métabolisme de chlorpromazine	14
5 : Effets indésirables.....	14
Chapitre 02 : Paramécie.....	
1 : généralité	15
2 : structure	15
3 : classification	16
4 : Locomotion	17
4_1 : Respiration	17
4_2 : Alimentation.....	17
4_3 : Nutrition de la paramécie	18
4 : Le choix de la paramécie comme modèle biologique.....	19

Chapitre 03 : stress oxydatif.....	
1 : Définition.....	20
2 : Les radicaux libres dans la biologie.....	20
3 : Sites de formation des radicaux libres durant un stress	21
4 : L'origine des radicaux libres	21
5 : La production endogène.....	22
6 : La production exogène.....	22
7 : Détoxification des radicaux libres.....	22
8 : Les conséquences biologiques du stress oxydant	23

Partie II : Matériels et Méthodes

1 : Matériel biologique	24
2 : Matériel chimique	24
3 : Mode de traitement	24
4 : Méthodes.....	24
4-1 : Culture des paramécies	24
4-2 : Préparation du milieu de repiquage	24
5 : Paramètres mesurés	26
6 : Tests de cytotoxicité.....	26
6-1 : Cinétique de croissance cellulaire	26
6-2 : Calcul du pourcentage de réponse	27
7 : Analyse statistique	28
8 : Paramètre mesurés	28
8-1 : Paramètres Biochimiques	28
8-2 : Principe de dosage des principaux métabolites	28
9 : Etude polarographie	30
10 : Description de l'appareil utilisé.....	30

Partie III : Résultats et discussion

1 : Effet de la chlorpromazine sur la croissance.....	31
2 : Détermination du taux de croissance des paramécies.....	31
3 : Effets des chlorpromazines sur la trajectoire des paramécies.....	32
4 : Effet des chlorpromazines sur la taille des paramécies	35
5 : Effet des chlorpromazines sur la vitesse de déplacement des paramécies	36
6 : Effet des chlorpromazines sur le taux de protéine totale.....	37
7 : Effet des chlorpromazines sur Glucide des paramécies.....	39
8 : Effet des chlorpromazines sur Lipide des paramécies.....	40
9 : Effet des chlorpromazines sur DO des paramécies.....	41
10 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire	43

Introduction

Introduction

La maladie mentale a été considérée comme une maladie surnaturelle, et son traitement était d'ordre religieux ou faisait appel à la sorcellerie. A travers les différentes civilisations, les concepts ont évolué, où est passée progressivement d'une maladie mystérieuse vers une maladie de la tête (Avicenne-Canon).

Les moyens thérapeutiques ont également suivi cette évolution, les traitements qui étaient religieux, sont devenus empiriques basés sur des moyens physiques (contention, douche froide, isolement), ou des thérapies de choc (electroconvulsivo thérapie ECT, cure de Sackel ...).

A partir des années cinquante, la psychiatrie a connu une grande révolution avec la découverte de la chlorpromazine annonçant l'ère de la chimiothérapie. **(Costentin et al.,1987)** Les symptômes psychotiques jusque-là inaccessibles à une thérapeutique biologique se trouvent améliorés, voir complètement réduits par des substances chimiques appelées « Neuroleptiques » **(Duguay,1988)**

La prévalence mondiale de la schizophrénie est estimée à 1%, ce qui représente environ 23 millions de personnes affectés par cette pathologie dans le monde selon l'OMS **(Zito et al.,2000)**. Cette maladie peut être à l'origine de stigmatisation dans l'entourage et le quotidien, de discriminations à l'embauche et de violations des droits fondamentaux selon les différentes régions du monde. Il existe actuellement plusieurs stratégies thérapeutiques sont les neuroleptiques, ou plus communément appelés antipsychotiques (AP), forment la classe médicamenteuse de référence dans la prise en charge de cette pathologie **(Verdoux et al.,2010)**. Si leur découverte dans les années 50 a donné lieu à une véritable révolution pharmacologique dans la prise en charge de cette pathologie **(Sansone RA,2010)** , **(Sansone LA,2010)**, les effets secondaires induits **(Lehman et al.,2004)** par la première génération des antipsychotiques ont orienté la recherche vers d'autres principes actifs. Cette recherche a abouti dans le début des années 60 à la découverte de la clozapine **(Nice MtA,2018)** qui a marqué la naissance des antipsychotiques dits atypiques ainsi qu'une scission entre les différents antipsychotiques dits de première génération et de seconde génération. Si, dans leur mécanisme d'action, ces molécules

disposent toutes d'un point commun, l'antagonisme des récepteurs dopaminergique D2 (**Singh et al.,2012**), elles possèdent des affinités

Pharmacologiques différentes vis-à-vis de nombreux neurotransmetteurs conduisant à des profils thérapeutiques différents (**Weisler et al.,2012**).

Dans ce contexte, les travaux en cours visent à évaluer l'effet à l'échelle cellulaire de la (chlorpromazine) sur un organisme vivant *Paramecium sp.* Sur certains paramètres morphologiques et physiologiques à savoir :

- ✓ Métabolisme des protéines, glucides, lipides
- ✓ En plus de la respiration cellulaire par une technique qui évalue la perturbation ou l'inhibition de la consommation d'oxygène, un marqueur du stress oxydatif

Enfin, les résultats obtenus permettent d'émettre une hypothèse sur le stress cellulaire qui exerce la chlorpromazine sur le modèle biologique étudié *Paramecium sp.*

Partie 01 : Synthés bibliographique

Chapitre 01 : Les neuroleptiques

1 : Introduction

Pendant de nombreux siècles, les malades mentaux ont été exclus et marginalisés. Rejeté durant la période médiévale car considéré comme hérétique ou possédé par le diable, le malade mental s'est vu enfermé de manière systématique au même titre que les criminels à partir de 1656, date de la fondation de l'Hôpital général. Au cours de cette époque appelée « grand renfermement » par Michel Foucault et décrite dans son ouvrage « l'histoire de la folie à l'âge classique », les malades mentaux ne bénéficient pas de soins, ils sont simplement enfermés et enchaînés (**Falkum, 1999**). Ce n'est qu'à partir de la révolution française, grâce à Philippe Pinel affirmant que les fous peuvent être soignés, que le concept de maladie mentale voit le jour et que sont créés des hôpitaux spécifiquement dédiés à ces malades séparant criminels à condamner et aliénés à soigner (**Tan et Yeow, 2004**). La découverte des neuroleptiques a bouleversé la prise en charge des sujets psychotiques et a permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et de réinsérer dans la société des patients institutionnalisés depuis de nombreuses années (**Franck, 2015**). Le mot « psychopharmacologie » a été utilisé pour la première fois en 1920 par David Macht, un pharmacologue américain, dans le titre de son article décrivant les effets des antipyrétiques, quinine et acide acétylsalicylique, sur les tests de coordination neuromusculaire (**Macht, 1920**).

2 : Définition

Substances qui diminuent le niveau de l'humeur (thymoleptiques). Ce sont les médicaments de la schizophrénie. (**Douaoui, 2017**).

La définition classique des neuroleptiques est celle donnée par Delay et Deniker ,1957. Elle associe les cinq critères suivants: (**Gharbi, 2018**).

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous corticale dominante

3 : Mode d'action

Les antipsychotiques bloquent les récepteurs dopaminergiques post synaptiques D2 des 4 principales voies dopaminergiques (**Figure1**), avec pour conséquence des effets thérapeutiques mais aussi indésirables : (**Dahdouh, 2020**).

- La voie méso limbique : Effet sur la symptomatologie positive
- La voie méso corticale : Effet sur la symptomatologie négative, altérations attentionnelles et exécutives
- La voie nigrostriée : effets secondaires parkinsoniens
- La voie tubéro-infundibulaire : effets secondaires endocriniens de type hyperprolactinémie

Les antipsychotiques bloquent aussi d'autres récepteurs : adrénergiques, cholinergiques, histaminergiques et sérotoninergiques

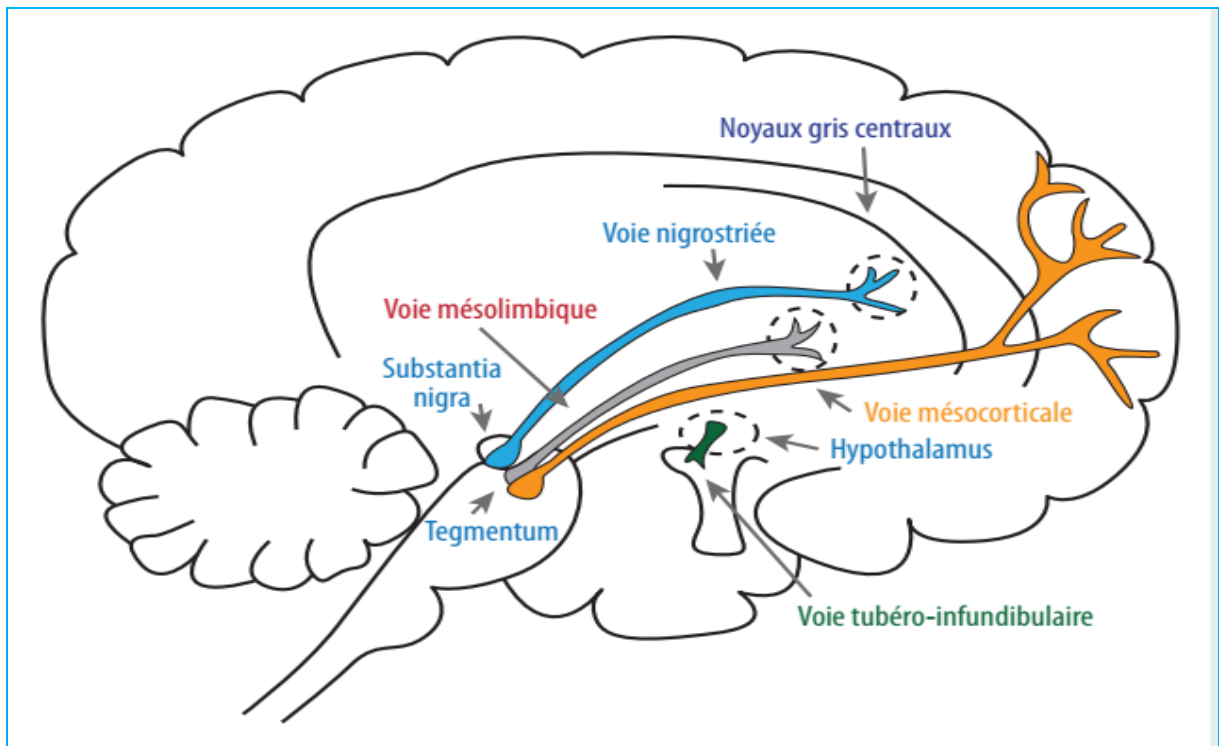


Figure 01 : Les 4 principales voies dopaminergiques.(**Franck et al., 2015**).

4 : Classification des neuroleptiques

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, de ce fait la classification de ces médicaments est une tâche sibylline. De plus, une même molécule peut avoir plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose. Cependant on peut les classer selon plusieurs critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure chimique. Néanmoins on considère que le second critère est le plus pertinent dans la mesure où les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur profil d'action sur les différents récepteurs même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets thérapeutiques d'un médicament (**Tassetti, 2015**).

4-2 : Classification selon la structure chimique

4-2-1 : Les neuroleptiques de première génération

Il s'agit des premiers neuroleptiques qui ont été mis au point à partir des années 1950. Le premier neuroleptique a été la Chlorpromazine commercialisée sous le nom de Largactil® par le laboratoire Rhône-Poulenc. La Chlorpromazine qui à l'origine avait été synthétisée dans le but d'induire un état de détachement psychologique s'est avérée efficace sur les patients schizophrènes. Au cours des années suivantes, de nombreuses molécules dérivées de la famille des phénothiazines ont été créées. Les neuroleptiques agissent sur les neurones et plus spécifiquement sur les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal nerveux et ainsi la communication inter-neuronale. Le neurotransmetteur le plus visé par les premiers neuroleptiques mis au point est la dopamine entraînant une diminution de l'intensité des émotions permettant ainsi de réduire les symptômes psychotiques en luttant contre la désorganisation des pensées. En effet, il s'est avéré que les neuroleptiques classiques entraînent un blocage de la dopamine et notamment les récepteurs D2. Si le blocage des récepteurs D2 de la dopamine permet de supprimer les symptômes hallucinatoires, il est également à l'origine de troubles moteurs généraux invalidants que l'on regroupe sous le terme de « syndrome extrapyramidal » caractérisé par des tremblements et des mouvements désordonnés involontaires touchant aussi bien les membres supérieurs et inférieurs que la tête, le cou et la mâchoire. Ce syndrome dit également « parkinsonien » est provoqué en outre par l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques. Ces mouvements intempestifs, notamment de la mandibule,

provoquent des pathologies or-faciales telles que le bruxisme et des dysphagies altérant significativement la qualité de vie du patient (Tassetti, 2015).

4-2-2 : Les neuroleptiques de seconde génération

Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, ces derniers afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants même si la littérature scientifique semble ne pas poser de consensus. Cette nouvelle génération de médicaments est réputée être plus spécifique et plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes. Les neuroleptiques de seconde génération agissent tout comme les neuroleptiques de première génération sur le système dopaminergique mais également sur le système sérotoninergique. Contrairement à leurs prédécesseurs dont l'action antagoniste dopaminergique s'effectue sur l'ensemble des récepteurs de la dopamine du cerveau, ces molécules vont agir à différents niveaux et cibler des groupes de neurones permettant ainsi de contrôler de manière plus spécifique les effets. Leur profil de liaison privilégie d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT de la sérotonine, les récepteurs H1 de l'histamine, les récepteurs noradrénergiques et les récepteurs à l'acétylcholine. Même si nous connaissons à l'heure actuelle les différentes cibles de ces molécules, le mécanisme d'action neurobiologique exact reste obscur car le blocage de ces récepteurs engendre des mécanismes de régulation et des cascades de réactions complexes (Tassetti, 2015).

4-1 : Classification selon les effets cliniques

- Les sédatifs (type Lévomépromazine ou Chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants.
- Les moyens (type Thioridazine, Propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés.
- Les polyvalents (type Halopéridol, Pipothiazine, Fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires
- Les désinhibiteurs (type Sulpiride, Prochlorpérazine ou Téméntil), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

La classification de Petit et Colonna, fondée sur les travaux précliniques de Puech concernant les interactions entre l'apomorphine et les neuroleptiques, introduit le paramètre posologique et a ainsi distingué des neuroleptiques mono polaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (exemple Cyamémazine), et des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu'ils sont réducteurs et sédatifs à fortes doses (exemples Halopéridol, Fluphénazine, Pipotiazine). Une chronologie dans l'apparition des effets cliniques au cours du temps a été décrite avec les neuroleptiques classiques. Le premier effet clinique observé, souvent recherché, est la sédation. Avec les neuroleptiques bipolaires à petite doses, une stimulation motrice indésirable peut être observée en début de traitement (crises stéméliennes observées avec le Témentil associant à une stimulation psychomotrice, des dystonies aiguës gênantes, qui peuvent céder lors de l'augmentation des doses du neuroleptique). Secondairement, apparaissent les effets antipsychotiques (après quelques jours ou semaines de traitement).

L'effet anti-autistique est plus difficile et plus long à obtenir. Les effets secondaires varient également en fonction des étapes chronologiques du traitement

- A l'effet sédatif initial s'associe parfois l'akinésie
- A l'effet antipsychotique s'associent les effets extrapyramidaux
- Désinhibiteurs actifs sur perte d'initiative, de contact, de passivité, ralentissement = schizophrénies hébéphréniques ou désorganisées. Effets indésirables endocriniens : galactorrhée, gynécomastie (**Franck et Thibaut,2015**).

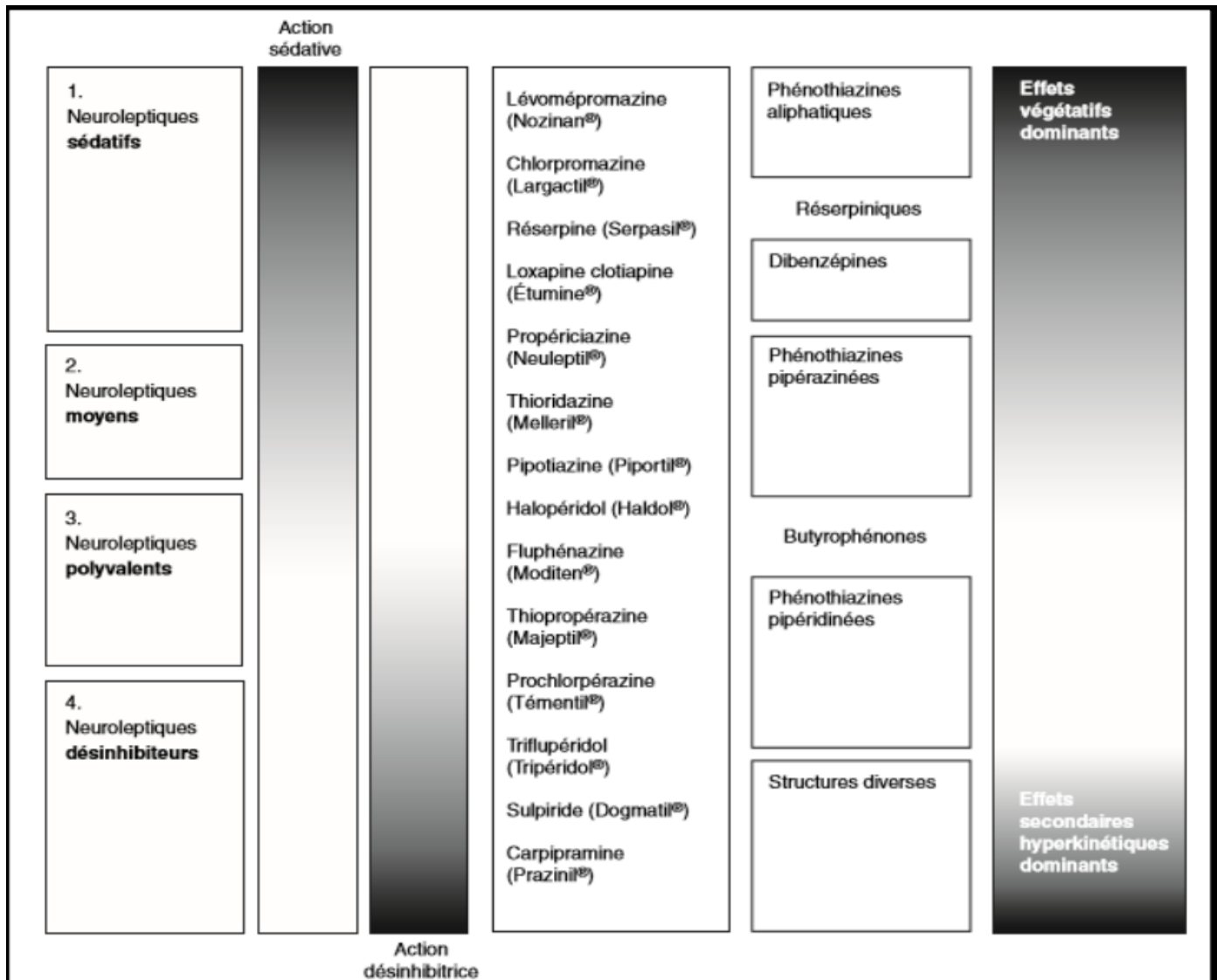


Figure 02 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes (Deniker et Ginestet, 1975).

