



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Chahid 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 : Sciences biologiques.

Option: Toxicologie.

Thème :

**Etude de la toxicité de la chlorpromazine
sur le quadriceps et le cerveau**

Soutenu par :
- Amara Majda - Filali Nihed

Devant le jury :

Mme. Bouchiha Hanene	MCA	Université Larbi Tébessi _ Tébessa	Promotrice
M. Gasmi Salim	MCA	Université Larbi Tébessi _ Tébessa	Président
M. Benaïcha Brahim	MCB	Université Larbi Tébessi _ Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 06 / 06/ 2024

Remerciement

On commence par exprimer notre gratitude envers Dieu le tout-puissant, qui nous a donné la force et nous a remplis de patience pour accomplir cette tâche et accomplir ce modeste travail. Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers notre encadrante, Dr. BOUCHIHA Hanene, enseignante à l'université Laarbi Tébessi-Tébessa, pour sa gentillesse, son humilité et son professionnalisme, aussi pour ces conseils et les orientations prodigués tout au long de la préparation de ce travail, ainsi que les remarques pertinentes nécessaires pour finaliser notre mémoire.

Nous tenons également à remercier chaleureusement et à respecter les membres du jury : le Dr. BENAICHA Brahim et Dr. GASMI Salim, pour leur immense privilège d'accepter d'étudier notre travail. Nous exprimons aussi notre gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail sans oublier la doctorante Mme BEKKEIRI Souhila. Nous exprimons également notre profonde gratitude envers tout le personnel des laboratoires pédagogiques de notre université : Mme Rawnek, Mme Nardjese, Mme Mannel, Mme Ikram et Mme Dounia pour leur assistance.

Dédicace

Je dédie ce travail :

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

À ma grand-mère Ma Luiza, que Dieu la garde pour nous.

À ma chère tante Toufi et son époux

À mes chères oncles paternels et maternels et leurs épouses.

À mes cousins et cousines

À tous mes amis, son exception.

Son oublié, mon partenaire Nihed.

Merci du fond du cœur.

Majda Amara

Dédicace

Tout d'abord je remercie "Dieu" de ma avoir donné la force, volonté, le courage, et la patience pour pouvoir réaliser ce travail, durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail ; à mon exemple éternel, à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, à mes chers parents, merci pour leur endurance et leurs sacrifices sans limites, pour son encouragement permanents et son soutien moral, leur amour, leur tendresse et leurs prières tout au long de mes études.

À mes sœurs, en reconnaissance de leur affection toujours constante

À tous mes amis, son exception.

Son oublié, mon partenaire Majda.

Merci du fond du cœur.

Résumé

La chlorpromazine est un médicament classé comme un antipsychotique de la famille des phénothiazines, c'est-à-dire parmi les neuroleptiques classiques (typiques) il agit sur les neurones en modulant l'activité mentale, On l'utilise pour les pathologies psychiatriques, telles que les troubles schizo-affectifs et les troubles bipolaires.

Très peu de données sont disponibles actuellement sur l'impact des résidus des 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 du médicament de la chlorpromazine (sur le quadriceps et le cerveau) effectués sur 18 rats *Wistar*. Qui sont répartis en 3 groupes : témoin et groupes traités par la chlorpromazine pendant 3 jours (toxicité subaiguë) et l'autre groupe traité par la chlorpromazine pendant 45 jours (toxicité subchronique). En utilisant certains paramètres de stress oxydant (AChE, GPx et MDA) et des paramètres biochimiques (Glucide, Lipide et Protéine). D'après les résultats qui ont révélés des perturbations : une augmentation de l'activité d'AChE chez les traités par rapport au témoin, une diminution du taux du glucide, augmentation du taux du lipide ...

En constate, que ce médicament présente des effets indésirables et de ce fait en doit l'utiliser avec des précautions strictes.

Mots clés : Neuroleptiques, Chlorpromazine, Toxicité, Stress oxydatif, Quadriceps.

Abstract

Chlorpromazine is a drug classified as an antipsychotic of the family of phenothiazines, that is to say among classical neuroleptics (typical) it acts on neurons by modulating mental activity, It is used for psychiatric pathologies, such as schizoaffective disorders and bipolar disorders.

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

It is in this context that our work consists in highlighting the potential toxicity of the drug chlorpromazine (on the quadriceps and brain) performed on 18 Wistar rats. Which are divided into 3 groups: control and chlorpromazine-treated groups for 3 days (subacute toxicity) and the other chlorpromazine-treated group for 45 days (subchronic toxicity). Using certain oxidative stress parameters (AChE, GPx and MDA) and biochemical parameters (Carbohydrate, Lipid and Protein). According to the results that revealed disturbances: an increase in the activity of AChE in the treated compared to the control, a decrease in the level of carbohydrate, increase in the level of lipid ...

Note that this drug has adverse effects and therefore should be used with strict precautions.

Keywords: Neuroleptics, Chlorpromazine, Toxicity, Oxidative stress, Quadriceps.

ملخص

الكلوربرومازين هو دواء يصنف كمضاد للذهان في عائلة الفينوثيازين، أي من بين مضادات الذهان الكلاسيكية (النموجية). يعمل على الخلايا العصبية عن طريق تعديل النشاط العقلي، ويستخدم للحالات النفسية مثل الاضطرابات النفسية و الاضطرابات الفصامية العاطفية و الاضطرابات ثنائية القطب.

لا يوجد حالياً سوى القليل جداً من المعلومات عن تأثير مخلفات الأدوية على الجسم. ومن المعترف به في الوقت الحاضر أن جميع الجزيئات يمكن أن يكون لها تأثيرات سامة، وأحياناً دائمة وهذا هو سياق عملنا الذي يسلط الضوء على السمية المحتملة لدواء الكلوربرومازين (على عضلات الفخذ والدماع) الذي تم إجراؤه على 18 جرّداً من فئران ويستار. وقد تم تقسيمها إلى 3 مجموعات: المجموعة الشاهدة والمجموعة التي عولجت بالكلوربرومازين لمدة 3 أيام (السمية تحت الحادة) والمجموعة الأخرى التي عولجت بالكلوربرومازين لمدة 45 يوماً (السمية تحت المزمدة). باستخدام بعض معايير الإجهاد التأكسدي (AChE و GPx و MDA). ومعايير كيميائية حيوية (الكربوهيدرات، والدهون والبروتين).

كشفت النتائج عن زيادة في نشاط إنزيم AChE في المجموعة المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة، انخفاض في مستويات الكربوهيدرات، زيادة في مستويات الدهون، إلخ و في الأخير تبين ان هذا الدواء له آثار جانبية غير مرغوب فيها ولذلك يجب استخدامه مع اتخاذ احتياطات صارمة

الكلمات المفتاحية: مضادات الأعصاب، الكلوربرومازين، السمية، الإجهاد التأكسدي، عضلات الفخذ.