5 : Caractéristiques des Neuroleptiques atypiques

- Réduction des symptômes négatifs (effet primaire mais aussi secondaire à la diminution des EPS)
- Améliorent les symptômes affectifs
- Diminuent le taux de suicide
- Améliorent les symptômes cognitifs

- Meilleur fonctionnement psychosocial
- Efficacité similaire pour les symptômes positifs comparée aux NL classiques
- Moins de drop-out, meilleure compliance
- Efficacité plus élevée pour la schizophrénie résistante comparée aux NL classiques
- Efficacité pratique « effective Ness » plus grande que celle théorique
- Sélectivité pour la voie dopaminergique méso limbique, antagonisme D2-/5HT2, antagonisme des récepteurs D2 présynaptiques, agonisme dopaminergique partiel (Nawaz Khan, 2005)

6 : Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques

Les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs de la dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des effets de la dopamine au niveau central (Stahl, 2002). Dans le système nerveux central, il y a quatre voies dopaminergiques :

- Méso limbique.
- Méso corticale.
- Nigrostriée.
- Hypothalamo-hypophysaire.

Lors de la prise d'un neuroleptique, on constate donc une diminution de la dopamine :

- dans la voie méso limbique, ce qui diminuerait les symptômes positifs,
- dans la voie nigro-striée, ce qui augmente l'acétylcholine d'où l'augmentation du risque de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésie,
- dans la voie hypothalamo-hypophysaire, ce qui entraîne une augmentation de la prolactine, dans la voie méso corticale, ce qui entraînerait une augmentation des symptômes négatifs et cognitifs (Nawaz khan, 2005).

7 : Risque lié à la consommation de neuroleptiques

Les neuroleptiques provoquent des effets indésirables inhérents à leur mécanisme d'action qui est peu spécifique. Le syndrome extrapyramidal lié aux effets dopaminergiques et les effets anticholinergiques (constipation ou sécheresse buccale) sont systématiquement liés à la

prescription de neuroleptiques classiques et dans une moindre mesure, à celle d'AA. D'autres effets indésirables de mécanisme plus complexe ont fait l'objet d'études récentes chez les sujets consommant des AA et mettant en évidence un risque accru de syndrome métabolique (diabète de type 2, prise de poids, dyslipidémie), de maladies thromboemboliques, d'accident vasculaire cérébral, de complications cardiaque sévères (trouble du rythme, voire arrêt cardiaque), de ou de mort subite inexplicée. Par ailleurs, les populations les plus exposées aux neuroleptiques sont aussi des populations fragiles. Les sujets âgés présentent souvent plusieurs pathologies chroniques et sont plus vulnérables face aux effets indésirables des médicaments. De même, la santé des sujets souffrant de schizophrénie est moins bonne, avec un taux de mortalité supérieur à celui des sujets non schizophrènes du fait notamment d'une mauvaise hygiène de vie (sédentarité, tabagisme, alimentation déséquilibrée), ou de conduites à risque (**Nordon, 2013**)

8 : Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une sous-discipline de la pharmacologie qui a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Cette discipline permet de définir la voie d'administration la plus adaptée du médicament et d'optimiser le schéma posologique. Elle comprend schématiquement quatre phases de la vie du médicament une fois ingérée : son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et son élimination (**Landry, 2012**).

➤ **L'absorption**

Il s'agit de l'étape qui conduit le produit administré de son site d'administration à la circulation générale. Caractérisée par la biodisponibilité, elle permet de déterminer la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Cette phase dépend majoritairement du mode d'administration et de la forme galénique du médicament. Les neuroleptiques sont pratiquement tous administrables per os. Seulement quelques-uns sont administrables par voie intramusculaire comme l'Haldol afin d'augmenter la durée d'effet, améliorer l'observance et prévenir les rechutes (**Samalin et coll, 2014**).

➤ **La distribution**

Il s'agit du processus de répartition de la substance active dans l'ensemble des tissus et organes. Dans le plasma, le médicament absorbé se retrouve sous deux formes : soit une forme inactive liée aux protéines (albumine, lipoprotéines, gammaglobulines), soit une forme active libre et diffusible pouvant exercer son action thérapeutique.

➤ **La métabolisation**

Une fois que le neuroleptique a agi, il va être dégradé avant d'être éliminé. En effet, les neuroleptiques étant des molécules liposolubles, ils ne peuvent pas être excrétés par voie urinaire à l'état natif sans subir de biotransformation préalable. La majorité des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 mais il faut cependant noter qu'ils ont déjà subi une dégradation partielle au niveau intestinal avant de rejoindre la circulation générale **(Dima, 2009)**.

➤ **L'élimination**

Après avoir subi les biotransformations nécessaires pour les rendre hydrosolubles, les neuroleptiques sont principalement éliminés d'une part, par voie hépatique et d'autre part, par voie rénale par filtration du plasma à travers les capillaires glomérulaires par sécrétion et réabsorption tubulaire **(Dahl, 1990)**.

I. Chlorpromazine

La chlorpromazine est une phénothiazine qui était autrefois l'agent antipsychotique le plus couramment prescrit, mais qui est maintenant rarement utilisée. (Yoshii *et al*, 2000).

1 : Caractéristique de chlorpromazine.

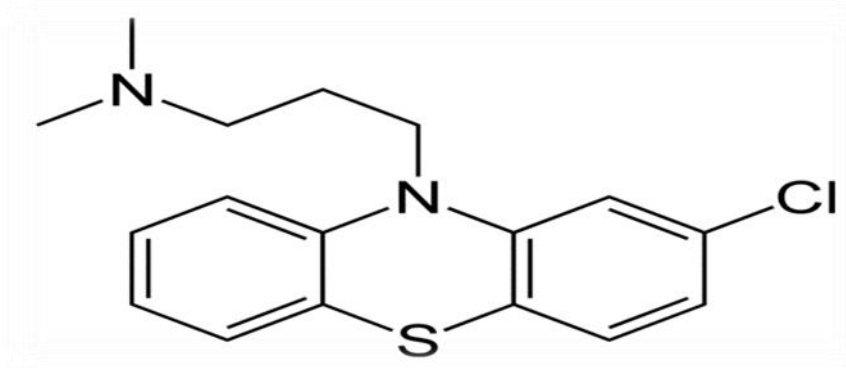


Figure03 : Structure chimique de la chlorpromazine (Haddad *et al*, 2015)

3- (2-chloro-10H-phénothiazine-10-yl) -N, N-diméthyl-propan-1-amine

Tableau01 : Caractéristiques principales de chlorpromazine. (Aldrich, 2012).

Formule moléculaire ou moléculaire	C17H19ClN2S
Masse moléculaire (u)	318,86 g / mol
pharmaco thérapeutique	neuroleptique

Données pharmacocinétiques

Metabolism foie par	CYP2D6
Excretion	métabolites biliaires et rénales (médicament inchangé présente seulement en quantités infimes)

2 : Indication du médicament

La chlorpromazine est un antipsychotique typique utilisé pour le traitement de :

- Schizophrénie (principalement les symptômes positifs)
- Type maniaco-dépressif aigu bipolaire I de maladie maniaco-dépressive
- Agitation aiguë marquée par un comportement hyperexcitable explosif sans commune mesure avec la provocation initiale
- Pour contrôler les nausées et les vomissements
- Singulier persistant (hoquet chronique)
- Soulagement de l'appréhension avant la chirurgie

L'efficacité de la chlorpromazine dans le trouble bipolaire a été principalement établie pour contrôler l'épisode maniaque de la maladie bipolaire, comme l'excès d'énergie, la diminution du besoin de sommeil, l'augmentation de l'excitabilité et de l'impulsivité et les idées grandioses. La chlorpromazine est le traitement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le singlet persistant, qui est un problème médical où le hoquet peut durer plus de 48 heures. En ce qui concerne la psychose aiguë, des études ont montré que la chlorpromazine était efficace comme traitement à court terme pour contrôler la combativité et le comportement agressif chez les enfants (**Jufe, 2011., Valdovinos et Frazee, 2019., Kohse et Hollmann, 2017**).

3 : pharmacologie et toxicologie

3-1 : Mode d'action

3-1-1 : Toxicodynamique

La chlorpromazine a un large éventail d'activités résultant de ses actions dépressives sur le système nerveux central.

La chlorpromazine possède des propriétés sédatives mais les patients développent généralement une tolérance rapide à la sédation.

Son action sur le système autonome produit une vasodilatation, une hypotension et une tachycardie. Les sécrétions salivaires et gastriques sont réduites (**Martindale, 1989**).

3-1-2 : Pharmacodynamie

La chlorpromazine est un agent psychotrope indiqué pour le traitement de la schizophrénie. Il exerce également une activité sédative et antiémétique. La chlorpromazine a des actions à tous les niveaux du système nerveux central, principalement aux niveaux sous-corticaux, ainsi que sur

plusieurs systèmes d'organes. La chlorpromazine a une forte activité anti adrénergique et anticholinergique périphérique plus faible ; l'action de blocage ganglionnaire est relativement faible. Il possède également une légère activité antihistaminique et anti sérotoninergique.

4 : Métabolisme de chlorpromazine

Largement métabolisé dans le foie et les reins. Il est largement métabolisé par les isozymes du cytochrome P450 CYP2D6 (voie principale), CYP1A2 et CYP3A4. Environ 10 à 12 métabolites majeurs ont été identifiés. L'hydroxylation aux positions 3 et 7 du noyau phénothiazine et de la chaîne latérale N-diméthylaminopropyle subit une dé méthylation et est également métabolisée en un N'oxyde. Dans l'urine, 20 % de la chlorpromazine et de ses métabolites sont excrétés non conjugués dans l'urine sous forme de médicament inchangé, de la démon méthyl chlorpromazine, de leurs métabolites sulfoxydes et de la chlorpromazine-N-oxyde. Les 80 % restants sont constitués de métabolites conjugués, principalement des O-glucuronides et de petites quantités de sulfates éthers des dérivés mono- et di hydroxylés de la chlorpromazine et de leurs métabolites sulfoxydes. Les principaux métabolites sont le monoglucuronide de la N-dédiméthyl chlorpromazine et la 7-hydroxychlorpromazine. Environ 37 % de la dose administrée de chlorpromazine est excrétée dans l'urine. (Wu SN *et al.*, 2006).

5 : Effets indésirables

somnolence, indifférence, réaction anxieuse, sautes d'humeur, bouche sèche, constipation, vision floue, rétention d'urine, hypotension orthostatique, mouvements involontaires, tics, raideur et difficulté à coordonner les mouvements, parkinsonisme, tremblements, dyskinésie tardive, dystonie, hyperprolactinémie, effets secondaires sexuels, prise de poids, hyperglycémie, réaction allergique cutanée, photosensibilisation, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme cardiaque, syndrome malin des neuroleptiques et agranulocytose; (Solmi *et al.*, 2017).

Chapitre 02 : Les paramécies :

1. Généralité

Les paramécies sont des organismes unicellulaires (Protozoaires), de forme oblongue, dont le corps uniformément couvert de cils (ciliés, holotriches) est fréquemment visible à l'œil nu ; en effet, leurs dimensions sont, selon les espèces prises en considération, comprises entre 70 et 350µm.

Les représentants du genre *Paramecium* sont parmi les plus fréquentes des Protozoaires. Ils sont très abondants dans les eaux contenant des débris végétaux ou dans les infusions de foin (infusoires) car les bactéries dont ils se nourrissent pullulent à la surface des végétaux en décomposition. Le genre *Paramecium* inclut environ 15 espèces, actuellement enregistrées, mais moins de 10 peuvent être considérés comme *Paramecium* vrai(**Beaumont et Cassier, 1998**)

2. Structure

La paramécie possède un macronoyau, deux ou plusieurs micronoyaux et deux vacuoles contractiles qui se produisent sur la surface dorsale. Ces vacuoles se situent sur le premier et le dernier quart de l'organisme et vident leur contenu liquide à l'extérieur par l'intermédiaire des pores excrétoires. Sur le côté de la cellule notée "ventrale », il Ya une rainure, ou l'œsophage, dans lequel la nourriture (bactéries, levures, algues, etc.) est véhiculée par des cils spéciaux. Au bas de l'œsophage, la nourriture est concentrée dans des vacuoles alimentaires qui sont continuellement bourgeonnées et pénétrées dans le cytoplasme. Les résidus non digérés seront déchargés dans le milieu extérieur par un pore anal appelé cytopyge ou cytoprocte. Le cytopyge est ventrale et subterminal, et assez proche de l'extrémité postérieure du corps.

Près de la bouche il y a une structure qui apparaît au cours de la conjugaison et l'autogamie, appelé le cône paroral, nommé par Diller (1936). C'est une protubérance qui joue un rôle important dans le passage des noyaux d'un conjuguant à l'autre pendant la conjugaison (**Azouz, 2012**).

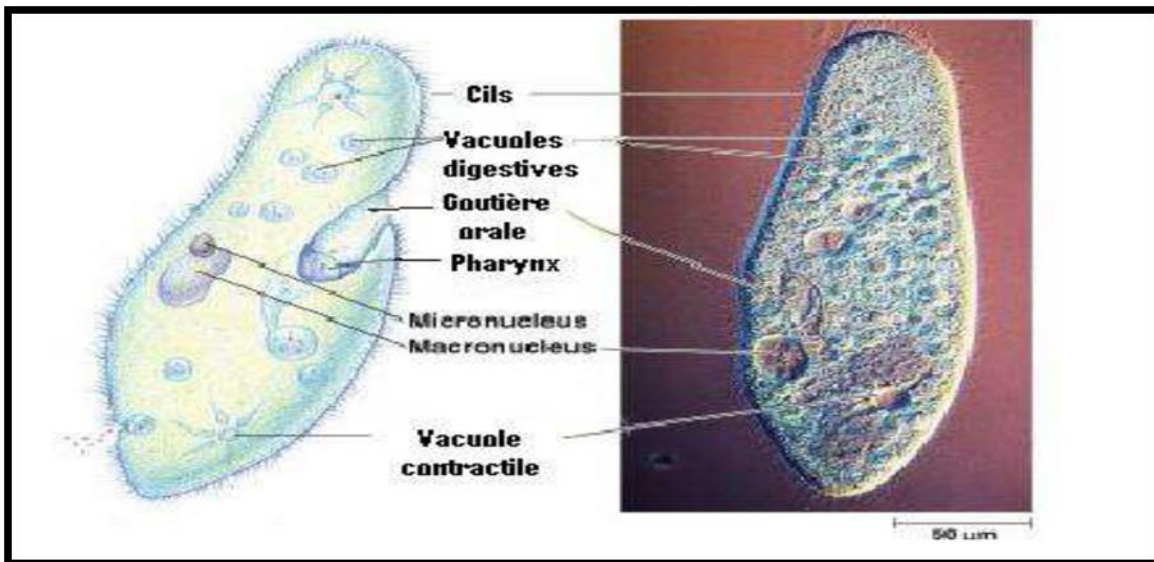


Figure04 : Structure d'une paramécie sous microscope (Génoscope, 2007).

3. La classification

D'après Müller, 1773 (Cudmore *et al.*, 1977), les paramécies appartiennent au :

Tableau 02 : les classifications de la paramécie.

Règne	Protista
Embranchement	Ciliophora
Classe	Oligohymenophora
Ordre	Peniculida
Famille	Parameciidae
Genre	Paramecium

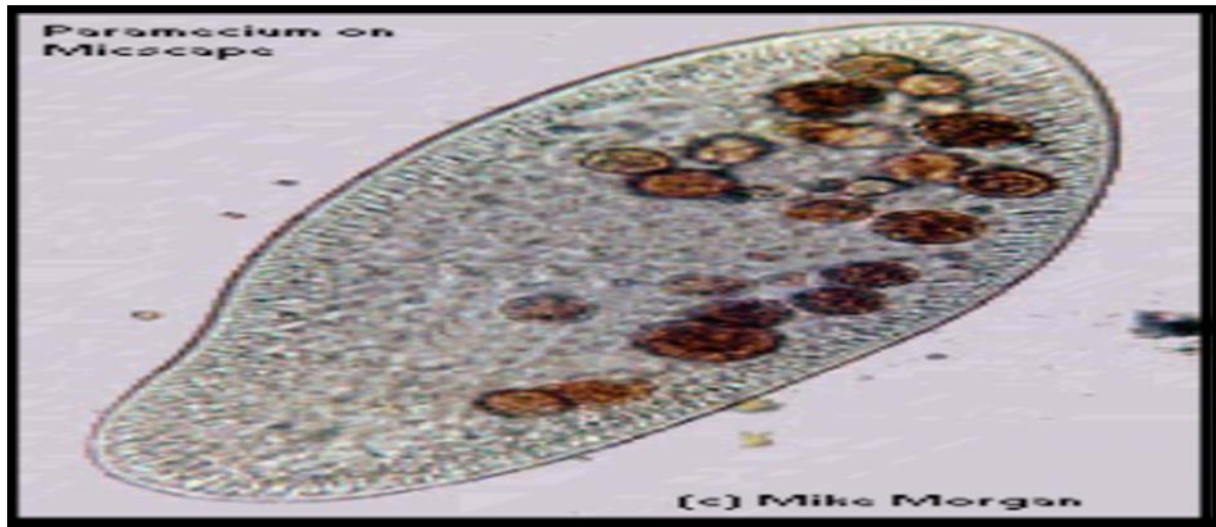


Figure 05 : Paramécie sous microscope (Grossissement $\times 40$). (Samworth et Morgan, 2000)

4. Locomotion

La surface extérieure de la cellule est recouverte de plusieurs centaines de minuscules structures ressemblant à des cheveux appelées cils. Ceux-ci agissent comme des rames microscopiques pour pousser à travers l'eau, permettant à l'organisme de nager. La vitesse de déplacement est environ quatre fois sa propre longueur par seconde. Il se déplace si rapidement que les microscopistes doivent ajouter un agent épaississant à l'eau pour la ralentir et l'étudier. En se déplaçant dans l'eau, il tourne sur son axe et de petites particules de débris et de nourriture sont collectées et balayées dans l'oesophage. Si le *Paramecium* rencontre un obstacle, il s'arrête, inverse le battement des cils, nage en arrière, tourne à travers un angle et avance à nouveau sur un parcours légèrement différent (Samworth et Morgan, 2000)

4-1. Respiration

Les paramécies sont avides d'oxygène, leur respiration se fait par des échanges gazeux avec l'environnement exclusivement par la surface corporelle car présentant un rapport surface volume donc surface / masse corporelle élevée (Wehner et Gehring, 1995).