Liste des abréviations

1O2	Oxygène singulet
8-OH2DG	8-hydroxy-2'déoxyguanosine
AchE	Acétylcholinestérase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANOVA	Analyse de variance
ATP	Adénosine triphosphate
ATPase	Adénosine triphosphatases
BBC	Bleu brillant de Coomassie
BHT	Butyl hydroxy toluene
BSA	Sérum Albumine Bovine
C °	Degré Celsius (échelle Celsius)
CAT	Catalase
CPZ	Chlorpromazine
Cu-Zn-SOD	SOD cytoplasmique
DO	Densité optique
DTNB	Acide 5-5- dithio-bis-2- nitrobensoïque
ECG	Électrocardiogramme
EOA	Espèces Oxygénées Activées
ERN	Espèces réactives de l'azote
ERO	Espèces réactives oxydantes
G	Guanine
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathion désulfure
GST	Glutathionne-S-Transférase
H2O2	Peroxyde d'hydrogène

HCl	Acide chlorhydrique
HO	Hydroxyle
HO.	Radical hydroxyle
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LDL	Lipoprotéines de basse densité
Mn-SO	SOD mitochondrial
NaCl	Chlorure de sodium
NADPH	Nicotinamide-adéninedinucléotide-phosphate réduit
NaOH	Hydroxyde de sodium
NL	Neuroleptique
NO	Monoxyde d'azote
NO2	Dioxyde d'azote
O2	Oxygène moléculaire
O2.-	Radical anion superoxide
ONOO-	Peroxyde nitrite
p	Probabilité
PKa	Constante de dissociation acide
ROOH	Hydroperoxydes organiques
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SOD	Super oxyde dismutase
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux centrale
SNP	Système nerveux périphérique
TBA	Acide thiobarbaturique
TCA	Trichloroacétique
TNB	Acide 5-thio-2-nitrobensoïque
Tris	tris(hydroxyméthyl) aminomethane
UV	Rayonnement ultraviolet

Liste des figures

N° de la figure	Titre	Page
01	Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol	04
02	Le principe actif dans un médicament	10
03	Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule	17
04	Sources de production des radicaux libres	21
05	Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	22
06	La structure chimique de Glutathion	24
07	Le système nerveux central: encéphale et moelle épinière	27
08	Les principaux composant du L'encéphale	28
09	Structure du neurone	31
10	Les hémisphères cérébraux	33
11	Les lobes principaux et quelques sillons évidents du cortex cérébral chez l'homme	34
12	Quadriceps d'un être humain	35
13	Photo représente un rat male <i>Rattus rattus</i> de la race <i>Wistar</i> .	39
14	Photo représente les conditions d'élevage des rats <i>Wistar</i> .	40
15	Photo représente la solution préparée de chlorpromazine	40
16	La structure cristalline de la chlorpromazine 3-chloro-10-(3'-diméthylamino-n-propyl)-phénothiazine.	41
17	Photo représente la méthode de traitement par voie orale.	42
18	Schéma récapitulatif du protocole expérimental.	43
19	Photo représente la mesure de poids du rats <i>Wistar</i> .	44
20	Photo représente le sacrifice des rats.	45
21	Photo représente méthode d'extraction du cerveau.	45

22	Photo représente méthode d'extraction du quadriceps.	45
23	Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide.	47
24	Evolution du poids relatif du cerveau par (g) chez les rats traités par la Chlorpromazine pendant 3 jours et 45 jours.	51
25	variation d'AchE dans le cerveau pour le témoin et les traités (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).	55
26	la variation du GPx dans le cerveau par rapport au témoin et traités. (** : Différence hautement significative comparant au témoin ($p \leq 0.01$)).	56
27	Comparaison la variation du MDA dans le cerveau entre le témoin et traités.	57
28	Evolution du poids relatif du quadriceps par (g) chez les rats traités par la Chlorpromazine pendant (3j et 45j) (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).	59
29	Comparaison la variation du glucide dans le quadriceps entre le témoin et traités (** : Différence hautement significative comparant au témoin ($p \leq 0.01$)).	60
30	Comparaison la variation du lipide dans le quadriceps entre le témoin et traités (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).	61
31	Comparaison la variation de protéine dans le quadriceps entre le témoin et traités.	63
32	Comparaison la variation de protéine dans le quadriceps entre le témoin et traités.	64

Liste des tableaux

N° du tableau	Titre	Page
01	les indications des neuroleptiques	06
02	Les posologies de la chlorpromazine par indication	09
03	Caractéristiques des espèces réactives de l'azote Les espèces réactives de l'oxygène avec des caractéristiques	19
04	Caractéristiques des espèces réactives de l'azote	20
05	les types de cellules gliales	32
06	Informations chimiques de la CPZ	41

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

Partie bibliographique

Chapitre I : Les neuroleptiques (Chlorpromazine)

1	Généralité sur neuroleptiques.....	4
2.	Classification des neuroleptiques	4
2.1.	Selon Lambert et Revol	4
2.2.	Classification chimique.....	5
2.2.1.	Antipsychotiques de la 1 ^{ère} génération (Antipsychotiques typiques).....	5
2.2.2.	Antipsychotiques de la 2 ^{ème} génération (Antipsychotiques atypiques)	5
3.	Indications des neuroleptiques	6
4.	Chlorpromazine	7
4.1.	Généralité.....	7
4.2.	Définition de la chlorpromazine	7
4.3	Utilisation de Chlorpromazine	7
4.4	Administration de chlorpromazine	8
4.5	Classification de la chlorpromazine en fonction de la puissance	10
5	Mise en forme du médicament	10
5.1	principe actif	10
5.2	Pharmacocinétique de la chlorpromazine.....	11
5.2.1	Absorption	11
5.2.2	Distribution.....	11
5.2.3	Métabolisme.....	11
5.2.4	Elimination	11

5.2.5	La demi-vie	12
5.3	Pharmacodynamique de chlorpromazine	12
6	Mécanisme d'action de chlorpromazine	12
7	Toxicité de chlorpromazine.....	13
7.1	Hépatotoxicité	13
7.2	Cytotoxicité	14
7.3	Toxicité musculaire.....	14
7.4	Toxicité cardiaque.....	15
8	Contre-indications de chlorpromazine	15
9	Effets secondaires de Chlorpromazine	16

Chapitre II : Stress oxydatif

1.	Généralité sur le stress oxydatif.....	18
2.	Radicaux libres	19
2.1.	Type des radicaux libres	19
2.1.1.	Espèces réactives oxydantes (ERO)	19
2.1.2.	Espèces réactives de l'azote (ERN)	20
2.2.	Source de production des radicaux libres	21
2.2.1.	Source endogène	21
2.2.2.	Source exogène	21
3.	Les cibles biologiques du stress oxydant.....	22
3.1.	Oxydation de l'ADN.....	22
3.2.	Peroxydation lipidique.....	23
3.3.	Oxydation des protéines	23
4.	Conséquences du stress oxydant	23
5.	Antioxydants (Systèmes de défense)	24
5.1.	Antioxydant enzymatique.....	24
5.1.1.	Super oxyde dismutase (SOD)	24
5.1.2.	Glutathion peroxydase (GPx)	24
5.1.3.	Catalase (CAT).....	24
5.1.4.	Glutathionne-S-Transférase (GST)	25
5.2.	Antioxydant non enzymatique.....	25
5.2.1.	Glutathion (GSH)	25
5.2.2.	Oligoéléments	26

5.2.3. Les vitamines	26
----------------------------	----

Chapitre III : Généralité sur les organes étudiés

1 Système nerveux	28
1.1 Définition.....	28
1.2 Histologie du système nerveux	28
1.2.1 Système nerveux central (SNC)	28
1.2.2 Système nerveux périphérique (SNP)	30
1.3 Physiologie du système nerveux	31
1.3.1 Neurones	31
1.3.2 Synapse	32
1.3.3 Plaque motrice.....	32
1.3.4 Cellules gliales	32
1.4 Anatomie du cerveau	33
2 Quadriceps.....	34
2.1 Généralité sur les muscles.....	34
2.2 Définition du quadriceps	35
2.3 Différents tendons du quadriceps	35
2.4 Rôle du quadriceps	36

Partie pratique

Matériel et méthodes

1. Matériel biologique et conditions d'élevage	39
2. Matériel Chimique.....	40
2.1. Caractéristiques de Chlorpromazine	41
2.1.1. La Formule chimique	41
2.1.2. Caractéristique chimiques	41
3. Choix et préparation des doses.....	41
4. Méthode.....	42
4.1. Lotissement et traitement	42
4.1.1. Lotissement.....	42
5. Evaluation de la toxicité de chlorpromazine	44
5.1. Mesure du poids.....	44
5.2. Sacrifice et prélèvement d'organes	44
5.3. Evaluation des paramètres de stress oxydatif.....	46

5.3.1.	Préparation de l'homogénat mitochondriale.....	46
5.3.2.	Dosage de malondialdéhyde (MDA)	46
5.3.3.	Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) :	48
5.3.4.	Dosage de l'activité de l'Acétylcholine estérase	49
5.4.	Méthodes de dosages des paramètres biochimiques	50
5.4.1.	Paramètres métaboliques	50
5.4.2.	Méthodes de dosage.....	52
6.	Etude Statistique	53

Résultats et discussions

1	Effet de la chlorpromazine sur le poids relatif du cerveau	55
2	Dosage de l'activité d'Acétylcholine estérase.....	56
3	Dosage de l'activité du glutathion peroxydase	57
4	Dosage de l'activité de malondialdéhyde	58
5	Effet de la chlorpromazine sur le poids relatif du quadriceps.....	59
6	Dosage de l'activité des glucides	61
7	Dosage de l'activité des lipides.....	62
8	Dosage de l'activité des protéines	63
	Conclusion générale.....	66

Liste des references

Annexes

Introduction générale

Introduction générale

Le médicament englobe n'importe quelle substance ou composition qui est présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives pour les maladies humaines ou animales (**Faure, 2014**), ainsi que tout produit qui peut être administré à l'homme ou à l'animal afin de poser un diagnostic médical ou de restaurer, ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (**Jorf, 2007**).

Parmi les médicaments il y a les neuroleptiques qui appartiennent au groupe des psychotropes, ils agissent sur les neurones en modulant l'activité mentale, cette modulation est obtenue par stimulation ou blocage des récepteurs spécifiques exprimés par des neurones du SNC (**SENON, 2003**) On les utilise pour les pathologies psychiatriques, telles que les troubles schizo-affectifs et les troubles bipolaires. Il est possible de classer ces médicaments de manière schématique en neuroleptiques classiques (ou de première génération) et en antipsychotiques atypiques (ou de seconde génération), en fonction des récepteurs centraux impliqués et de leur profil de tolérance (**Luft et al., 2006**). Grâce à la transition des neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération vers les antipsychotiques de seconde génération, la tolérance neurologique a été améliorée dans les doses normales (**Muller et al., 2007**).

Parmi les neuroleptiques on a la chlorpromazine. Est l'un des neuroleptiques les plus utilisés dans le domaine des psychotropes. Elle a été introduite sur le marché en 1952 et a révolutionné la prise en charge des patients souffrant de psychoses (**Macàsek et al., 2011**). Elle est classée comme un antipsychotique de la famille des phénothiazines, c'est-à-dire parmi les neuroleptiques classiques (typiques) (**Mariem et al., 2020**). Les chercheurs ont mis l'accent sur la quête de molécules plus tolérées et plus performantes. Nous nous sommes donc concentrés sur l'amélioration des effets secondaires neurologiques ou neuroendocriniens en mettant l'accent sur la tolérance cérébrale. Malgré cela, dès les années soixante, les écrivains ont rapporté des décès soudains et ont associé cela à la prise de neuroleptiques (**Millet et al., 2014**).

Cette recherche vise à comparer et à étudier les effets toxiques et neurotoxiques potentiels d'un surdosage d'un neuroleptique (Chlorpromazine). L'étude expérimentale a été réalisée sur des rats de la souche Wistar. On a essayé d'étudier la toxicité sur le quadriceps et le cerveau en utilisant certain comme paramètre de stress oxydant.

Partie
bibliographique

Chapitre I

LES NEUROLEPTIQUES

(Chlorpromazine)

1. Généralité sur neuroleptiques

On parle de neuroleptique (NL), qui signifie littéralement « qui touche le nerf ». En 1957, les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques sont définies par Delay et Deniker (**Franck et Thibaut, 2005 ; wolf, 1998**). Les neuroleptiques font partie du groupe des psychotropes et ont pour effet de modifier l'activité mentale en stimulant ou en bloquant des récepteurs spécifiques exprimés par des neurones du système nerveux central (**SENON, 2003**).