4_2. Alimentation

La paramécie possède un mécanisme d'alimentation permanent constitué par une cavité buccale (péristome) prolongée vers l'arrière : le vestibule; c'est une cavité tubulaire invaginée

dans l'endoplasme (l'endoplasme contient les organites de la nutrition: le péristome et les vacuoles digestives) où les aliments sont collectés par la combinaison de l'action des cils couvrant le corps et les autres cils couvrant le vestibule, les paramécies se nourrissent des organismes comme les bactéries et autres protozoaires (Samworth et Morgan, 2000)

4_3. Nutrition de la paramécie

La paramécie se nourrit de manière holozoïque et est un nourrisseur sélectif. Il se nourrit de bactéries, de petits protozoaires, d'algues unicellulaires, de diatomées, ...etc. Un *Paramecium* unique peut se nourrir de 2 à 5 millions de bactéries en 24 heures

Il ne peut absorber de nourriture qu'au niveau du cytostome. Les cils dans la rainure buccale créent un courant d'eau qui fait remonter les organismes alimentaires jusqu'au cytostome où ils sont ingérés dans une vacuole alimentaire. Cette vacuole alimentaire suit alors une route spécifique à travers le cytoplasme. Au cours de ses voyages, les enzymes sont sécrétées dans la vacuole et la nourriture est digérée. Les substances digérées sont ensuite absorbées dans le cytoplasme. Toute matière non digérée est expulsée par le pore anal (Hanifi, 2020)

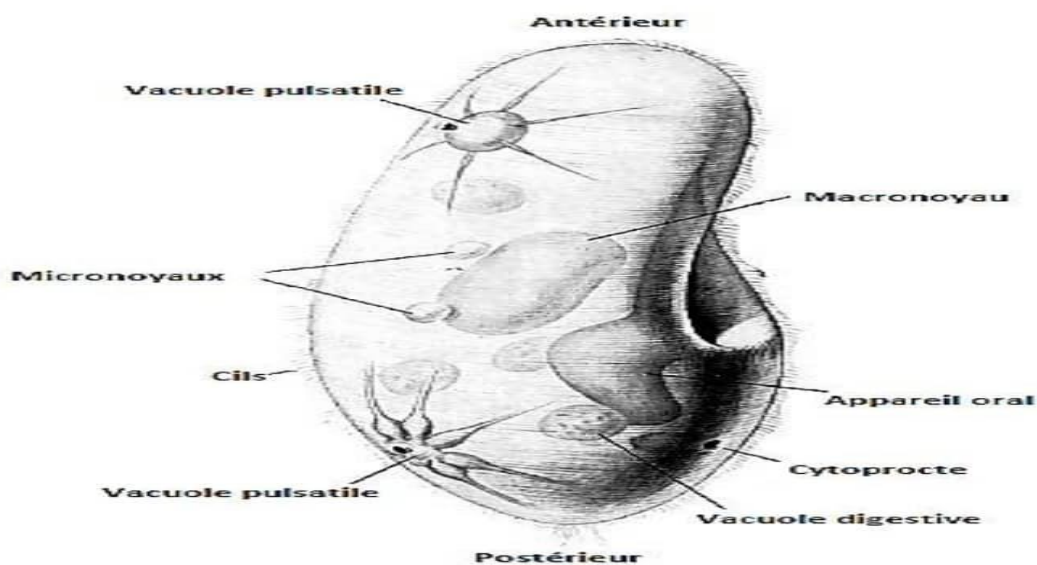


Figure06 : Formation de vacuole alimentaire et processus de cyclose dans le *Paramecium*.

(Bengueddach, 2016)

5. Le choix de la paramécie comme modèle biologique

Les paramécies sont largement utilisées dans les études toxicologiques puisque :

Le taxon est présent, abondant et facilement identifiable (**Marchese *et al.*, 1996**)

- Sa distribution géographique est large (**Bennett *et al.*, 1992**)
- Il joue un rôle important dans le fonctionnement de l'écosystème (**Kosmala *et al.*, 1999**)
- Sa culture et sa manipulation sont simples (**Taylor *et al.*, 1991**)
- Son habitat naturel correspond au compartiment aquatique testé (**Taylor *et al.*, 1991**)
- Il est sensible au produit testé (**Mc Pherson *et al.*, 2000**)
- Il est possible d'étudier les effets aigus et chroniques du produit et éventuellement sa bioaccumulation (**Chapman, 2001**)

Chapitre 03 : Stress oxydatif

1 : Définition

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants (**Djellouli F, 2013**) ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (**Tremellen K, 2008**). Il semble donc que le stress oxydatif soit étroitement lié à l'inflammation. Peut-on dire que l'un est la cause ou la conséquence de l'autre ? La réponse à cette question n'est pas simple car les causes du déclenchement du processus inflammatoire sont multiples et, selon le signal initial, la suite des événements conduisant à un état inflammatoire diffère (**Mahmoud et Fanchour, 2016**).

2 : Les radicaux libres dans la biologie

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non pairs dans ses orbitales. Ce déséquilibre n'est que transitoire et il est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule. Ces espèces radicalaires très instables et très réactives sont produites d'une manière continue, dans de nombreux phénomènes biologiques. Les radicaux libres sont indisponibles à la vie parce qu'ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones. Mais de façon générale, les radicaux libres contribuent au stress oxydatif par une série de réactions en chaîne. Leurs durées de vie est très courte (10⁻⁴s) et leur réactivité réside dans la recherche d'un électron afin de ré-apparier leur électron célibataire (**Yzydorkzyk, 2011**)

Espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des radicaux libres (**chu et al., 2010**) issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les organismes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie (**Valko et al., 2007**). L'ERO peuvent être produites dans n'importe quel type cellulaire, et ce même en conditions normales (**Rutkowski et al., 2007**) tout comme pathologique ou par exposition environnementale

(ex : tabagisme, ozone, alimentation, température corporelle...) (**Altan, 2003**). (Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre les processus biochimiques de production des ERO d'une part (**Sayre, 2005**) et le niveau des systèmes de défense antioxydants de la cellule d'autre part (**Bonnefont et Rousselot, 2014**).

3 : Sites de formation des radicaux libres durant un stress

Dans la plupart du temps, la plante peut produire les RL en faible quantité dus, par exemple, à l'augmentation du taux de sucre (glucose), de la respiration ou un excès du transport d'électrons. Lors d'un stress oxydatif, l'accumulation phytotoxique de ces différents radicaux oxygénés peut causer plusieurs dommages, conduisant à la perte de l'intégrité membranaire, la sénescence, la destruction de la chlorophylle et à la diminution de la photosynthèse chez les cellules végétales (**Vichnevetskaia et Roy, 1999**)

Chez les plantes, il existe plusieurs sources de production de RL : chloroplaste, mitochondrie, cytoplasme, la photo respiration dans les peroxyosomes et la membrane plasmique (**Mittler, 2002., Parent et al., 2008**) (Figure) De nombreuses situations de stress peuvent induire une inhibition du transport d'électrons photosynthétiques dans le chloroplaste, altérant ainsi les réactions photochimiques aux centres réactionnels des PSII et PSI. Dans la plupart des stress environnementaux, le PSI et le PSU représentent une source importante de production des RL (**Nishiyama et al., 2006**). D'une part, au niveau du PSI, il est déjà connu que les électrons provenant de la photolyse d'eau réagissent avec l'oxygène (O_2), la réduction de O_2 aboutit à la formation de super oxyde (O_2^-) réaction de Mehler, qui sera ensuite transformé en H_2O_2 par une réaction de dismutation (**Valko et al., 2004**) en présence de l'enzyme SOD (super oxyde dismutase) (qui accélère cette réaction dans les systèmes biologiques (**Michiels et al., 1994**) (Figure 1.2). D'autre part, la production d'oxygène singlet par le PSU se forme le plus souvent à de fortes intensités lumineuses, ou lors d'une inhibition du transport d'électrons par différents polluants. La formation des RL par le PSU se produit habituellement pendant la photolyse de l'eau (**Niyogi, 1999**).

4 : L'origine des radicaux libres :

Dérives instable et toxique de l'oxygène qui réagissent et dégradent l'ADN, les lipides, les protéines. Augmente par situation : Stress, tabac, alcoolisme, surpoids, exercice physique mal géré ...etc. (**Bartosz G., 2003**) Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de

radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en deux facteurs endogènes et exogènes Figure

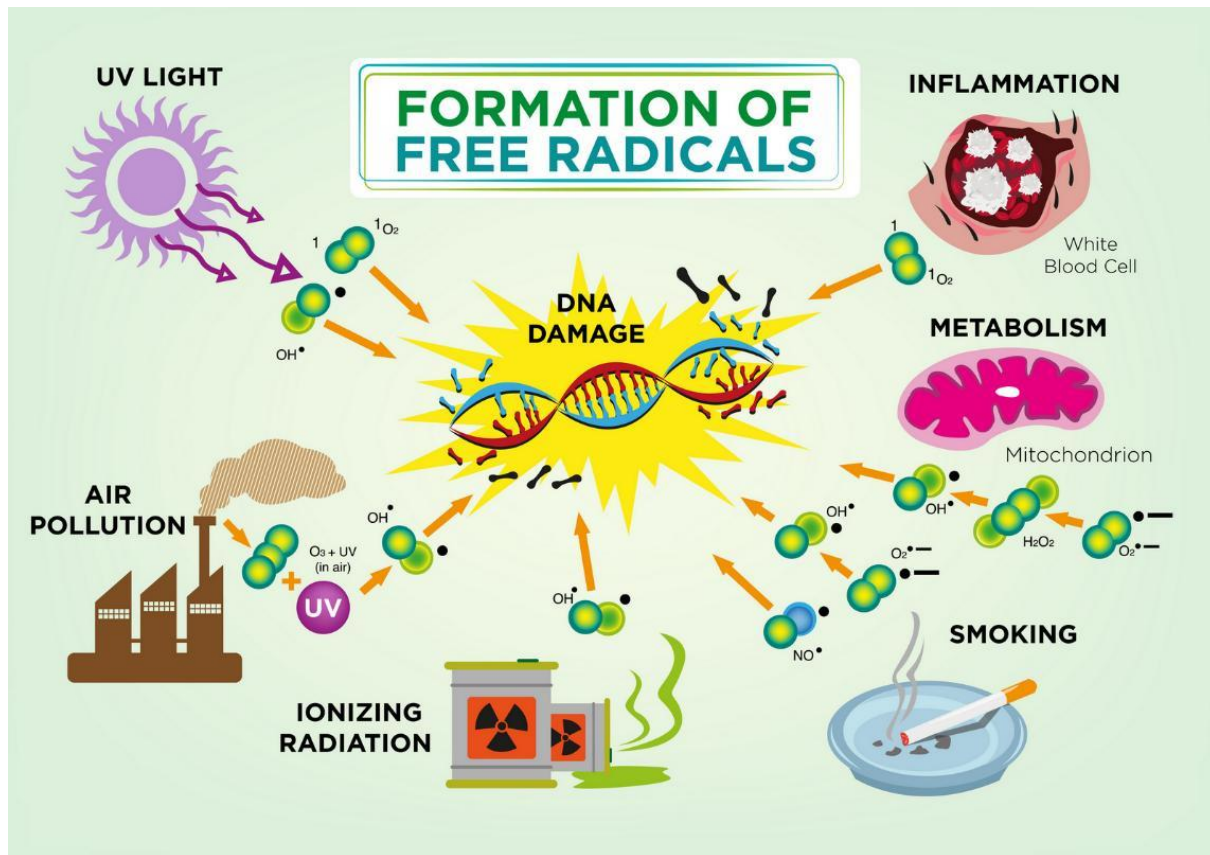


Figure07 : L'Origine des radicaux libres (Droge W, 2002)

5 : La production endogène

La formation endogène de radicaux libres s'effectue au niveau de diverses voies

6 : La production exogène

Les agents exogènes générateurs des ROS continue d'attaquer toujours l'organisme humain est obéissante à leur agression (Cai h et Harrison D, 2000)

7 : Détoxification des radicaux libre

À l'état physiologique normal, il existe un équilibre entre la production des radicaux libres et les antioxydants. Cependant, lors d'un stress oxydatif la génération des radicaux libres dépasse celle des antioxydants, ce qui peut entraîner à de fortes doses la mort cellulaire. La plante dispose des systèmes de protection qui lui permettent de lutter contre ces espèces radicalaires qui reposent en majeure partie sur le cycle HalliwellAsada (Badenhorst et al., 1998). Cette défense

s'effectue dans les chloroplastes, directement au site de production des radicaux libres. Le cycle Halliwell-Asada est une série de réactions d'oxydoréduction : le super oxyde dismutase (SOD) transforme l'ion super oxyde $O_2^{\cdot-}$ en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), molécule moins toxique pour la cellule. Par la suite, l'ascorbate peroxydase pourra décomposer le H_2O_2 en eau et en oxygène. L'ascorbate oxydé sera régénéré par une série de réactions utilisant le glutathion et NADPH (Davey *et al.*, 2000)

7 : Les conséquences biologiques du stress oxydant

Les ROS deviennent néfastes et toxiques pour l'organisme à des doses excessives. Cette surproduction au-delà des capacités antioxydants des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement. Ces ROS attaquent principalement les lipides membranaires, mais aussi les protéines et les acides nucléiques.

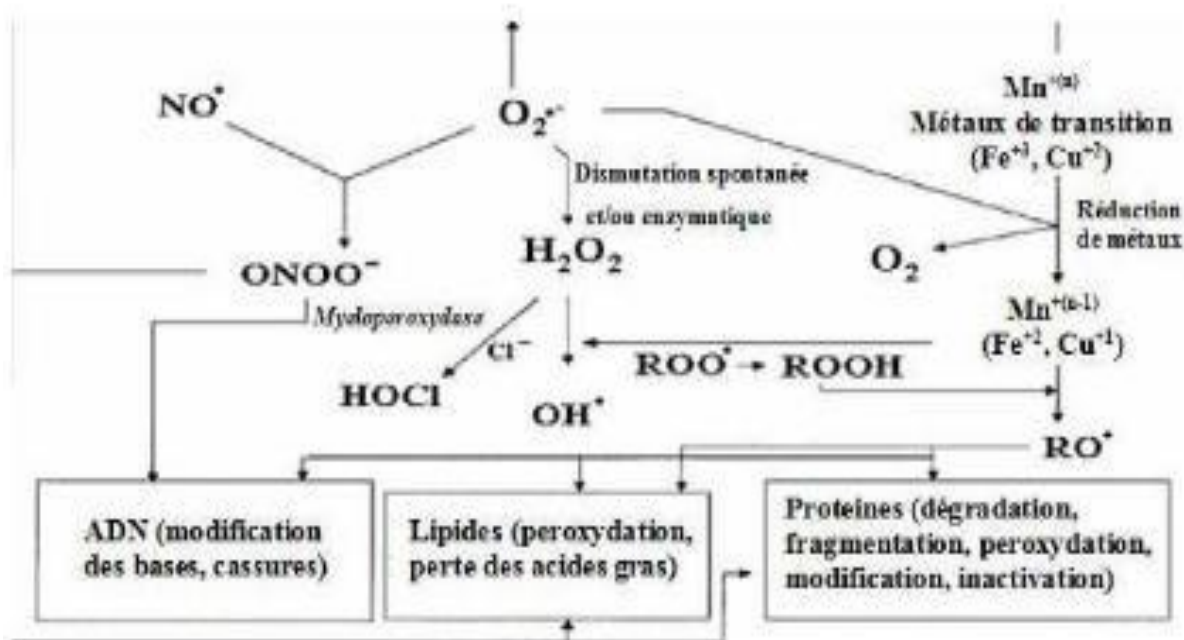


Figure08 : Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les EOR (Tenhunen R, *et al.*, 1968)

Partie II :

Matériels et Méthodes

Notre travail a été effectué au niveau des laboratoires pédagogiques de la faculté université Laarbi Tébessi, Tébessa.

1. Matériel biologique

Le matériel biologique utilisé dans notre travail est un micro-organisme unicellulaire d'eau douce : *Paramecium sp*

2. Matériel chimique

L'antipsychotique utilisé dans notre étude est un type de médicament appelé chlorpromazine (C₁₇H₁₉ClN₂S)

3. Mode de traitement :

Les neuroleptiques ont été testés sur des aliquotes de 40ml de la culture, avec les concentrations : 0,1, 0,2, 0,3 µg/ml et (les tests ont été répétés trois fois).

4. Méthodes

1.1. Culture des paramécies

La culture des paramécies a été effectuée selon la méthode de **(Beaumont et Cassier, 1998)**.

Nous avons effectué une culture mixte dont la technique est la suivante :

- Faire macérer ou infuser du foin dans un récipient contenant 1 litre d'eau de pluie.
- Abandonner l'infusion dans un lieu tiède (15 à 20°C), sombre et bien aéré.
- Filtrer, quelques jours plus tard apparaissent les premiers flagellés, ces organismes se nourrissent aux dépens du voile bactérien.