2. Classification des neuroleptiques

2.1. Selon Lambert et Revol

En 1960, les effets sédatifs et incisifs (ou antipsychotiques) de ces médicaments ont été confrontés par Lambert et Revol. À l'extrémité gauche, ils ont placé les médicaments les plus calmants, c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets secondaires principalement végétatifs (comme la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite, les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (comme l'halopéridol). Tous les autres antipsychotiques de première génération ont été classés entre ces deux extrémités en fonction de la fréquence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques et de la posologie utilisée (**Franck et Thibaut, 2005**).

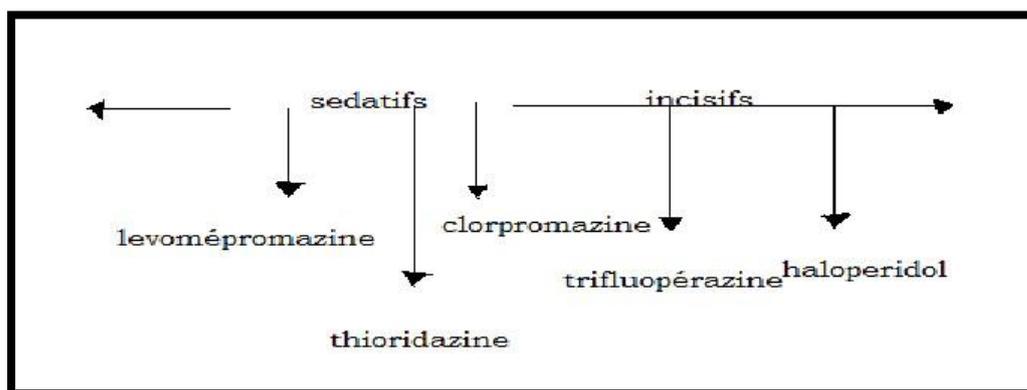


Figure 1. Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol (**Franck et Thibaut, 2005**).

2.2. Classification chimique

2.2.1. Antipsychotiques de la 1^{ère} génération (Antipsychotiques typiques)

On distingue les antipsychotiques de première génération de la manière suivante :

- Les phénothiazines (chlorpromazine en tête) ;
- Les butyrophénones (halopéridol en tête) ;
- Les thioxanthènes (flupentixol en tête) ;
- Les benzamides (sulpiride en tête) (**Olié et Gallarda, 2012**).

➤ Delay et Deniker les ont définis en se basant sur les cinq critères suivants :

- Mise en place d'un état d'indifférence psychomotrice spécifique : indifférence psychique, neutralité émotionnelle sans altération de la vigilance.
- Efficacité contre les états d'excitation et d'agitation, réduisant ainsi les états maniaques et l'agressivité de certains psychotiques.
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : anti-hallucinoir, anti-délinant, action désinhibitrice, anti-confusionnelle.
- Production de syndromes extrapyramidaux, d'effets endocriniens, diminution de la libido et action antiémétique.
- Effets sous-corticaux dominants (**Olié et Gallarda, 2012 ; Lorca, 2001**).

2.2.2. Antipsychotiques de la 2^{ème} génération (Antipsychotiques atypiques)

Les médicaments antipsychotiques de seconde génération, tels que la rispéridone et l'olanzapine, présentent un effet thérapeutique similaire à celui des antipsychotiques de première génération, mais avec des effets indésirables moins importants. Les conséquences thérapeutiques incluent un effet inhibiteur (anti délinant et anti hallucinoir), une efficacité accrue sur les symptômes déficitaires par rapport aux antipsychotiques de première génération, et un effet plutôt bénéfique sur les capacités cognitives (**Olié et al., 2001**).

➤ 5 critères cliniques sont utilisés pour les identifier :

- Les effets extrapyramidaux sont peu fréquents ;
- Les effets endocriniens sont peu fréquents ;
- La tolérance hématologique est bonne ;
- L'intérêt clinique est important dans les formes déficitaires de la schizophrénie ;
- L'intérêt clinique est important dans les formes dites résistantes (**Sende, 2003**).

3. Indications des neuroleptiques

Tableau 01. Les indications des neuroleptiques (Tribolet et Paradas, 2000 ; Franck et Thibaut, 2015)

En psychiatrie	En médecine générale
<ul style="list-style-type: none">-États délirants ou confusionnelsPsychotiques aigus.-Psychoses chroniques.-États d'excitation psychomotrice, tels que la manie.-États d'agitation.-Formes graves de névroses obsessionnelles.-Certains états anxieux importants, ainsi que certaines pathologies hypochondriaques.-Les toxicomanes présentent des syndromes déficitaires liés au sevrage, ainsi que des manifestations psychosomatiques.	<ul style="list-style-type: none">- Des nausées et des vomissements rebelles, principalement causés par les médicaments anticancéreux.- Des algies intenses et rebelles, une névralgie faciale.- Des mouvements anormaux de type choréique- Une intervention chirurgicale, une préparation à l'anesthésie et une prévention des états de choc (chlopromazine)- Pour les insomnies rebelles, des antipsychotiques sédatifs à faible dose sont utilisés.

4. Chlorpromazine

4.1. Généralité

Parmi les neuroleptiques on a la chlorpromazine qui est la première antipsychotique efficace, est créée en France par Paul Charpentier dans les laboratoires de la compagnie Rhône Poulenc à partir de molécules de la famille des phénothiazines antihistaminiques, et testé sur le comportement animal par Simone Courvoisier. En 1951, Henri Laborit l'a employé dans le but de simplifier l'anesthésie et de stabiliser le système nerveux autonome pendant la chirurgie. La chlorpromazine a rapidement été reconnue pour sa capacité à créer un état d'indifférence réel, même en présence de stimuli nocifs, et à effacer un réflexe conditionné. Peu après, toujours en France, ses propriétés tranquillisantes ont été utilisées dans le traitement de la psychose, d'abord par J. Hamon puis par Jean Delay et Pierre Deniker en 1952. Ils ont constaté que l'efficacité thérapeutique de ce médicament semblait être liée à cette indifférence affective et aux troubles psychomoteurs liés à son administration. Cette observation a donné lieu à l'apparition du mot « neuroleptique » qui utilise le nerf pour désigner cette molécule. La chlorpromazine est introduite en Amérique du Nord vers 1953 par Heinz Lehmann, psychiatre à Montréal (**Kane et Correll, 2010 ; Beaulieu et Lambert, 2010**).

4.2. Définition de la chlorpromazine

La chlorpromazine est la première thérapie antipsychotique connue. Elle est commercialisée sous le nom de chlorhydrate de chlorpromazine (LARGACTIL®), avec des effets calmants, hypotenseurs, antiémétiques, anticholinergiques et anti-dopaminergiques. On le considère désormais comme un antipsychotique traditionnel (**Charreteur, 2018**). Donc la chlorpromazine est considérée comme une substance neuroleptique à faible performance. (**Stephen, 2015**).