Nous avons procédé à la purification de la culture selon la méthode de Wichterman 1953, en suivant les étapes ci-dessous :

• Préparation du milieu de repiquage :

- Faire sécher des feuilles de laitue dans un four.
- Broyer les feuilles séchées à l'aide d'un mortier jusqu'à l'obtention d'une poudre. Cette poudre peut être conservée indéfiniment dans un récipient hermétiquement clos.
- Rajouter 1,5 g de cette poudre à 1 litre d'eau distillée, et porter à ébullition pendant 5 min.

- Filtrer le liquide chaud et le répartir dans des flacons de 250 ml avant de le passer à l'autoclave.

Laisser reposer au moins une nuit avant l'ensemencement



1 : feuilles de laitue

2 : ébullition pendant 5 min

3 : Filtrer le liquide

4 : Mettre en flacons

Puis stériliser

Figure 09 : Préparation du milieu de repiquage

- **L'ensemencement** : il se fait au fur et à mesure des besoins, le milieu est dilué (2 parts de milieu de culture mère pour une part d'eau distillée). L'adjonction de CO_3Ca en excès permet de maintenir le pH autour de 7,2 (**Beaumont et Cassier, 1998**)

Paramètres mesurés

A. Tests de cytotoxicité

A.1. Cinétique de croissance cellulaire

La cinétique de croissance des paramécies est réalisée par comptage des cellules au microscope optique, à l'aide d'une goutte de Lugol pour immobiliser les protistes ciliés et d'un compteur manuel pour effectuer les comptages cellulaires (Sauvant *et al.*, 1999)

Les cinétiques de croissance sont suivies avec des temps courts et longs pour les témoins et le traitement selon le protocole suivant :

L'observation microscopique est réalisée au microscope optique (OPTICA Axiom 2000) à un grossissement de 40× pendant 1 semaine

Le nombre de paramécies est déterminé en comptant les cellules par goutte de la culture, selon les étapes suivantes :

Déposer une goutte (Creagent + Chlorpromazine + Lugol) sur le mastocyte- Comptage des cellules au microscope optique

Essai : Chlorpromazine

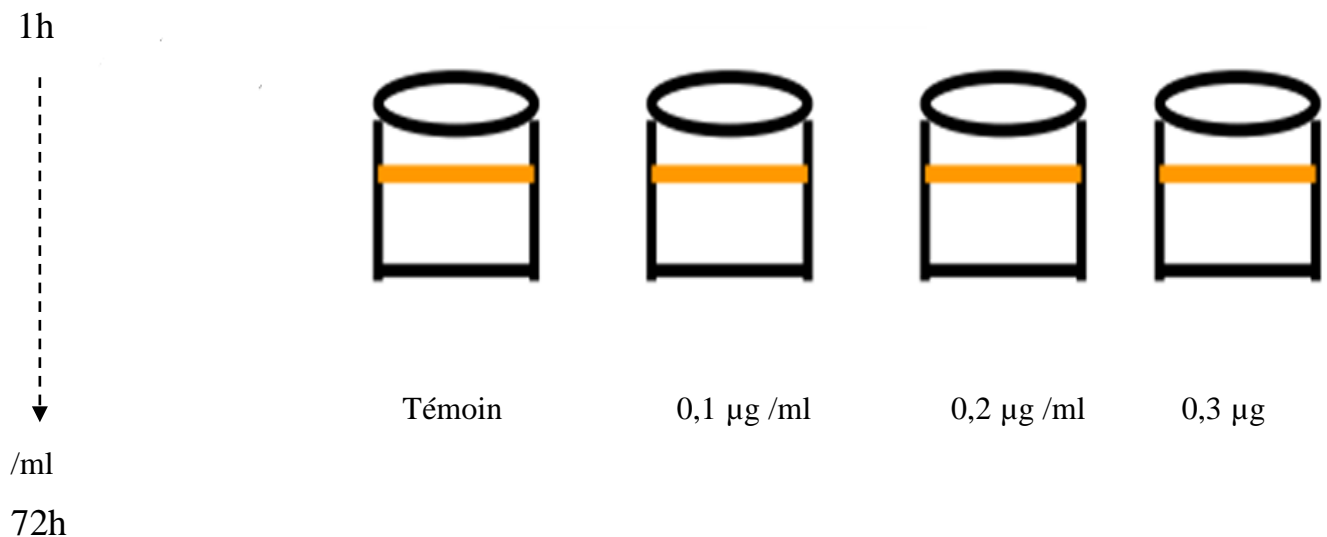


Figure 10 : Traitements de dosage

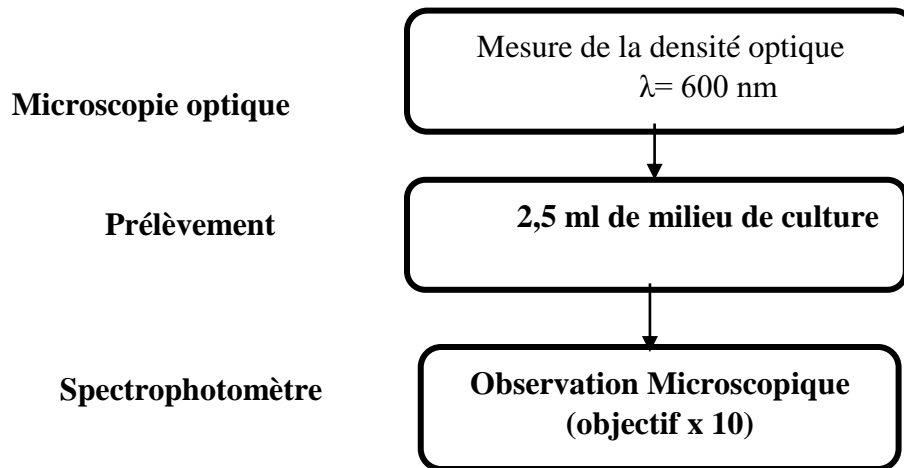


Figure 11 : Protocole d'essai de cytotoxicité chez les paramécies

A.2. Calcul du pourcentage de réponse :

C'est un calcul qui évalue la réponse du protiste vis-à-vis du polluant, il est basé sur l'équation suivante :

$$\text{Pourcentage de réponse} = [(NC - NE) / NC] \times 100$$

Où:

NC : nombre des cellules témoins

NE : nombre final des cellules traitées

Les valeurs positives de pourcentage de réponse indiquent une inhibition de la croissance tandis que les valeurs négatives indiquent une stimulation de la croissance (Wong *et al.*, 1999)

A.3. Détermination du temps de dédoublement cellulaire t_g : Le temps de dédoublement cellulaire est calculé selon la formule suivante (Bougis, 1974) :

$$t_g = \text{Log } 2 / K$$

Où : K_n qui est le coefficient instantané de croissance Nous avons aussi calculé le nombre de division par jour dit Doubling / Day (D/D) et qui équivaut :

Kn /log2.

A.5. Analyse statistique :

Le test statistique réalisé dans cette partie est l'ANOVA, il s'agit de l'analyse de Variance à deux facteurs contrôlés et ce en fonction du temps et des concentrations. L'ANOVA permet d'effectuer des tests de comparaisons multiples afin d'expliquer les différences entre les moyennes.

Paramètre mesurés :

Paramètres Biochimiques :

B.1. Principe de dosage des principaux métabolites :

Le dosage des lipides, protéines et glucides pour les deux traitements ainsi que pour les témoins est réalisé selon le protocole expérimental de (Shibko et al., 1966).

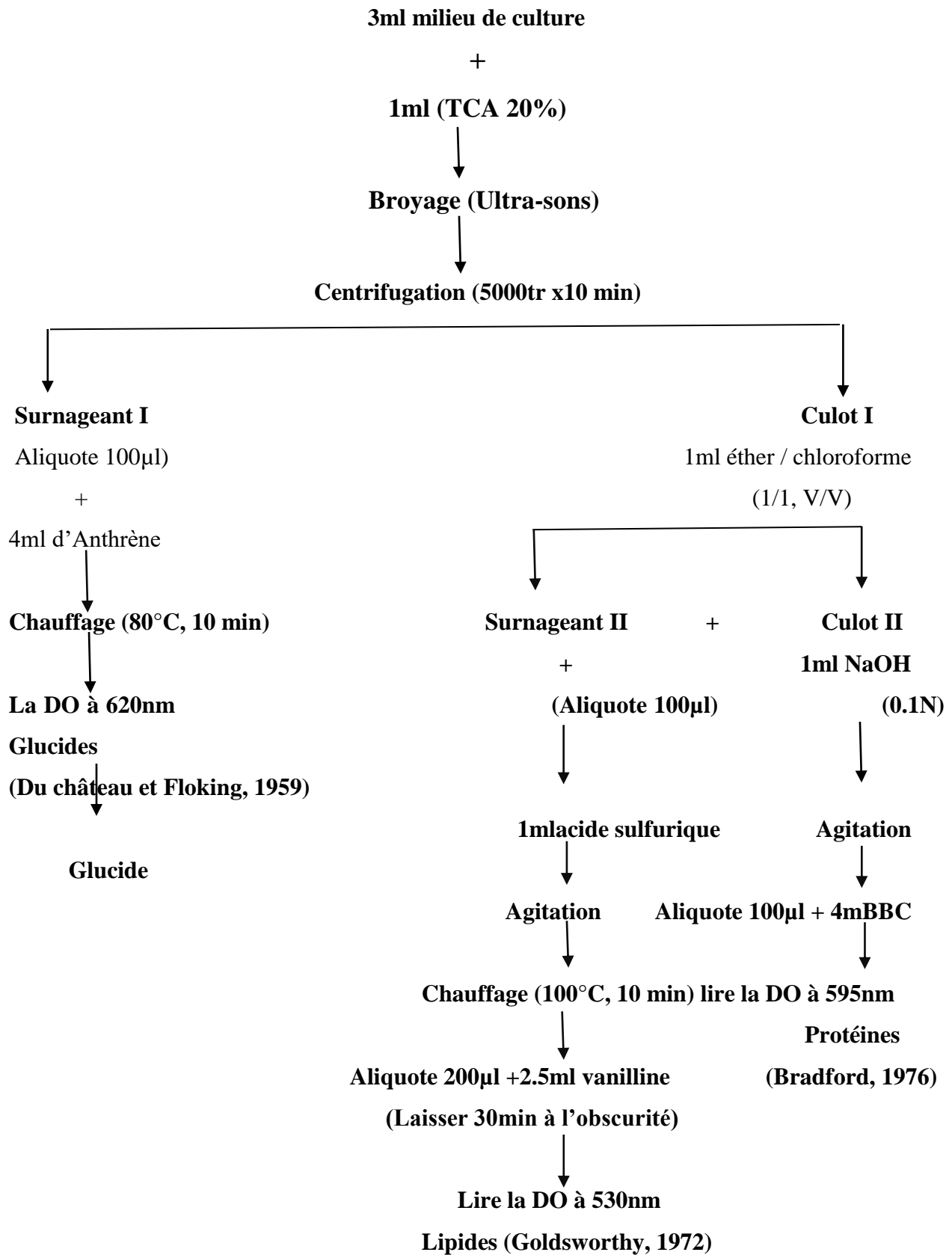


Figure 12 : Protocole de dosage des macromolécules biochimiques (Shibko et al, 1966)

Etude polarographie :

*** Description de l'appareil utilisé**

L'Oxygraphe à électrode d'oxygène est une unité de contrôle connectée à un ordinateur doté d'un logiciel "Oxygraphe" (**Fig. 13**). Il est conçu pour mesurer le taux d'oxygène lors de la respiration ou de la photosynthèse



Figure 13 : Oxygraphe à électrode d'oxygène

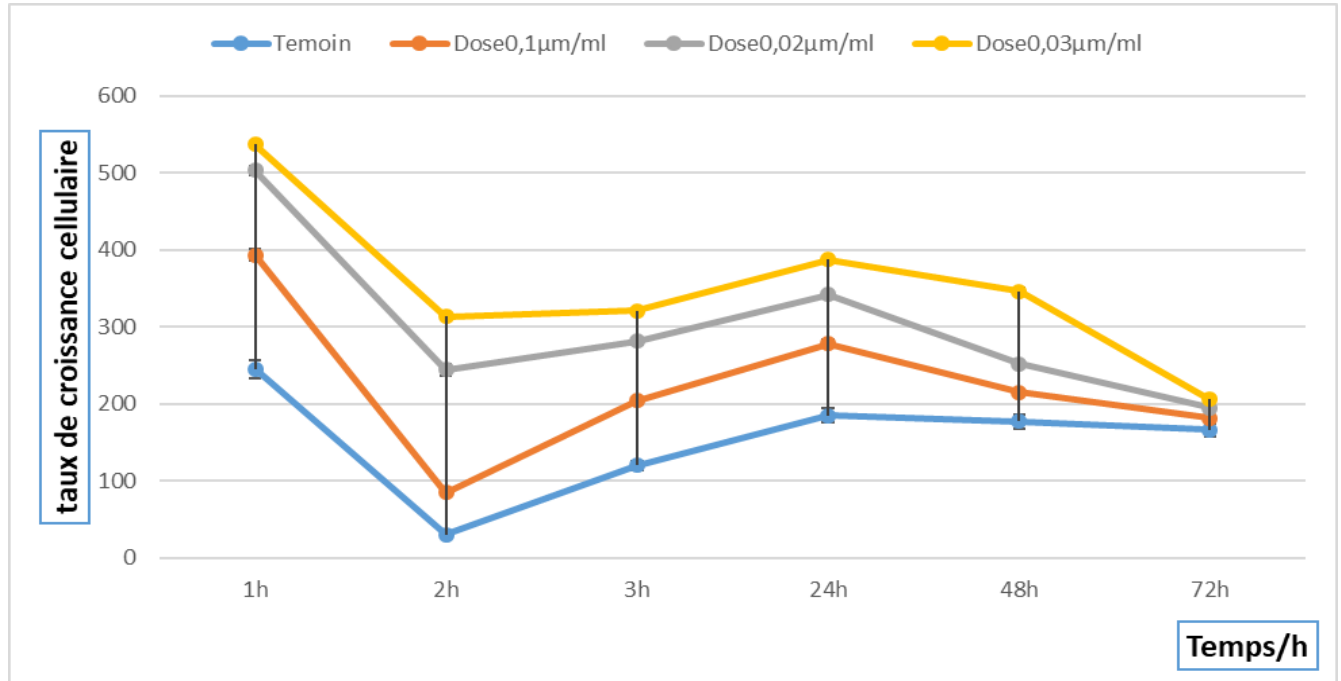
La chambre à oxygène fournit une solution très versatile pour les mesures d'oxygène dissous dans la phase liquide des échantillons (**Fig.13**). Toutefois, en raison de l'assemblage étanche au gaz, la chambre se prête particulièrement bien aux tests de respiration dans les petits volumes d'échantillons, où toute diffusion minute de l'oxygène ambiant peut causer des artefacts de mesure. La chambre à oxygène est construite à partir d'acrylique moulé offrant une visibilité claire, un bon échantillon et un éclairage uniforme. Le contrôle précis de la température de l'échantillon et le disque électrode peut être réalisé en connectant la chemise d'eau à un bain d'eau circulant thermo régulé. L'échantillon est logé dans une cuve de réaction en verre borosilicate qui a un volume d'échantillon variable entre 0,2 et 2,5 ml contrôlé par un ensemble plongeur réglable en gaz. Ce piston central a une précision alésage permettant "additions/soustractions" à partir du mélange réactionnel à l'aide d'une seringue.

Partie 03

Résultants et discussion

1 : Effet de la chlorpromazine sur la croissance

Les courbes de croissances nous permettent d'avoir des données quantitatives et une analyse fiable de l'effet toxique d'une substance donnée. Toutes les mesures sont effectuées pendant la phase exponentielle de croissance.



Fuguer14 : Cinétique de la croissance des paramécies traitées au Chlorpromazine

2 : Détermination du taux de croissance des paramécies

Les valeurs obtenues après calcul du taux de croissance (μ), suite à un traitement de 72h sont regroupées dans le tableau

Chlorpromazine taux de croissance cellulaire (μ), est obtenu à partir de l'équation suivante :

La figure (14) et Tableau représente l'évolution du nombre de cellules en fonction du temps et reflètent ainsi les différences de croissance cellulaire. On le note une fois que Contact de la chlorpromazine avec les cellules et jusqu'à 1 heure de traitement par numération cellulaire Les contrôles et les traitements évoluent de manière similaire Après une heure de traitement à la chlorpromazine, on remarque une différence de Evolution de la courbe de croissance. Cette différence augmente avec le temps Dès 2 heures de traitement (pendant la phase exponentielle de

croissance, on constate une augmentation de On dort de 2h à 24h très modéré La paramécie a été traitée avec les concentrations les plus élevées (0,1-0,2-0,3 μM) par rapport aux témoins.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de (**Rao et al. 2006**) qui ont rapporté l'effet inhibiteur de l'acéphale (organophosphoré) à des doses élevées sur le nombre de génération (n) ainsi que le temps de génération (g) de *Paramecium caudatum*, ainsi que ceux de (**Guelfi et al, 2003**) qui ont mis en évidence un effet stimulant de la multiplication du cadmium sur des champignons filamenteux (*Aspergillus nidulans*), laissant suggérer ainsi un effet carcinogène du xénobiotique. Nos résultats sont en accord avec ceux cités et confirment cet effet des chlorpromazines représente l'évolution du nombre de cellules en fonction du temps.

3 : Effets des chlorpromazines sur la trajectoire des paramécies :

Le suivi de la trajectoire constitue une méthode simple et efficace pour l'évaluation du comportement des paramécies vis-à-vis des xénobiotiques.

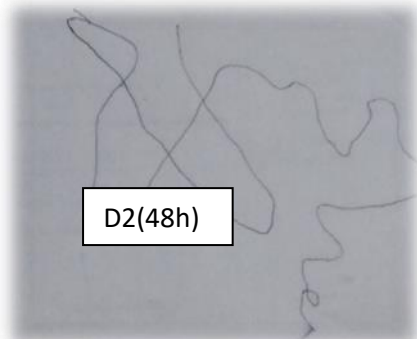
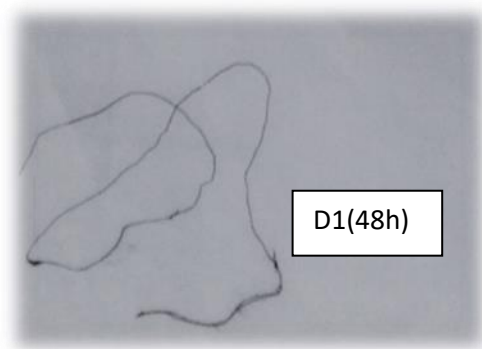
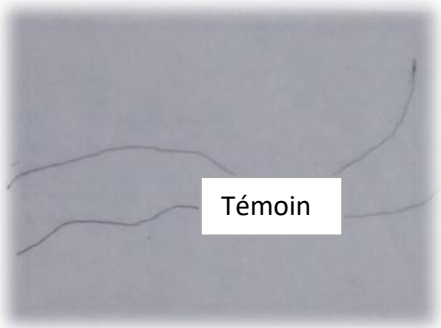
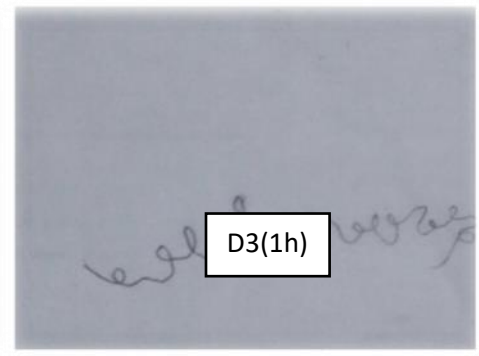
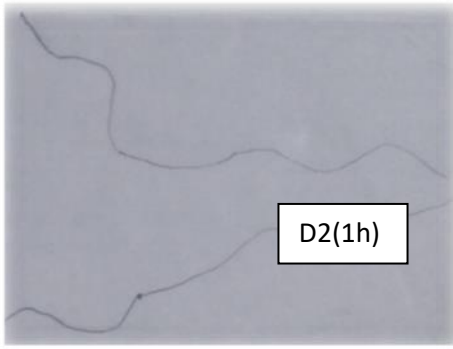
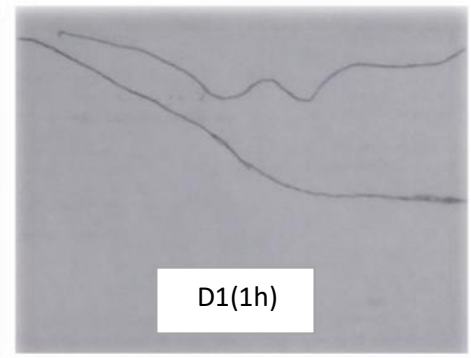
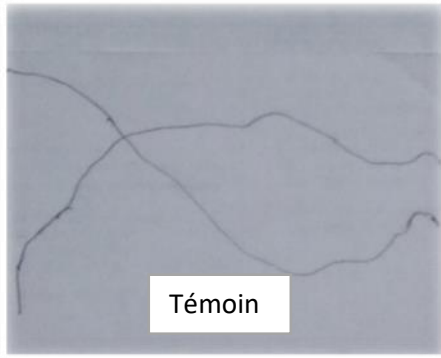


Figure15

:

Trajectoires des paramécies

témoïn et traitées par les chlorpromazines.

Généralement et en absence d'obstacle, la paramécie nage selon une trajectoire linéaire. En cas d'obstacle la paramécie change rapidement de direction ou revient très vite en arrière. Donc on peut dire que tout changement de direction dans le mouvement indique une toxicité chez les paramécies ou un obstacle.

Lors de leur déplacement, les paramécies suivent, le plus souvent, des itinéraires directs. Le changement brutal des trajectoires et les troubles de déplacement indiquent un état comportemental anormal

En parallèle, l'observation microscopique montre qu'en fonction du temps et des doses que la mobilité et les mouvements cellulaires sont perturbés. Ces perturbations des mouvements se manifestent par un changement brutal de la direction suivi d'une nage en zigzag ou retours en arrière particulièrement avec les fortes doses des chlorpromazines

Ces résultats viennent appuyer ceux de (**Rouabhi et al. 2006**) qui ont rapporté l'effet du Diflubenzuron et du Flucyclohexuron sur la forme et la trajectoire des paramécies.

Eckert et Randall, 1999 ont signalé qu'un contact sur l'extrémité postérieure d'un spécimen isolé le conduit à nager plus rapidement vers l'avant ; un contact sur son extrémité antérieure l'amène à changer la direction. Le changement de direction survient lorsque le sens des battements des cils s'inverse.

C'est connu que la paramécie avance en tournant autour de son axe longitudinal, selon un mouvement hélicoïdal (**Bernal et Ruvalcaba, 1996**). Tant dis que Cudmore et al 1977 ont signalé qu'elles peuvent changer brusquement de direction et faire marche arrière.

Les études sur le comportement chez la paramécie sont renforcées par la génétique comportementale décrite par (**Plomin et al. 1998**). Selon ces auteurs,

Les études sur le comportement chez la paramécie sont renforcées par la génétique comportementale décrite par Plomin et al. (1998). Selon ces auteurs, la paramécie a au moins 20 gènes participant au comportement d'évitement. Certains mutants appelés « Pions » ne savent pas nager à reculons (par analogie avec les pions du jeu d'échec qui ne peuvent pas reculer). Certains d'autres appelés les « paranoïaques » en raison de leur déplacement à reculons prolongés, ainsi que les « paresseux » dont les déplacements sont très limités (**Azouz, 2012**).

4 : Effet des chlorpromazines sur la taille des paramécies :

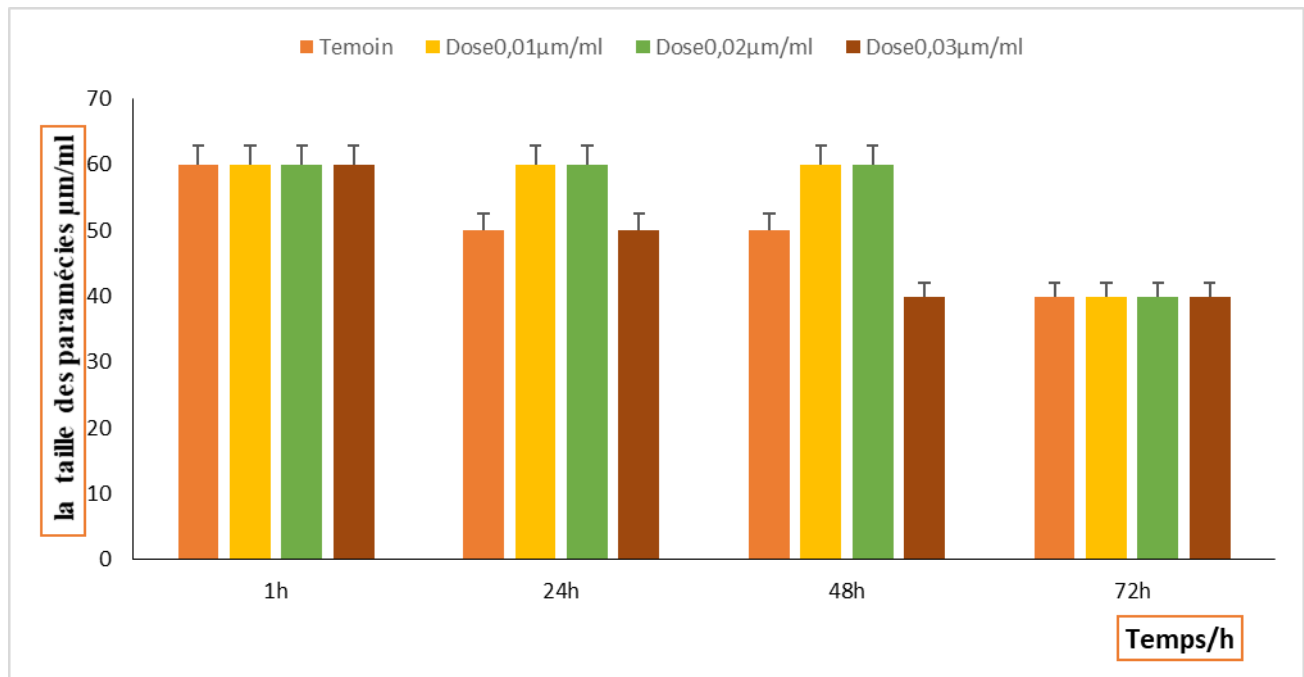


Figure16 : Effet des chlorpromazines sur la taille des paramécies en fonction du temps

Selon **la figure 16** on constate que la taille des paramécies témoins après 1h est de l'ordre de 0.6 μM cependant la plus forte dose a provoqué une diminution de la taille ainsi qu'après 48 h. tant dis qu'on remarque une augmentation après 24h.

Nos résultats obtenus sont en accord avec les travaux de (**Z Azouz ,2012**) qui a signalé qu'au moment de la conjugaison, la bouche devient complètement fermée. Par conséquent, les organismes ne se nourrissent pas pendant la conjugaison et pour cette raison, la taille des cellules devient plus réduite. Pendant ce temps, le contenu intérieur subit une réorganisation radicale. Selon (**Hertwig, 1889**), des nouvelles bouches sont formées cependant, les vacuoles contractiles continuent à fonctionner normalement pendant la conjugaison (**Wichterman, 1953**).

5 : Effet des chlorpromazines sur la vitesse de déplacement des paramécies :

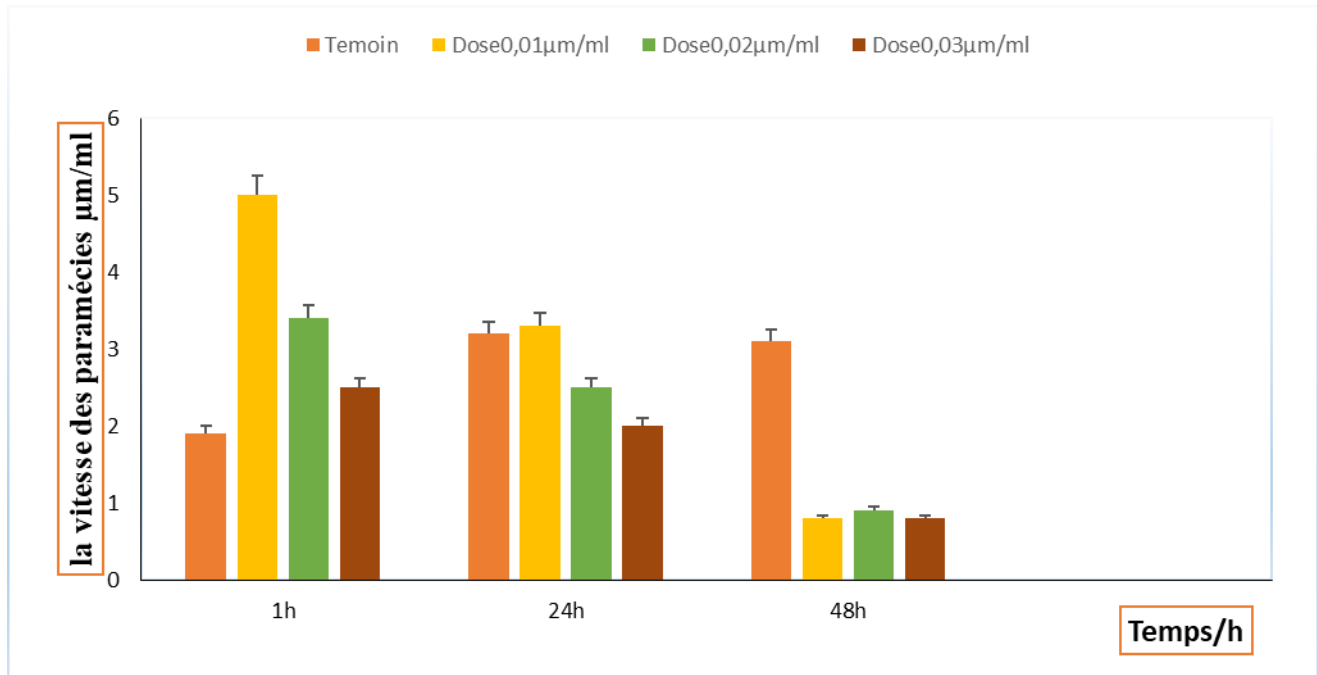


Figure 17 : Effet de chlorpromazine sur la vitesse de déplacement des paramécies en fonction du temps.

Les paramécies se déplacent d'une manière active et rapide. Dans un état d'excitation physique ou chimique, les mouvements deviennent plus rapides et véloces. Par contre, Dans un état de vieillesse ou de stress, le rythme des mouvements diminue.

6 : Effet des chlorpromazines sur le taux de protéine totale

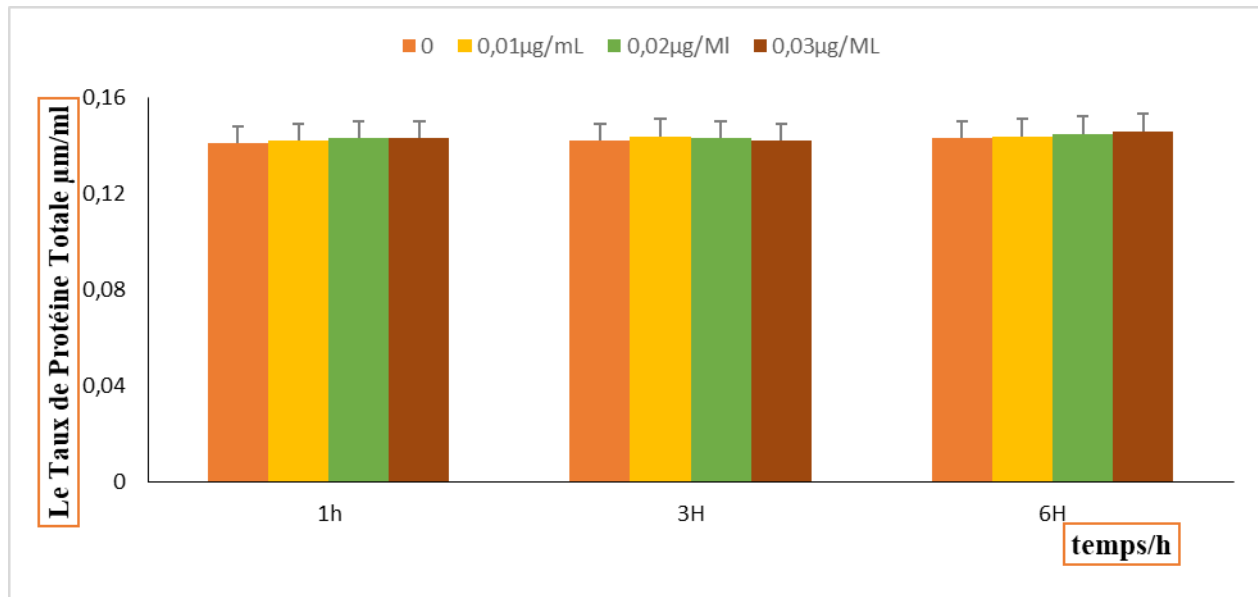


Figure18 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de protéine totale chez les paramécies.

Le taux de protéines totales chez les paramécies témoin et traitées sont représentées dans la figure (18). Nous constatons que chez les traités après 1h et 6h, le taux de protéines totales augmente de manière non considérable avec une dose dépendante et non significative ($p \geq 0.001$) par rapport aux témoins. En effet ce taux passe de 0.143 µg/ml chez les cellules témoins à 0.146 µg/ml pour la dose de 0,3µM après 48h de traitement.

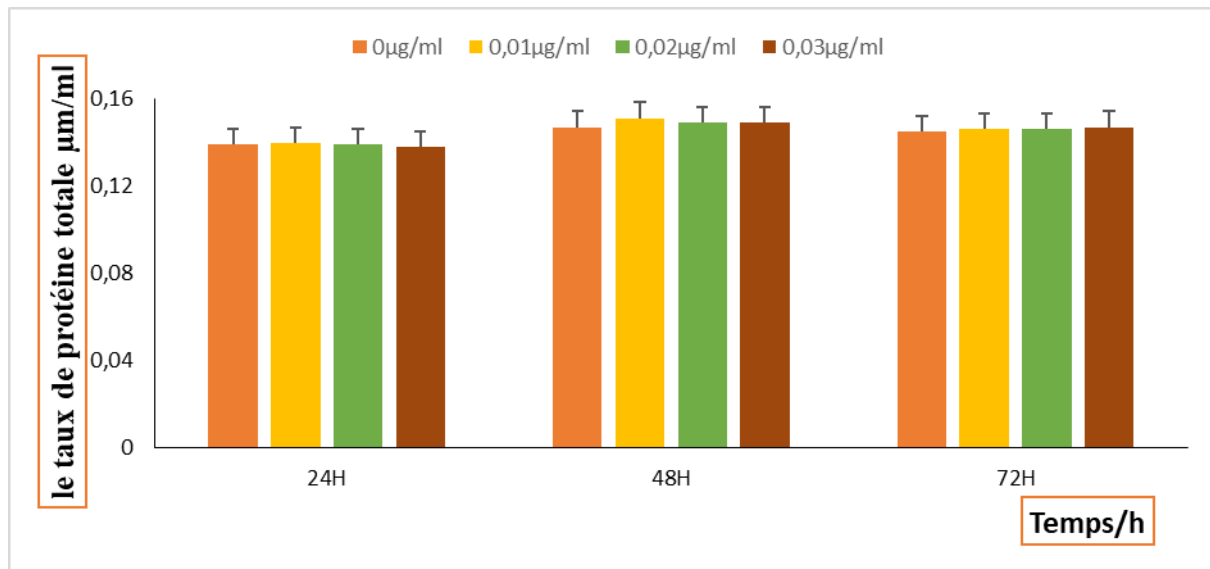


Figure 19 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de protéine totale chez les paramécies.

Selon la figure (19) Nous constatons que chez les traités après 24h et 72h, le taux de protéines totales augmente de manière non considérable avec une dose dépendante et non significative ($p \leq 0.001$) par rapport aux témoins. En effet ce taux passe de 0.145 µg/ml chez les cellules témoins à 0.147 µg/ml pour la dose de 0,3 µM après 48h de traitement. En effet après 24 heure de traitement ce taux passe de 0.026 µg/ml chez les cellules témoins à 0.033 µg/ml pour les cellules traitées avec la dose la plus élevée 0.7 µl/ml.

Partant du principe que tout type de stress chimique peut provoquer une libération de radicaux libres dans l'organisme (Au rousseau, 2002). Soumis à un stress exogène, les microorganismes ont la capacité de développer toute une batterie de réponses capables déclencher un processus de détoxification, vis-à-vis des xénobiotiques afin de lutter, et/ou de s'acclimater face au stress chimique (Perez-Rama, 2001).