4.3 Utilisation de Chlorpromazine

La chlorpromazine est couramment utilisée pour traiter plusieurs troubles psychiatriques et conditions médicales, incluant :

- Schizophrénie (surtout les signes positifs).
- La maladie maniaco-dépresseur aigu bipolaire se caractérise par une agitation aiguë et un comportement explosif hyperexcitable qui est disproportionné par rapport à la provocation initiale.

- Afin de gérer les nausées et les vomissements, y compris les nausées et les vomissements pendant les interventions chirurgicales.
- Tranquillisation de l'arrestation avant la chirurgie.
- Autre traitement pour le tétanos.
- Intermittente porphyrie aiguë.
- Remédiation supplémentaire pour le syndrome sérotoninergique.
- Réduire les nausées et les vomissements liés à la migraine (**Jufe, 2011**).

La chlorpromazine a principalement été démontré efficace dans le trouble bipolaire pour gérer l'épisode maniaque de la maladie bipolaire, avec une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, une augmentation de l'excitabilité et de l'impulsivité, ainsi que des idées grandioses. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la chlorpromazine comme traitement pour les signes persistants, une condition médicale où le hiccuping persiste pendant plus de 48 heures. Concernant la psychose aiguë, des recherches ont démontré que la chlorpromazine a été efficace comme traitement à court terme pour gérer la combativité et le comportement agressif chez les enfants. (**Valdovinos et Frazee, 2020 ; Kohse et Hollmann, 2017**).

4.4 Administration de chlorpromazine

La chlorpromazine est commercialisée sous deux formes :

- **Forme orale** : comprimés sécables à 10mg, 25mg, 50mg, 100mg et 200mg
 - **Forme injectable** : solution pour injection intramusculaire et intraveineuse
- La posologie de la chlorpromazine est individualisée et adaptée pour chaque patient en fonction de l'indication, de la sévérité des symptômes et de la réponse au traitement (**Choi M et al., 2020**). Le tableau suivant résume les posologies de ce médicament :

Tableau 02. Les posologies de la chlorpromazine par indication (*Slim et al., 2016*).

La maladie	Voie orale	Voie injectable
Schizophrénie	<p>Initiation : 25 à 75 mg, 2 fois par jour (soit 50 à 150 mg/jour au total)</p> <p>Dose d'entretien habituelle : 200 mg/jour (dose maximale : 800 mg/jour)</p>	<p>Initiation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose initiale : 25 mg - Doses supplémentaires possibles : 25 à 50 mg dans les 4 heures après la première injection <p>Dose d'entretien habituelle: 300 à 800 mg/jour fractionnés en plusieurs injections</p>
Nausées/Vomissements	10 à 25 mg, à répéter toutes les 4 à 6 heures si persistance des symptômes	25 à 50 mg, à répéter toutes les 4 à 6 heures si nécessaire
Hoquet persistant	Traitement initial : à 25-50 mg toutes les 6 à 8 heures pendant 2 à 3 jours	Relais voie injectable en cas d'échec après ce délai initial
Appréhension préopératoire	dose de 25 à 50 mg, administrée 2 à 3 heures avant l'opération	dose de 12,5 à 25 mg, administrée 2 à 3 heures avant le geste

4.5 Classification de la chlorpromazine en fonction de la puissance

D'après des recherches qui ont utilisé la chlorpromazine comme comparateur, la notion d'équivalent-chlorpromazine a été construite. En adaptant les doses de tous les antipsychotiques de première génération, il est possible d'obtenir le même effet thérapeutique. Ainsi, il est possible de déterminer le rapport entre la dose d'un antipsychotique quelconque et la dose de chlorpromazine qui permet d'atteindre cet effet. On considère par exemple que 2 mg d'halopéridol sont équivalents à 100 mg de chlorpromazine. Tous les antipsychotiques de première génération ont des équivalences respectives (Pissot, 2014 ; Coupriet *al.*, 2004).

5 Mise en forme du médicament

5.1 Principe actif

La présence d'un ou plusieurs principes actifs est indispensable pour toute forme pharmaceutique, qui doit répondre aux trois critères suivants : efficacité, sécurité et qualité (le Hir, 2001 ; Talbert *et al.*, 2001). Chacun des éléments d'un médicament qui vise à agir de manière pharmacologique et thérapeutique (Jorf, 2007), ou à avoir un effet direct lié au diagnostic, au traitement ou à la prévention d'une maladie, ou aux fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques (Aiche *et al.*, 2008 ; Orphee, 2008).

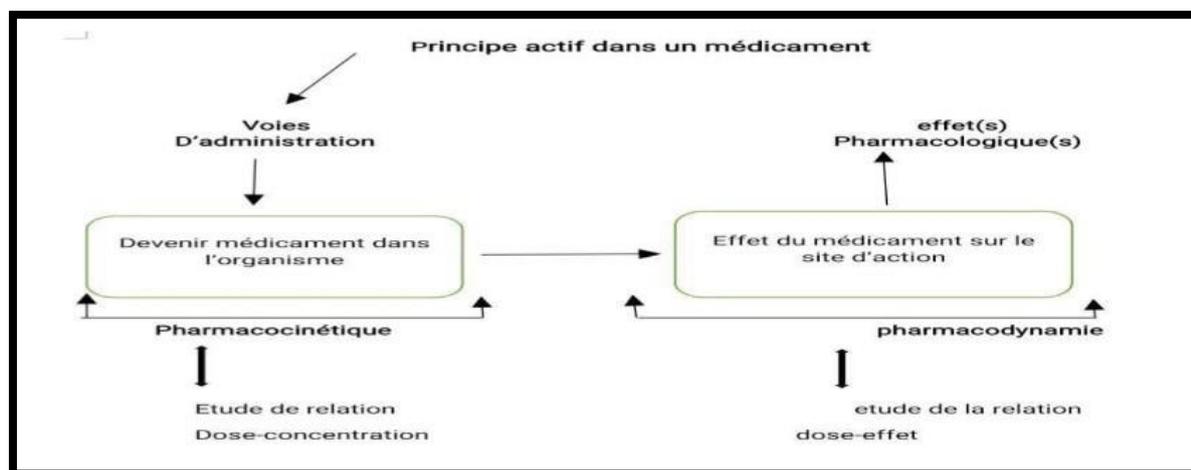


Figure 02. Le principe actif dans un médicament (Stanke, 2012).