Donc une altération des composants cellulaires intervient lorsque l'intensité de ces phénomènes augmente anormalement. Tous les composants cellulaires peuvent être touchés : lipides, protéines, et donc les membranes dans leur ensemble (Haliwell et Chirico, 1993).

De ce fait notre augmentation du taux protéique peut être expliquée par une induction de synthèse d'enzymes de détoxification et de métabolisation. Cette induction a été signalée par Massaya et al. (2002) qui ont trouvé une augmentation significative du taux des protéines totales

sous l'effet d'un stress chimique chez des modèles biologiques différents (têtards, protistes ciliés et lapin).

Les protistes sont capables de synthétiser une multitude de protéines et d'enzymes spécifiques à la détoxification leur permettant de maintenir à un niveau suffisamment bas les concentrations intracellulaires de xénobiotique. De nombreuses études confirment le rôle des protéines du stress chez les microorganismes (Massaya *et al.*,2002., Redouane, 2004).

7 : Effet des chlorpromazines sur Glucide des paramécies

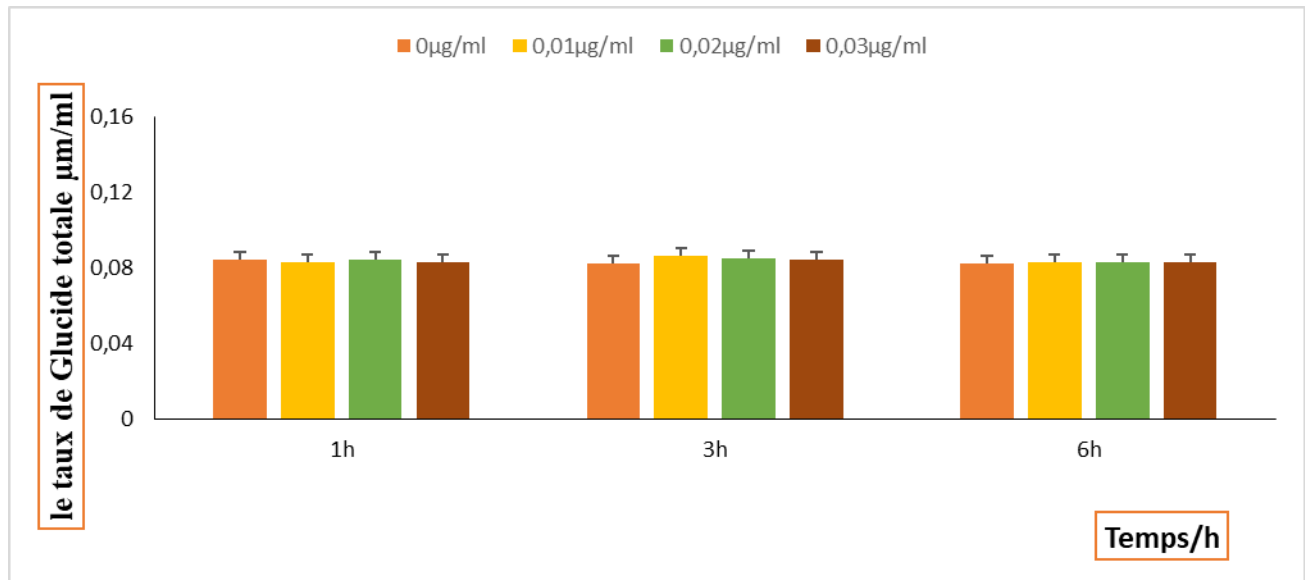


Figure20 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Glucide totale chez les paramécies.

La figure (20) Englobe les résultats obtenus quant aux variations du taux des glucides totaux des paramécies traitées par les différentes concentrations du chlorpromazine après 1h et 6h D'exposition. Le taux de glucide totales augmente de manière non considérable avec une dose indépendante et non significative ($p \leq 0.001$) (3h). Est quasi stable pour les différentes doses (après 6h) par rapport aux témoins

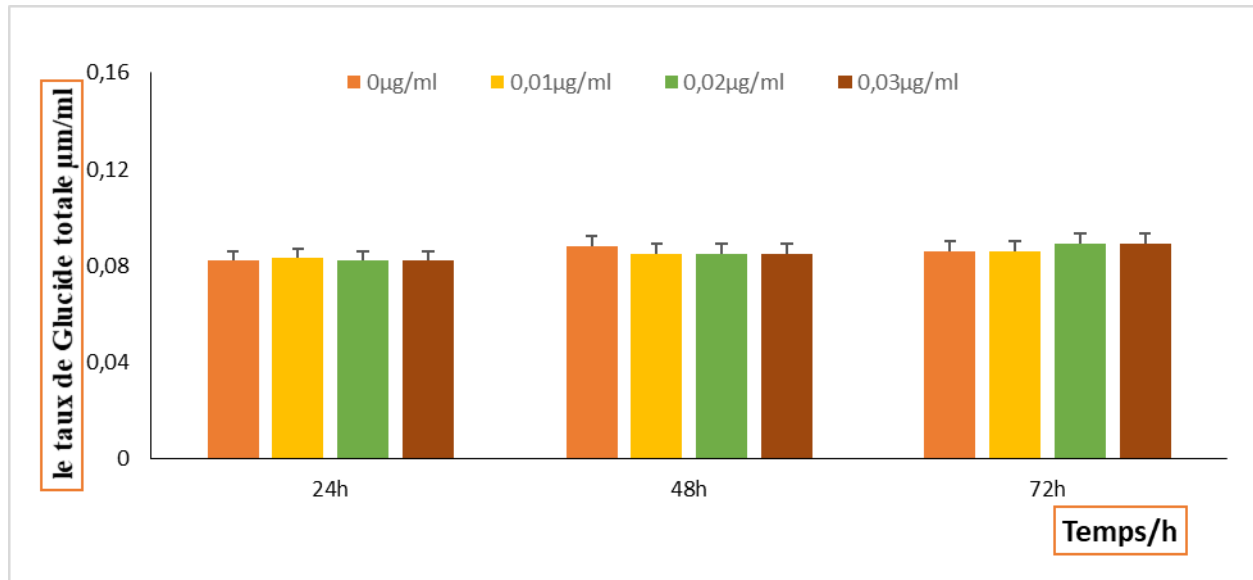


Figure21 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Glucide totale chez les paramécies.

Figure (21) représente les résultats obtenus du taux des glucides totaux des paramécies traitées par les différentes concentrations du chlorpromazine après 24h et 72h D'exposition le taux de glucide totales représente des fluctuations non significative ($p \leq 0.001$) par rapport aux témoins.

Haliwell et Chirico, 1993 ont signalé une altération des composants cellulaires intervient lorsque l'intensité de ces phénomènes augmente anormalement. Tous les composants cellulaires peuvent être touchés : lipides, protéines, et donc les membranes dans leur ensemble

8 : Effet des chlorpromazines sur Lipide des paramécies

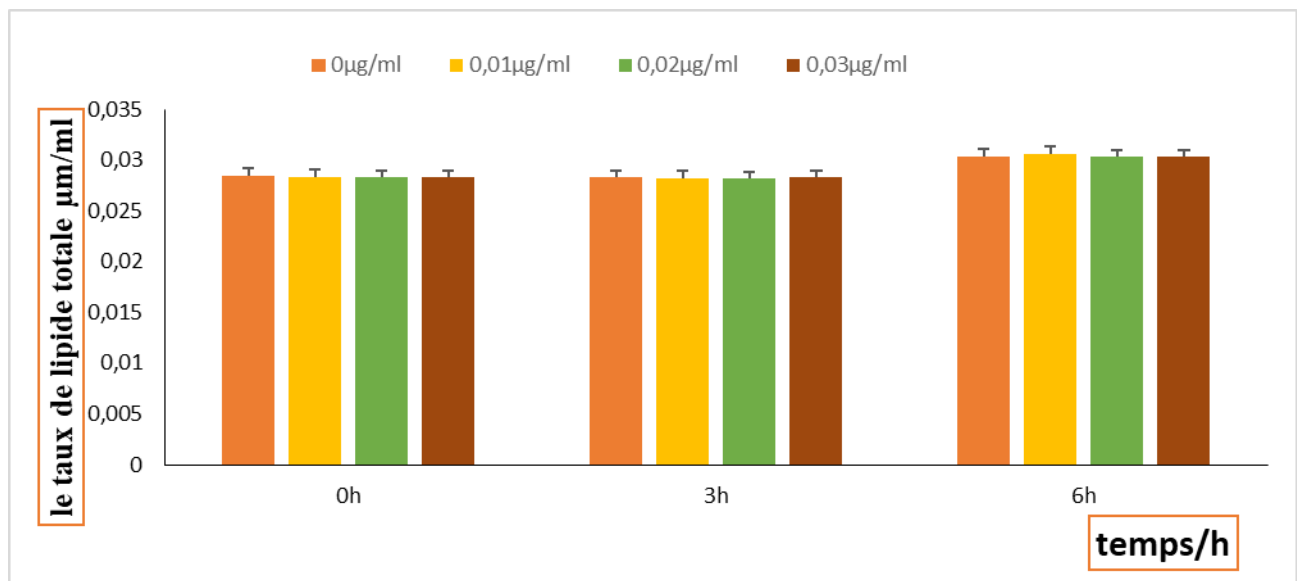


Figure22 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de lipide totale chez les paramécies.

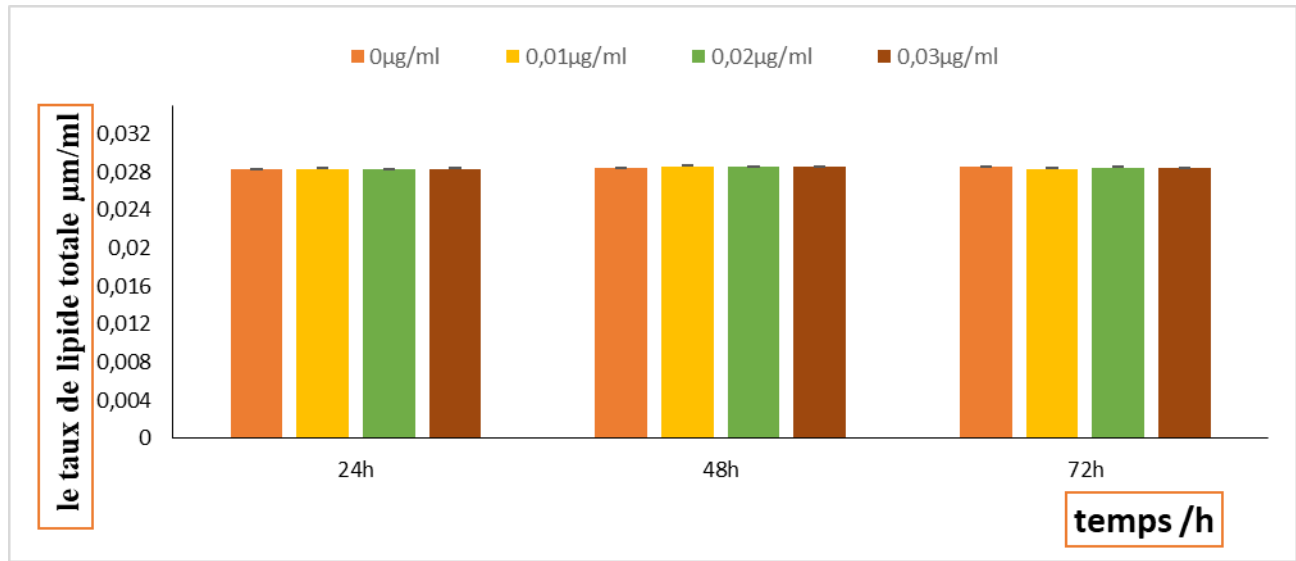


Figure23 : Effet de la chlorpromazine sur le taux des lipides totaux chez les paramécies.

Les taux des lipides en fonction du temps et en présence de doses croissantes du neuroleptique étudié sont similaires et non significatives ($p \leq 0.05$) en comparaison avec le témoin tout au long du traitement. (**Figure22,23**).

Chez les cellules Eucaryotes la membrane plasmique est constituée par un assemblage de lipides et de protéines maintenues par des interactions non covalentes. Des chaînes polysaccharidiques sont liées de manière covalente à la plupart des protéines exposées à la surface de la cellule et à certaines des molécules lipidiques de la monocouche lipidique externe (**Alberts et al., 1986**).

L'évolution du taux de lipides suggère une altération de la membrane cellulaire sachant que cette dernière est composée de 50% de lipides (phospholipides) et que nos HEs agissent sur les protistes dès la mise en contact. Ce résultat a été confirmé par celui de (**Grara, 2011**) qui a rapporté la diminution du taux de lipide en fonction des concentrations croissantes de cadmium. Selon Au rousseau (2002), les radicaux oxygénés libres sont toxiques via la dégradation des lipides dont la β oxydation, comme le suggèrent les travaux de (**Padjama et Rao, 1994**) qui ont mis en évidence une diminution des taux de lipides dans les tissus de *Bellamyia dissimilis* exposés à des pesticides.

9 : Effet des chlorpromazines sur DO des paramécies

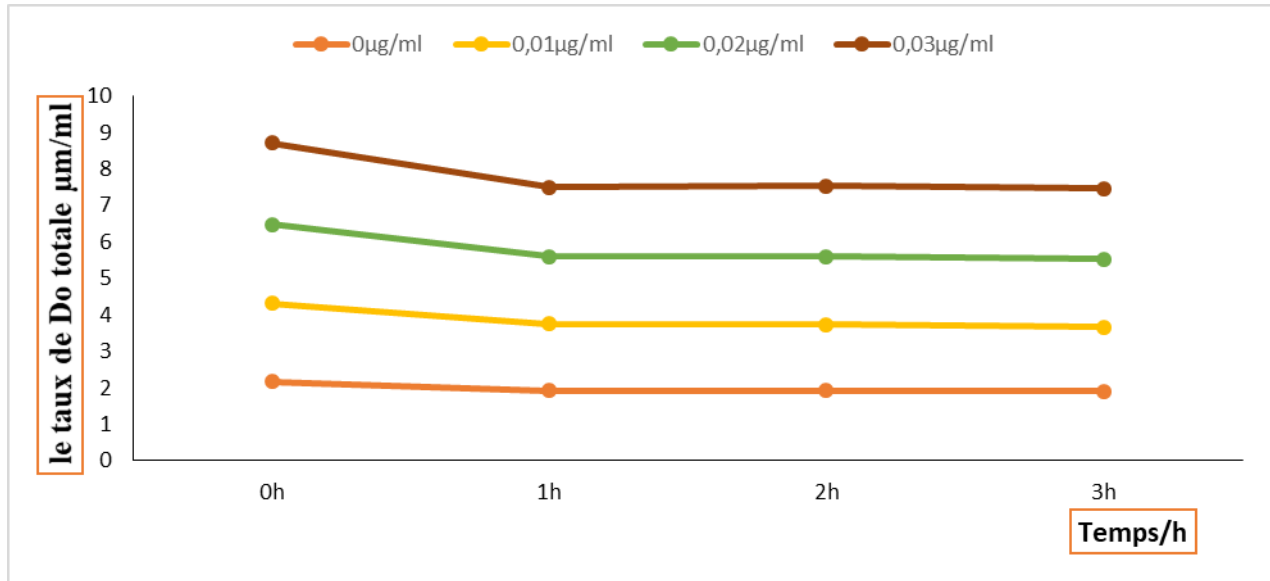


Figure24 : Effet de la chlorpromazine sur le taux de Do totale chez les paramécies.

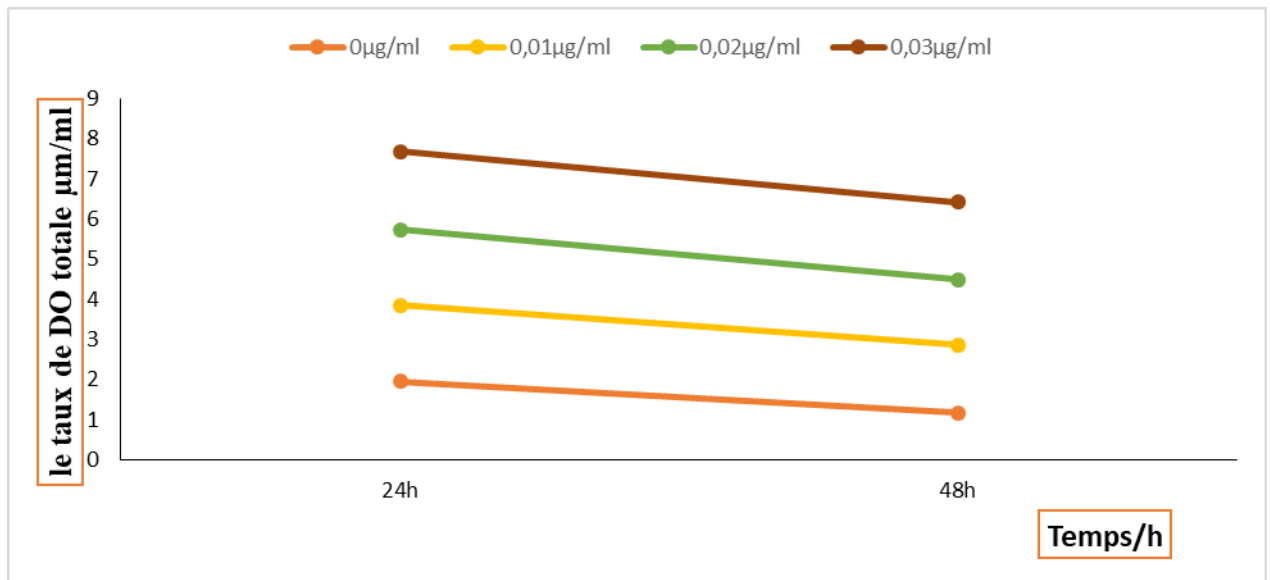


Figure 25 : illustre l'effet de la chlorpromazine sur le taux de DO totale chez les paramécies.