5.2 Pharmacocinétique de la chlorpromazine

5.2.1 Absorption

L'absorption de la chlorpromazine se produit rapidement. Sa biodisponibilité par voie orale est limitée, en raison d'un effet de premier passage hépatique significatif ; elle oscille entre 10 et 69 %. Le taux sérique maximal est atteint dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection intramusculaire par voie injectable. Les niveaux plasmatiques de chlorpromazine varient considérablement entre les individus. (**Christen, 2000**).

5.2.2 Distribution

La chlorpromazine est très répandue dans les cellules. Elle a une forte corrélation avec les protéines plasmatiques, principalement l'albumine. La barrière hémato-encéphalique est franchie. Elle se propage aussi par le placenta et est évacuée dans le lait maternel (**Christen, 2000**).

5.2.3 Métabolisme

La chlorpromazine subit un processus métabolique significatif dans le foie et les reins, principalement par les enzymes cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4. Les métabolites principaux sont détectés entre 10 et 12 heures après l'administration. Les réactions de métabolisation comprennent des hydroxylations aux positions 3 et 7 du noyau phénothiazine et la déméthylation de la chaîne latérale N-diméthylaminopropyle, ainsi que la formation de N-oxyde. Environ 20% de la chlorpromazine et de ses métabolites sont excrétés de manière inconditionnelle dans l'urine. Les métabolites tels que le démonométhylchlorpromazine et le dédiméthylchlorpromazine, ainsi que leurs métabolites sulfoxyde et chlorpromazine-N-oxyde, sont excrétés inchangés dans l'urine. Le reste (environ 80%) se compose de métabolites conjugués, principalement des O-glucuronides et des N-oxydes. Les métabolites principaux comprennent le sulfoxyde de chlorpromazine, le monoglucuronide de la N-déméthylchlorpromazine et la 7-hydroxychlorpromazine. Environ 37% de la dose administrée de chlorpromazine est excrétée dans l'urine (**Weinreb et al., 1978**).

5.2.4 Elimination

Le processus d'élimination de la chlorpromazine se fait principalement par voie urinaire et biliaire (**Christen, 2000**).

5.2.5 La demi-vie

La demi-vie de la chlorpromazine dans le plasma est d'environ 30 heures, tandis que celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus) (**Christen, 2000**).

5.3 Pharmacodynamique de chlorpromazine

- La chlorpromazine agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques de type D2, ce qui lui confère son activité anti-dopaminergique (**López-Muñoz et al., 2005**).
- Au sein du système limbique, une inhibition modérée des récepteurs D2 semble être responsable des effets antipsychotiques de la chlorpromazine (**Seeman, 2002**).
- En plus de son influence sur les récepteurs dopaminergiques, la chlorpromazine agit également sur d'autres systèmes de neurotransmission, notamment la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et l'histamine. Cette diversité d'action pharmacodynamique pourrait contribuer à son efficacité clinique (**Shen, 1999**).
- La chlorpromazine exerce des effets antiémétiques en bloquant les récepteurs D2 dopaminergiques, muscariniques et histaminiques situés dans la zone gâchette chémoréceptrice. (**Belova et al., 2007**).
- Des recherches indiquent que la chlorpromazine peut augmenter l'activité des récepteurs GABAA, ce qui pourrait expliquer en partie ses effets sédatifs. (**Shen, 1999**).

6 Mécanisme d'action de chlorpromazine

La chlorpromazine exerce son action en tant qu'antagoniste (agent bloquant) sur divers récepteurs post synaptiques :

- Les récepteurs dopaminergiques : (sous-types D1, D2, D3 et D4), qui possèdent différentes propriétés antipsychotiques pour les symptômes productifs et improductifs.
- Elle agit aussi sur les récepteurs sérotoninergiques : (5-HT1 et 5-HT2), présentant des effets anxiolytiques, antidépresseurs et antiagressif, ainsi qu'une diminution des effets secondaires extrapyramidaux, en entraînant également une augmentation

de poids, une baisse de la pression artérielle, des problèmes de sédation et d'éjaculation).

- En ce qui concerne les récepteurs histaminergiques (récepteurs H1) : relaxation, antiémésie, vertiges, diminution de la pression artérielle et obésité.
- Au niveau des récepteurs alpha1/alpha2 : propriétés anti-sympathomimétiques, diminution de la tension artérielle, tachycardie réflexe, vertiges, sédation, hypersalivation et incontinence, ainsi que dysfonction sexuelle, mais peut également atténuer le pseudoparkinsonisme - controversé et enfin muscarinique (cholinergique)
- Sur les récepteurs (M1/M2) : entraînant des signes anticholinergiques tels que la bouche sèche, une vision floue, l'obstipation, la difficulté/incapacité à uriner, la tachycardie sinusale, les modifications du rythme cardiaque et la perte de mémoire. Cependant, l'action anticholinergique peut restreindre les effets secondaires extrapyramidaux.

En outre, la chlorpromazine est un inhibiteur présynaptique de la recapture de dopamine faible, ce qui peut avoir des effets antidépresseurs (légers) et antiparkinsoniens. On pourrait aussi expliquer cette action par l'agitation psychomotrice et l'aggravation de la psychose (Veijola et al., 2014).

7 Toxicité de chlorpromazine

La CPZ et certains de ses métabolites ont été signalés pour causer une toxicité idiosyncrasique qui signifie « spécifique à un individu » (Abernathy et al., 1977 ; Tavoloni et Boyer 1980 ; Yeung et al., 1993 ; Parmentier et al., 2013).

7.1 Hépatotoxicité

Des traitements qui ont été faits sur des patients ont révélé qu'une incidence de cholestase de 1 à 2 % et 0,01 % de neutropénie ont été signalés chez les patients traités par CPZ à des doses thérapeutiques (Watson et al., 1988 ; Horikawa et al., 2003 ; DeAbajo et al., 2004 ; Flanagan et Dunk, 2008). Dans les cellules HepaRG, la toxicité du CPZ comprend, entre autres, le stress oxydatif qui entraîne une cholestase causée par la CPZ causée par une réduction de l'écoulement des acides biliaires associée à une altération du potentiel membranaire mitochondrial (Antherieu et al., 2013). En outre, les agents réactifs de l'oxygène (ROS) dégagés par CPZ provoquent une peroxydation lipidique et une réduction

du glutathion intracellulaire dans les cellules interstitielles de l'ovaire du rat, ce qui peut entraîner une toxicité ovarienne et reproductive (Elmorsy et al., 2017). Dans les cellules HepaRG, d'autres mécanismes de toxicité peuvent être associés à la régulation de l'expression des transporteurs de drogues, comme la pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP) et la résistance multimédicaments protéine 3 (Antherieu et al., 2013).

7.2 Cytotoxicité

Les effets cellulaires du CPZ ont été décrits de manière très variée dans la littérature. Selon (Gutz et Spirtes, 1964), il a été suggéré que le CPZ avait une action principalement spécifique sur la membrane cellulaire. Selon (Dujovne et Zimmerma, 1968) il a été rapporté que le CPZ a provoqué la fuite d'enzymes issus des cellules en suspension. On a constaté des effets similaires (Zimmerman et Kendler, 1970) lorsqu'on a exposé les cellules hépatiques humaines à la CPZ ou à d'autres dérivés de la phénothiazine. Leur hypothèse était que ces médicaments ont causé des dommages aux cellules ou modifié la perméabilité de leurs membranes.

7.3 Toxicité musculaire

La chlorpromazine et d'autres phénothiazines similaires sont connues pour entraîner des changements structurels dans les mitochondries et les myofibrilles des muscles cardiaques (Alexander et Nino, 1969 ; Saito et al., 1981). D'après des expériences menées, il a été démontré qu'une dose significative de chlorpromazine a également provoqué des changements ultra-structurels dans les muscles osseux. Les problèmes de marche chez les rats sous traitement à la chlorpromazine pourraient être principalement dus à des problèmes nerveux (Baldessarini, 1980). Mais cela peut en partie être le résultat d'un effet toxique direct sur le muscle squelettique. La lyse myofibrillaire a été observée dans les régions du muscle extenseur du grand dorsal où les mitochondries étaient plus grandes que celles des myocytes adjacents. Ainsi, il est possible que les myocytes présentant une lyse myofibrillaire significative dans le muscle long extenseur des orteils soient des cellules musculaires rouges qui étaient spontanément présentes dans les parties du muscle long extenseur des orteils étudiées (Saito et al., 1981). L'étude montre que la chlorpromazine inhibe la NADH-cytochrome réductase et diminue la production d'ATP dans les mitochondries (Dawkins et al., 1960). Certains chercheurs ont récemment rapporté que la chlorpromazine inhibait l'ATPase dépendante du Ca²⁺ en inhibant spécifiquement la calmoduline (Levin et Weiss, 1978 ; Gietzen et al., 1981).

7.4 Toxicité cardiaque

Les effets toxiques de la chlorpromazine sur le cœur sont liés à des modifications de l'expression de différentes enzymes et protéines. Après l'administration de CPZ, ils ont observé des changements dans l'E-cadhérine cardiaque et la caveoline-1 (**Huang, 2011**).

Ils ont aussi prouvé que le traitement par CPZ peut causer des affections cardiovasculaires. Nombreux sont les cas de décès subites associés à la CPZ lors d'autopsies médico-légales (**Sakai et al., 2010**). Les modifications dans les activités du superoxyde dismutase et de la catalase sont liées à la toxicité du CPZ (**Li Ting, 2008**).

Après l'étude l'expression des protéines de l'E-cadhérine ont été fortement diminuée et celle de la caveolin-1 a été très élevée. Selon la recherche, la toxicité entraîne diverses altérations des protéines cardiaques qui peuvent être associées à une diminution de la fonction cardiaque (**Huang, 2011**).

En résumé, les résultats suggèrent que les changements dans l'expression de l'E-cadhérine et de la caveolin-1 peuvent entraîner une dysfonction cardiaque. Les protéines découvertes dans cette étude peuvent être bénéfiques pour dévoiler les mécanismes qui sous-tendent la toxicité causée par le CPZ et peuvent également apporter des renseignements supplémentaires pour de futures études (**Huang, 2011**).

8 Contre-indications de chlorpromazine

- La chlorpromazine est déconseillée chez les patients allergiques aux phénothiazines et chez ceux sous traitement antihypertenseur en raison du risque d'hypotension. Son usage est aussi à éviter avec d'autres médicaments affectant le système nerveux central et chez les patients souffrant de troubles convulsifs non contrôlés. Elle n'est pas approuvée pour les psychoses liées à la démence et peut diminuer l'efficacité des médicaments dopaminergiques. De plus, elle est contre-indiquée avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Cependant, sous une surveillance médicale stricte, son utilisation pendant l'allaitement peut être envisagée si les bénéfices l'emportent sur les risques (**Klinger et al., 2013**).
- La chlorpromazine peut être utilisée pendant la grossesse à faible dose après une évaluation du rapport bénéfice/risque, surtout au 3ème trimestre. Les prescripteurs

doivent privilégier des alternatives et utiliser la dose minimale sous surveillance étroite (**Bascoul et al., 2015**).

9 Effets secondaires de Chlorpromazine

La chlorpromazine peut causer divers effets indésirables, notamment des troubles du système nerveux central tels que la somnolence et l'anxiété, des effets anticholinergiques comme la sécheresse buccale, et des symptômes neurologiques tels que des mouvements involontaires. Des complications à long terme incluent des troubles graves comme la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques (**Solmi et al., 2017**).

Chapitre II
Stress oxydatif

1. Généralité sur le stress oxydatif

De manière physiologique, l'oxygène est un composé vital et il est converti en molécules d'eau dans la chaîne respiratoire mitochondriale. L'importance de cette réaction réside dans le fait qu'elle fournit à la cellule toute l'énergie requise (sous forme d'ATP) pour accomplir ses vastes fonctions. Néanmoins, la réduction de l'oxygène en eau n'est pas complète car 0,4 à 4% de l'oxygène se métamorphose en espèces réactives de l'oxygène (ROS) (AYACHI *et al.*, 2022) ; Le stress oxydatif, également connu sous le nom de stress oxydant, est causé par un déséquilibre entre la "pro-oxydants/antioxydants" afin de favoriser les oxydants (Dellaoui, 2021). Cela entraîne des dégâts oxydatifs de tous les éléments cellulaires : les lipides sont responsables de modifications des membranes cellulaires, les protéines entraînant des altérations des récepteurs et des enzymes, et les acides nucléiques sont susceptibles de mutation et de cancérisation (Tremellen, 2008). Ainsi, il est possible que le stress oxydatif se manifeste suite à la surproduction d'oxydants tels que les espèces actives de l'oxygène. Et lorsque les systèmes de défense antioxydants diminuent (Flohé *et al.*, 1984).