Ainsi, nous constatons que pour les témoins, la croissance semble diminuer progressivement jusqu'à 72 h où la DO est de nm pour atteindre à la fin du traitement 0.180nm. Cependant, pour les traitées à toutes les concentrations, la croissance semble être affectée et ce dès la mise en contact avec le xénobiotique. En effet, si la DO chez les témoins est de 2,17µg/ml nm au temps T0, chez les traitées, elle affiche respectivement 1,80 jusqu'à 0.20nm et ce pour

toutes les concentrations testées (0,1, 0,2 0,3 μ g/ml). A partir de 24h, nous constatons une diminution progressive de la DO qui sera plus prononcée et très hautement significative ($p < 0.001$)

10 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire

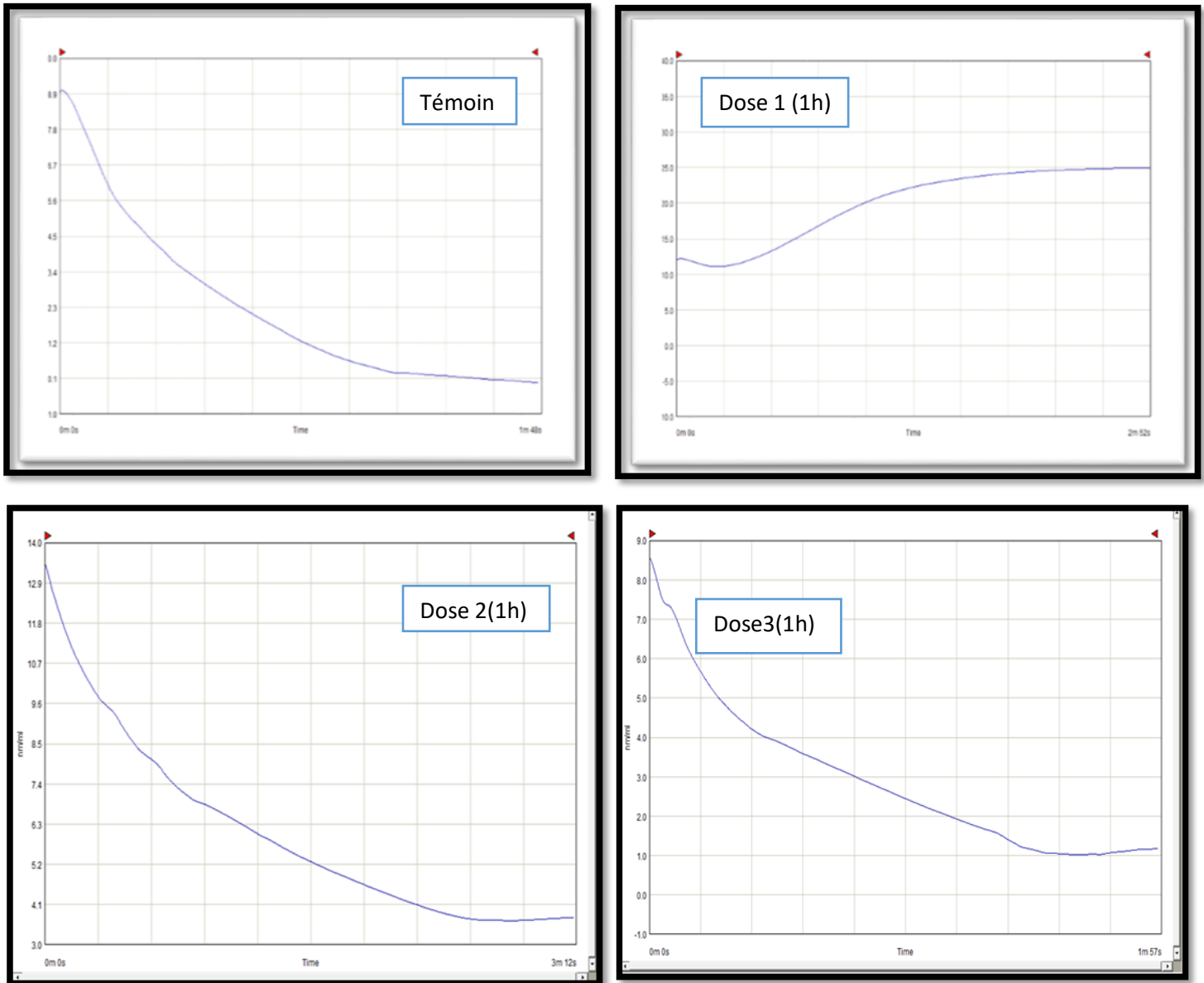


Figure26 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire (1h)

Figure (26) montre que la densité des paramécies témoin après 1h de traitement est plus élevée que celle obtenue avec les différentes doses étudiées Ceci est dû à une multiplication des microorganismes en parallèle on constate que le traitement au plus faibles concentrations provoque une diminution puis une augmentation remarquable de l'activité respiratoire, celle-ci est d'environ 2 fois plus. Cette stimulation de l'activité respiratoire observée chez les paramécies traitées serait peut-être due à l'induction d'une voie alternative (**Olaya et al., 1998**), permettant aux paramécies de croître à des doses élevées de xénobiotique

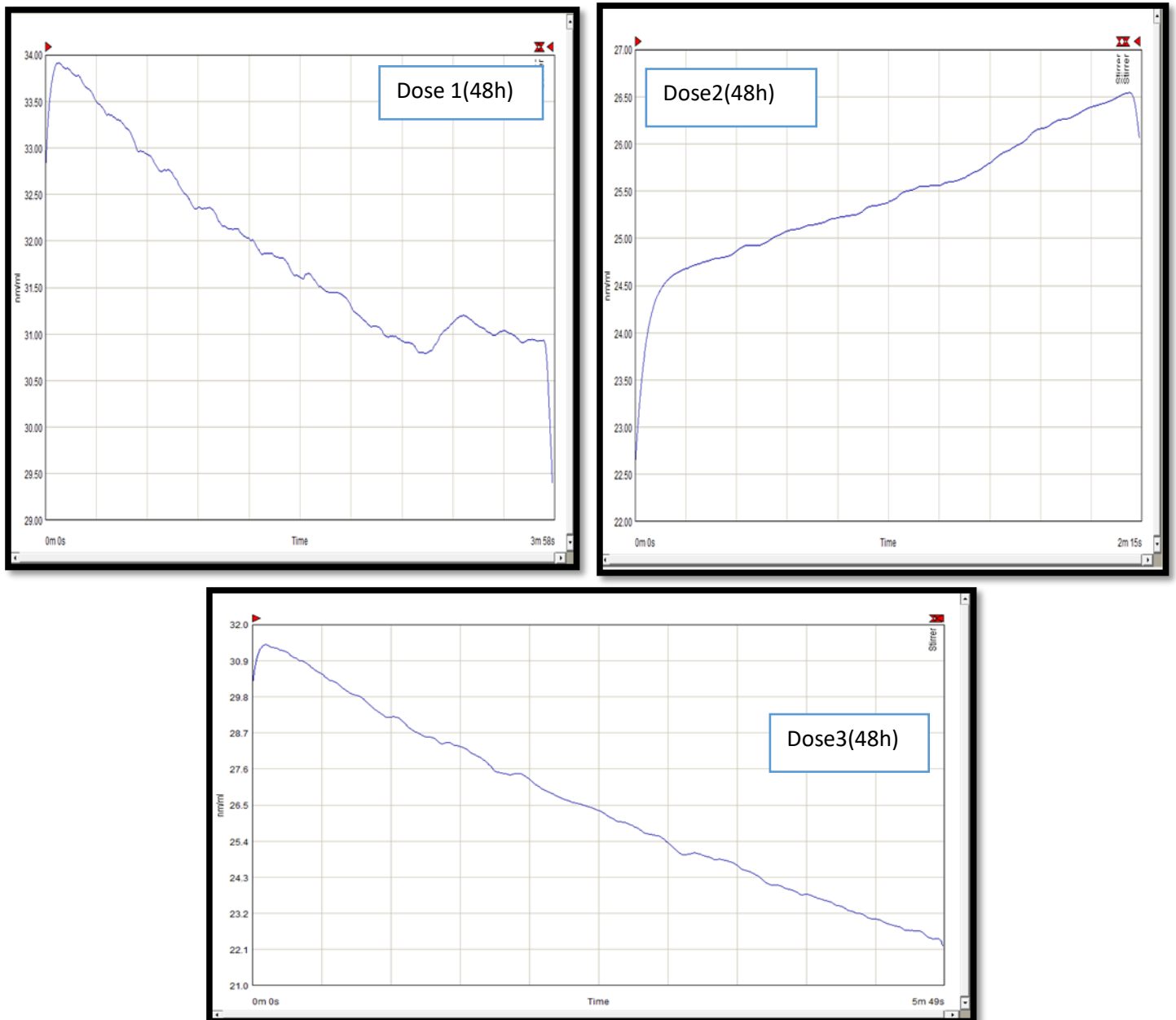


Figure27 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire(48h)

Figure (27) montre que la densité des paramécies témoin après 48h de traitement est plus élevée que celle obtenue avec les différentes doses étudiées en réalité les perturbations et /ou l'inhibition de la consommation d'O₂ est un signe avant-coureur d'un stress ; les plus importantes variations sont notées après traitement avec la dose d2 ou en remarque une augmentation du taux d'o₂. Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les cellules traitées ont tendance à s'adapter aux concentrations utilisées, ce qui donne des activités respiratoires des paramécies traitées beaucoup plus proches de celles des cellules témoins.

La perturbation de l'activité respiratoire obtenue montre que de faibles concentrations de chlorpromazine génèrent un stress oxydatif qui provoque la libération de ROS, connus pour perturber le métabolisme respiratoire (**Kiss et al 2003 ; Kuciel et Mazurkiewicz, 2004**).

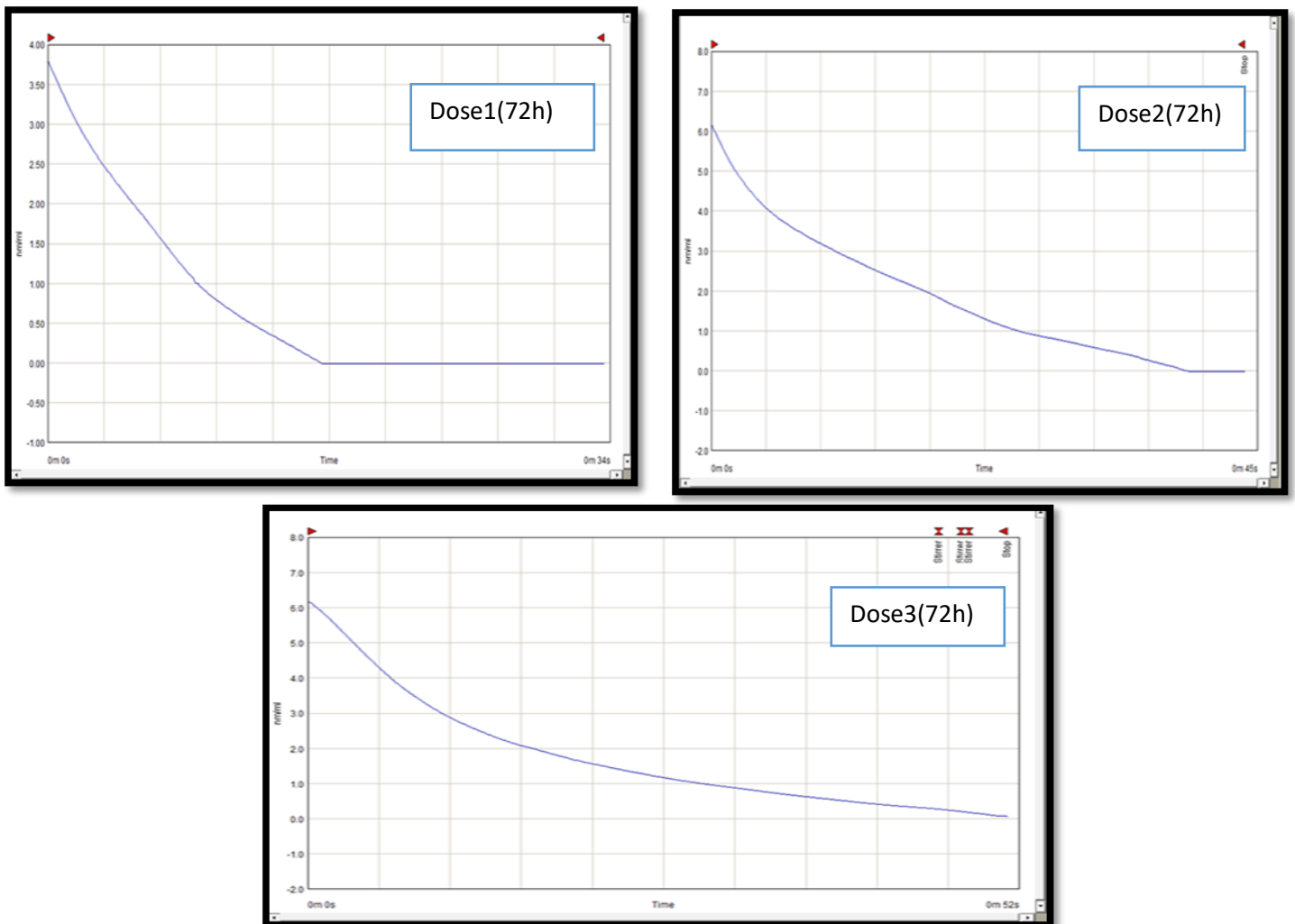


Figure 28 : Effet de chlorpromazine sur le métabolisme respiratoire (72h)

Figure (28) montre les effets DE chlorpromazine sur la respiration de *Paramecia* sp. Après 72 heures, on observe une forte réduction de l'activité respiratoire des cellules étroitement lié à la diminution importante du nombre de paramécies, d'où une forte libération de ROS capable d'interférer avec les composantes de la chaîne respiratoire provoquant ainsi un dysfonctionnement de celle-ci voir son arrêt total aboutissant aux premières phases de l'apoptose. **(Benyahia et al, 2004).**

Conclusion générale

Aujourd'hui l'impact des résidus de médicaments ou de leurs métabolites sur l'organisme est mal connu. Ce travail consiste à la mise en évidence de la toxicité potentielle de médicament chlorpromazine, sur un modèle biologique unicellulaire d'eau douce

La paramécie est un modèle cellulaire idéal pour les études en toxicologie cellulaire vue son organisation cellulaire particulière, son comportement et sa culture simple et facile au laboratoire. En perspectives, chaque résultat obtenu dans ce travail constitue une ébauche à part entière.

Dans la première partie nous avons mis en évidence un effet toxique de la chlorpromazine à l'échelle cellulaire à travers l'inhibition de la croissance des paramécies. D'un autre côté, cet effet sur la croissance cellulaire est accompagné par des perturbations morphologiques (tailles).

La seconde partie de notre travail s'est articulée autour d'une étude biochimique et polarographique effectuée sur les paramécies en présence de chlorpromazine

Il en ressort : une forte perturbation des différents métabolites cellulaires dont les protéines, les glucides et les lipides, augmentation remarquable de l'activité respiratoire pour les plus fortes doses de neuroleptique

Références

A

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K. et Watson J (1986) Biologie moléculaire de la cellule. Edition Flammarion, pp: 256-286. <http://biblio.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2015/02/SBARTAI-Ibtissem.pdf>.

Alton O., Pabuccuoglu A., Altan A., Konyalioglu S., Bayraktar H., (2003) Effect of heat stress on oxidative stress, lipid peroxidation and some stress parameters in broilers. British Poultry Science. vol. 44 : 545-550

Aqal nawaz khan., (2005) « Prévalence et caractéristiques De l'association de neuroleptiques Chez une cohorte de patients psychotiques », Thèse du doctorat, Université de geneve <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/2075/1/m%C3%A9moire.pdf>.

Au rousseau B. (2002) Les radicaux libres dans l'organisme des animaux : Conséquence sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. INRA Prod. Anim, 15(1), 67-82. <http://dspace.univ-jijel.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2177/M-Pha.09-16.PDF>

Azzouz Z. (2012) Etude des effets toxiques d'un fongicide (Amistar Xtra) et d'un herbicide (Glyphosate) sur la biologie et le comportement de *Paramecium tetraurelia*, Université Badji Mokhtar Annaba, Algérie, 159 p <https://dspace.univ-bba.dz/bitstream/handle/123456789/304/M537.pdf>

B

Badenhorst PW, Amory AM, Hockett BI (1998): Light regulation of native and Escherichia coli glutathione reductase in transgenic tobacco. Journal of Plant Physiology 152(4-5): 502-509. <https://depot-e.uqtr.ca/id/eprint/7988/1/031504496.pdf>.

Bartosz G. (2003) Generation of reactive oxygen species in biological systems. Comments on Toxicology; 9: 5-21

<http://dspace.univsetif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/1322/1/Thesis.PDF>

Bradford M.M.; (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding, Analytical Biochemistry, 72 (1-2): 248-254

Beaumont et Cassier ; (1998) Travaux Pratiques de Biologie Animale, Zoologie, Embryologie, Histologie, 3ème édition DUNOD, p p :123-143.

<https://dspace.univ-bba.dz/bitstream/handle/123456789/304/M537.pdf>

Bengueddach, (2016) Représentation schématique de l'organisation générale des principaux organites de la paramécie. <https://www.theses.fr/2016SACLS556.pdf>.

Bennett J. and Cubbage J.; (1992) Evaluation of Bioassay Organisms for Freshwater Sediment Toxicity Testing. Washington Dept. Of Ecology, Olympia, WA. 29pp. <https://clu-in.org/download/contaminantfocus/sediments/guidance-assessment-freshwater-epaVolumeI.pdf>

Benyahia S., Benayache S., Benayache F., Quintana J., Lopez M., Leon F., Hernandez J.C., Estévez F. and Bermejo J., (2004) Isolation from Eucalyptus occidentalis and identification of a new Kaempferol derivative that induces apoptosis in human myeloid leukemia cells. Journal of Natural Products, Vol, 67, Nbr 4 <http://biblio.univ-annaba.dz > SBARTAI- Ibtissem>

Bonnefont-Rousselot D., (2014) Obésité et stress oxydant. Obésité. vol. 9(1): 8-13. 29.

Bothwell T.H., 2000 Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. vol. 72(1): 257S-64S

C

Cai H, Harrison D. (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Re; 87(10): 840-844. <http://thesis.univ-biskra.dz>

Chapman P.M.; (2001) Utility and relevance of aquatic oligochaetes in ecological risk assessment. Hydrobiologia 463, 149–169.

Chu et al. (2010) CHU W.L., Lim Y.W., RADHAKRISHNAN A.K., LIM P.E., 2010- Protective effect of aqueous extract from *Spirulina platensis* against cell death induced by free radicals. BMC Complementary and Alternative Medicine.vol. 10(53) <http://www.scielo.org.co > pdf>

Costentin J, Petit M, Dolifus S (1987) Les neuroleptiques. Edition Ellipses; 1987.p :7-9 <http://dspace.univ-tlemcen.dz > bitstream>

Cudmore. L., David & Charles and Newton. A., (1977) The Center of Life, A Natural History of the Cell.

D

Dahdouh.A.,(2020) Maître de conférences « A » [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers produits/fichier_produit_3503.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3503.pdf)

Dahl SG. Pharmakokinetik der neuroleptique. Berlin (1990) Springer; 1990. 266 p.<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732632/document> <https://hal.univ-lorraine.fr>

Davey MW, van Montagu m, INZE D, Sanmartin M, Kanellis A, SmimoftN, Benzie UJ, Strain JJ, Favell D, Fletcher J (2000) Plant L-ascorbic acid: chemistry, function, metabolism, bioavailability and effects of processing. Journal of the science of food and agriculture 80: 825-860 <https://depot-e.uqtr.ca>

Deniker., D. Ginestet., (1975) : « Les effets psychiques des neuroleptique ». Confront Psychiatrie <https://senon.pagesperso-orange.fr>

DIMA L (2009) Pharmacokinetic interactions of new antipsychotics with other psychotropic drugs. Bull Trans Univ Brasov, 2009, 2(51) : 31-38. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732632/document>. <https://www.omicsonline.org>

DJELLOULI F. (2013) Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie <https://fac.umc.edu.dz>

Douaoui.A.,(2017)Pharmaco3an-neuroleptiques2018douaoui.<http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharmaco3an-neuroleptiques2019gharbi.pdf>

Droge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev; 82: 47-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

DUCHATEAU, G., FLORKIN., (1959) For trehalosemie of insects and *its* signification. Arch. Insect. Physiol. Biochem, 67, 306-314. <https://aquadocs.org>

Duguay R (1981) Précis pratique de psychiatrie. Edition Paris : Maloine ; 198 l.p:6-10.

F

Falkum E (1999) The history of the asylum: the history of “the great confinement”? Tidsskr nor Laegeforen, 1999, 119(30) : 4519-23

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Franck N, Fromager F, Thibaut F (2015) Pharmacologie et mode d’action des antipsychotiques. EMC-Psychiatrie 2015,37-860-B-10.

FRANCK.N., F. THIBAUT (2015), « Pharmacologie et mode d’action des antipsychotiques », Psychiatrie

J

Jufe GS (2011) [Evolution of antipsychotics and their use in the treatment of schizophrenia. What's up, doc?]. Vertex (Buenos Aires, Argentina). 2011 Nov-Dec;[PubMed PMID: 22799143]

<https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19440>

H

Hanifi 2020 impacte toxicologique des résidus du dioxyde de titane sur des microorganisme bio-indicateurs de pollution "la paramécie ". <https://dspace.univ-guelma.dz>

Halliwell B., Chirico S., (1993) Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. Am. J. Clin. Nutr., 57(suppl), 715S-725S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Hernandez J.C., Estévez F. and Bermejo J., (2004)Isolation from Eucalyptus <https://pubs.acs.org>

Hertwig R. (1889) Ber die conjugation der Infusorien. Abh. Bayer. Akad. Wiss. 17: 150. in human mayloid leukemia cells. Journal of Natural Products, Vol, 67, Nbr 4 occidentalis and identification of a new Kaempferol derivative that induces apoptosis

G

GHARBI.M. (2018) Département de Médecine Les neuroleptiques. <http://univ.ency-education.com>

Goldsworthy, G.J., Mordue, W., Guthkelch, J., (1972) Studies on insect adipokinetic hormones. Gen. Comp. Endocrinol, 18 (3), 545. <https://www.sciencedirect.com>

Grara N, (2011) Thèse de doctorat. Evaluation de la toxicité du Cadmium et des rejets métalliques industriels chez un gastéropode pulmoné : Hélix aspersa. Université Badji Mokhtar Annaba, Algérie, 120p <http://biblio.univ-annaba.dz>

K

Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J, Chronic Hiccups (2017) An Underestimated Problem. Anesthesia and analgesia. 2017 Oct; [PubMed PMID: 28759492] <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19440>.

Kosmala, A.; Charvet, S.; Roger, M.C. and Faessel, B.; (1999) Impact assessment of a wastewater treatment plant effluents using in stream invertebrates and the *Ceriodaphnia dubia* chronic toxicity test. *Water Res.*, **33**(1), 266-278

<https://www.scirp.org>

Kiss S.A., Varga I.S., Galbacs Z., Maria T.H. and Csikkel -Szolnoki A., (2003) Effect of age an magnesium supply on the free radical and antioxidant content of plants. *Acta Biologica Szegediensis*, Vol.47 (1-4), pp, 127-130. <http://biblio.univ-annaba.dz/wp content/uploads/2014/06/Memoire-complet-de-Bassema.pdf>

Kuciel R. and Mazurkiewicz A., (2004) Formation and Detoxification of reactive oxygen species. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, Vol.323, pp, 183- 186. <http://biblio.univ-annaba.dz/wp content/uploads/2014/06/Memoire-complet-de-Bassema.pdf>

L

LANDRY Y (2012) Initiation à la connaissance du médicament-UE6 PACES. 2e éd. Paris : Dunod 2012. 119 p. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732632/document>.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56. catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/.

N

NICE MTA Guidance 43(2018) Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for treatment of schizophrenia[Internet]. [cited2018Sep29]. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/mta_resources/appraisal_43.aspx catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/.

M

Masaya M., Yoshinobu H., Ai Y., Maki K. and Yasuo O.; (2002) Determination of cellular levels of non-protein thiols in phytoplankton and their correlations with susceptibility to mercury. Journal of Phycology, 38(5): 983. <http://www.studiauniversitatis.ro/pdf/30-2020/30-2->

Macht DL (1920) Contributions to psychopharmacology. Johns Hopkins Hospital Bulletin. 1920; 31 :167–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655089/>

Mahmoud Ali Ismail Fenghour Mouloud (2016) Etude de l'effet protecteur d'un produit de la ruche, la gelée royale sur le Stress oxydatif et l'inflammation induit par le formaldéhyde chez le rat. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655089/>

Marchese M.R. & Brinkhurst R.O.; (1996) A comparison of two tubificid oligochaete species as candidates for sublethal bioassay tests relevant to subtropical and tropical regions. Hydrobiologia 334: 163-168.

Martindale (1989) Reynolds J ed. The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Ed., London, ThePharmaceuticalPress,<https://incem.org/documents/pims/pharm/chlorpro.htm#SectionTitle:6.4%20Metabolism>

Mepheron CA, Chapman PM.; (2000) Copper effects on potential sediment test organisms: the importance of appropriate sensitivity. *Mar Pollut Bull* 40:656-665.

<https://digitalcommons.unl.edu>

Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J (1994) Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress, *Free Rad. Biol. Med.*, 17: 235-248.

Mittler R (2002) Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance". *Trends Plant Sei.*, vol. 7, p. 405-410.

N

Nishiyama Y, Allakhverdiev S I, Murata N (2006) A new paradigm for the action of reactive oxygen species in photo inhibition of photo system II. *Biochimica BiophysicaActa* 1757: 742-749.

Niyogi K (1999) Photo protection revisited: Genetic and molecular approaches. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, vol. 50, p. 333-359.

Nordon.c.,(2013) « Etudes pharmaco -épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients saurant de schizophrénie », Thèse de doctorat de sante publique, Université paris descartes

O

Olaya G., Kaller W. (1999) Baseline sensitivities of *Venturia inaequalis* populations to the fungicide kresoxim-méthyl. *Plant Dis.* 83(3): 274-278.

P

Padjama M.B., Rao; (1994) Effect of an organochlorine and three organophosphate pesticides on glucose, glycogen and protein content in tissues of the freshwater snail, *Bellamyia dissimilis* (Muller), *bull. environ. Contam. Toxicol*, 53, 142-148.

Parent C, Capelli N, Dat J (2008) Formes réactives de l'oxygène, stress et mort cellulaire chez les plantes. C. R. Biologies 331, 255-261.

Peter Haddad, Robert Kirk and Richard Green 31st October (2016) Chlorpromazine, the first antipsychotic medication: history, controversy and legacy
<https://www.bap.org.uk/articles/chlorpromazine-the-first-antipsychotic/>

Plomin R., De Fries J.C., Mc Clearn G.E., Rutter M. (1998) Des gènes au comportement : Introduction à la génétique comportementale. Edit. De Boeck Supérieur. 496 p.

R

Rouabhi, R., Djebbar-Berrebbah, H., and Djebbar, M.R., (2006) Evaluation of toxicity of two pesticides: Flucycloxuron and Diflubenzuron on a cellular model, *Paramecium* sp. comm. Appl. Biol. Sci, Ghent University, 71/2a, p.83-90

Rutkowski r., Pancewicz S.A., Rutkowski K., Rutkowska J., (2007) Reactive oxygen and nitrogen species in inflammatory process. *Pol Merkur Lekarski*. vol. 23: 131-136.

S

Sansone RA, Sansone LA. (2010) Is seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse? *Psychiatry Edgmont Pa Townsh*. 2010 Jan ;7(1) :13–6. catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/

Samalin L, Abbar M, Courtet P (2014) GUILLAUME S, LANCRENON S, LLORCA PM. Recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*, 2014, 39: 189-203

Samworth and Morgan. M. (2000) *Article on pond life: Paramecium. Mischepe Article: Paramecium. Dec.95 Updated by the Mischepe Editor April 2000*

Sayre L.M., Moreira P.I., Smith M.A., Perry G., (2005) Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità*. vol. 41(2) : 143-164.

Sigma-Aldrich., 2012 se réfère au chlorhydrate de CHLORPROMAZINE
<https://boowiki.info/art/phenothiazines/chlorpromazine.html>

Singh J, Chen G, Canuso CM (2012) Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212) :187–212. catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/

Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., et al. (2017) Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeut. Clin. Risk Manag.* 13, 757. doi:10.2147/TCRM.S117321 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.577678/full>

T

Tan SY, Yeow ME. Philippe Pinel (1745-1826) liberator of the insane. *Singapore Med J*, 2004, 45(9) : 410.<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732632/document>

Tassetti.P., (2015) « Complications orales des médicaments neuroleptiques », Thèse de docteur en chirurgie dentaire, Université de lorraine. Université de geneve

Taylor E.J., Maund S.J. and Pascoe D; (1991) Toxicity of four common pollutants to the freshwater macroinvertebrates *Chironomus riparius* Meigen (Insecta: Diptera) and *Gammarus pulex* (L.) (Crustacea: Amphipoda). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 21: 371–76.

Tenhunen R, Marver H, Schmid R (1968)The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc.Natl.Acad. Acad Sci U.S.A.* 61: 748-755.

Tremellen K. (2008) Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. *Hum Reprod Update* ; 14 : 243-258

V

Valdovinos EM, Frazee BW (2019) Hailozian C, Haro DA, Herring AA, A Nonopioid Nonbenzodiazepine Treatment Approach for Intractable Nausea and Vomiting in the Emergency Department. *Journal of clinical gastroenterology.* 2019 Sep 17;[PubMed PMID: 31567626]

<https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19440>

Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J (2004) Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, *Mol. Cell Biochem* , 266: 37-56.

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J., (2007)Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* vol. 39: 44-84.

Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. (2010) Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Jan 1 ;121(1) :4–10
catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/

Vichnevetskaia, K. D. and D. N. Roy (1999) Oxidative stress and ant oxidative defence with an emphasis on plants antioxidants. *Environ. Rev.*, vol. 7, p. 3-51 .

W

Wehner et Gehring, (1995) *Biologie et Physiologie Animales. Bases moléculaires, cellulaires, anatomiques et fonctionnelles : Orientation comparée et évolutive.* Deboeck Université.Thieme Verlag, pp: 286-287.

Weisler R, McIntyre RS, Bauer M (2013) Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major depressive disorder: adjunct therapy. *Expert Rev Neurother.* 2013 Nov. ;13(11):1183–200. catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/

Wichterman, R. (1939) Cytogamy: A new sexual process in joined pairs of *Paramecium caudatum*. *Nature* 144: 123.

Wong C.K., Cheung and Ming-Ho Yo. ;(1999) Toxicological assesement of coastal sediments in Hong Kong using a flagellate *Dunalliella tertiolecta*. *Environmental pollution*, 105: 175-183.

Wu SN, Gao R, Xing QH, Li HF, Shen YF, Gu NF, Feng GY, He L (2006) Association of DRD2 polymorphisms and chlorpromazine-induced extrapyramidal syndrome in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2006 Aug ;27(8) :966-70. [Article]

Y

Yoshii K, Kobayashi K, Tsumuji M, Tani M, Shimada N, Chiba K (2000) Identific <https://go.drugbank.com/drugs/DB00477>ation of human cytochrome P450 isoforms involved in the 7-hydroxylation of chlorpromazine by human liver microsomes. *Life Sci.* 2000 ;67(2) :175-84. [Article]

Yzydorkzyk C. (2011) Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte.

Z

Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. (2000) Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. JAMA. 2000 Feb 23 ;283(8):1025–30. catalogue.univ-tebessa.dz/memoires_bib/.



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de *Biologie Appliquée*

Filière : *Science Biologiques*

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : *Amara Aziza*

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : *A1734021894*

Année universitaire : *2021/2022*

Domaine : *Science de la nature de la vie*

Filière : *Science biologique*

Spécialité : *pharmaco toxicologie*

Intitulé : *étude de la toxicité d'un neuroleptique sur les Paramètres morpho physiologiques d'une espèce cellulaire utilisée comme Modèle biologique.*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.



Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant (e)



2022 جوان 23



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de *Biologie Appliquée*

Filière : *Science Biologiques*

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : *Amara Aziza*

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : *171734021894*

Année universitaire : *2021/2022*

Domaine : *Science De la Nature De la Vie*

Filière : *Science Biologique*

Spécialité : *pharmacotoxicologie*

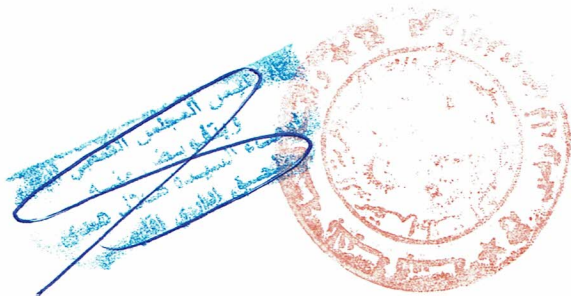
Intitulé : *étude de la toxicité d'une neuroleptique sur les paramètres morpho-physiologique d'une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.



2022 جوان 21

Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant (e)



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département *Biologie Appliquée*

Filière : *Sciences Biologiques*

Spécialité : *Pharmacologie Toxicologie*

Année universitaire : 2021/2022



Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

Données d'identification du candidats (es) :

Nom et prénom du candidat : *Amgva Aziza - Berrais Farouk - Fenachi Soufya*
Intitulé du Sujet : *étude de la toxicité D du remolophique Sur le paramètre morphophysiologique D une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique.*

Données d'identification du membre de jury :

Nom et prénom : *Rouahhi R*
Grade : *prof*
Lieu d'exercice : Université Larbi Tébessi – Tébessa-

Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée comportant les réserves suivantes :

- fautes de forme
- orthographe
- rédaction

Et après constatation des modifications et corrections suivantes :

correction des fautes

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le :

Président de jury de soutenance : (Nom/Prénom et signature)

وحي

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : Ferhat Soufina.

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : 171734018380.

Année universitaire : 2021 / 2022.

Domaine : Science de la nature et de la vie.

Filière : Science Biologique.

Spécialité : Pharmaco-toxicologie.

Intitulé : Etude de la toxicité d'un neuroleptique sur le paramètre morphologique d'une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique.


Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.


21 جوان 2022



عن رئيس المجلس العلمي
رئيس المجلس العلمي
عبد الله بن عرفة
مفتوح رافعي

Fait à Tébessa, le : 21/06/2022.

Signature de l'étudiant (e)



السيد
الموقع



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de ...Biologie...appliquée.

Filière : ...Science...biologique.

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : Ferradi Sofia

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : 171734018380

Année universitaire : 2021 / 2022

Domaine : science de la nature et de la vie.

Filière : science biologique.

Spécialité : pharmacotoxicologie.

Intitulé : Etude de la toxicité d'un neuroleptique sur le paramètre morphologique d'une espèce cellulaire utilisée comme matériel biologique

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

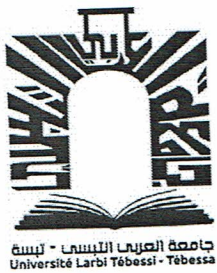
- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 21/06/2022.

Signature de l'étudiant (e)

23/06/2022
من / أ. م. /
رئيس مجلس
التقويم
إهداء السيدة بن
عزقة نجاة
م. ق. ب. ر. ق. ب. /
إ. ق. ب. /





Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie Appliquée

Filière : Sciences Biologique

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : Berrais Fairouz

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : 171734026568

Année universitaire : 2021/2022

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : pharmaco-toxicologie

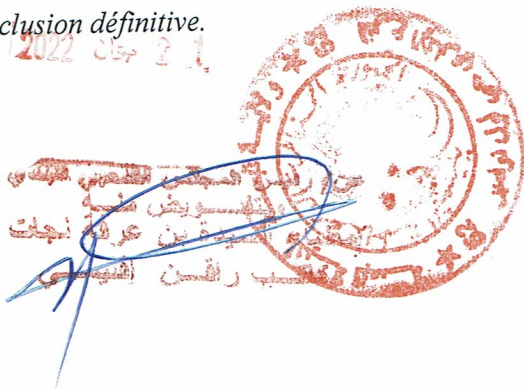
Intitulé : Etude de la toxicité d'un neuroleptique sur le paramètre morpho-physiologique d'une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.





Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de *Biologie Appliquée*

Filière : *Sciences Biologique*

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : *Berrais Fairouz*

Régulièrement inscrit (e) :

N de carte d'étudiant : *17 1734 02 65 68*

Année universitaire : *2021 / 2022*

Domaine : *Science de la nature et de la vie*

Filière : *Science biologique*

Spécialité : *pharmaco - Toxicologie*

Intitulé : *Etude de la toxicité d'un neuroleptique sur les paramètres morpho-physiologique d'une espèce cellulaire utilisée comme modèle biologique*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées

dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : *15/06/2022*

Signature de l'étudiant (e)