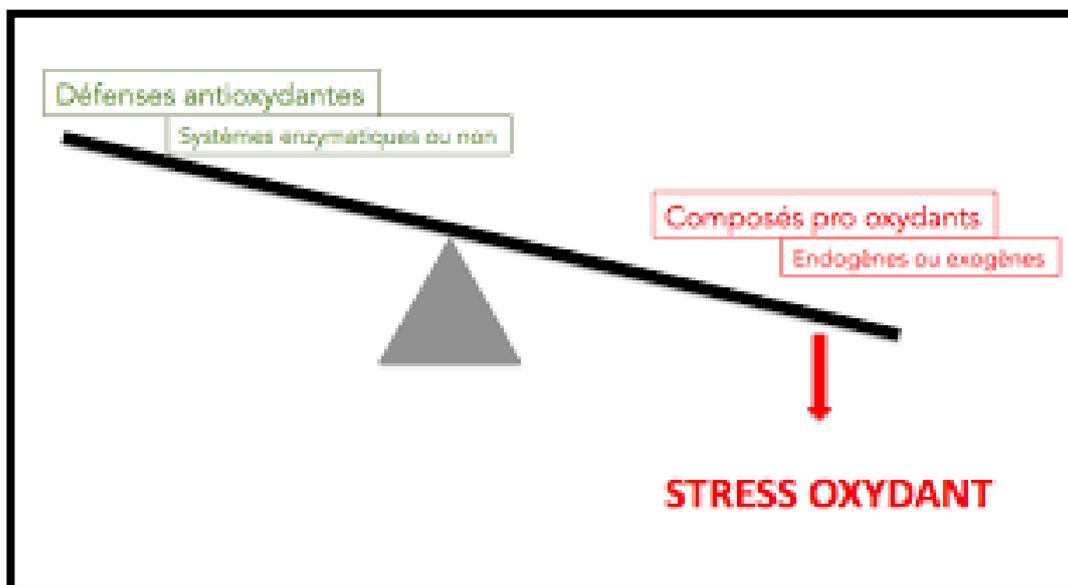


Figure 03. Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule (Franck et Thibaut, 2015).

2. Radicaux libres

Un radical libre est un type de substance chimique, qu'il s'agisse d'un atome, d'une molécule ou d'une partie de molécule, qui possède un ou plusieurs électrons libres (non apparié) sur son orbitale externe. Cela lui permet d'être très réactif envers les autres molécules, ce qui lui donne une demi-vie très courte (allant de nano- à milliseconde) (**Franck et Thibaut, 2005**). Il s'agit d'un déséquilibre temporaire qui est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron, soit par le transfert de cet électron libre sur une molécule différente (**Yzydorczyk, 2011**). La formation de radicaux libres peut se produire : soit lors d'une réaction redox (perte ou gain d'un électron d'une molécule non-radicalaire). Ou bien pendant la rupture symétrique de la liaison covalente d'une molécule non-radicalaire, chaque atome conserve son électron (**Franck et Thibaut, 2005**). Ils se forment naturellement dans l'organisme et sont nécessaires au bon fonctionnement du métabolisme (**Franck, 2015**). (La transmission de signaux cellulaires, la défense immunitaire contre les agents pathogènes, la destruction des cellules tumorales par apoptose, le cycle cellulaire, la différenciation cellulaire, la régulation de la dilatation capillaire et le fonctionnement de certains neurones). Cependant, en règle générale, les radicaux libres jouent un rôle dans le stress oxydatif en provoquant une série de réactions en chaîne (**Yzydorczyk, 2011**). Ils peuvent également provenir d'une source exogène et lorsque trop de radicaux libres externes sont ajoutés, il se crée un déséquilibre (**QUENET, 1982**).

2.1. Type des radicaux libres

Il existe deux grandes familles d'espèces réactives (**Sies, 1991**) :

- Les espèces réactives à l'oxygène (ERO).
- Les espèces réactives à l'azote (ERN).

2.1.1. Espèces réactives oxydantes (ERO)

La mitochondrie est la principale source des (ERO), elles sont des molécules contenant de l'oxygène, mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule de dioxygène (**Morel et Barouki, 1999 ; Ederlé et al., 2018**). L'oxygène peut subir des étapes successives de réduction menant à la formation d'ERO, Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des messagers cellulaires essentielles important au l'homéostasie, réguler la durée de vie espèces animales. Les ERO déclenchent plusieurs réponses physiologiques essentielles pour la survie des neurones, les cardiomyocytes ou des macrophages (**Ederlé et al., 2018**).

Les espèces réactives de l'oxygène ont des caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 03. Caractéristiques des espèces réactives de l'azote Les espèces réactives de l'oxygène avec des caractéristiques (**Barouki, 2006**).

Noms	Symboles	Caractéristiques
Radical hydroxyle	HO [•]	Réactif, peu diffusible, altère protéines, ADN
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂	Non radical, stable, faiblement toxique, peut former HO.
Oxygène singulet	¹ O ₂	Non radical, très réactif, très instable.
Radical anion superoxyde	O ₂ ^{•-}	Radical peu réactif, stable, non toxique, peut former HO.
Oxygène moléculaire	O ₂	Bi-radical, stable, faible pouvoir oxydant

2.1.2. Espèces réactives de l'azote (ERN)

Les espèces réactives de l'azote (ERN) radicalaires ou non radicalaires sont des dérivés du métabolisme de l'oxygène synthétisent par les types cellulaires vasculaires, elles sont assurées par différents systèmes enzymatiques « NADPH oxydase, NO synthase, la chaîne respiratoire mitochondriale ». Les ERN sont issues de l'activité de l'enzyme NO -synthase qui libère le mono-oxyde d'azote (NO.). Ce dernier va donner plusieurs dérivés d'ERN. Il s'agit donc principalement du monoxyde d'azote est très diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques (**Baudin, 2006 ; Beaudoux et al.,2006 ; Migdale et Serr,2011**). Le tableau suivant montre différentes caractéristiques des espèces réactives de l'azote.

Tableau 04. Caractéristiques des espèces réactives de l'azote (Tessier et Marconnet, 1995).

Noms	Symboles	Caractéristiques
Monoxyde d'azote	NO•	Très diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques
Dioxyde d'azote	NO ₂	Déclencheur de la peroxydation lipidique
Peroxyde nitrite	ONOO-	Très toxique, non radicalaire, très dangereux en plus de l'oxydation des LDL

2.2. Source de production des radicaux libres

2.2.1. Source endogène

Ils proviennent du métabolisme physiologique mais ils peuvent également être générés lors de "déviation" du métabolisme cellulaire bien que, la respiration oxydative est la principale source d'énergie pour les cellules aérobies. L'oxygène est l'accepteur final des électrons dans la chaîne de transport des électrons, ce qui fait de la mitochondrie le principal producteur de radicaux libres (AYACHI *et al.*, 2022).

2.2.2. Source exogène

Les radicaux libres exogènes proviennent d'un apport extérieur, c'est-à-dire d'une exposition à un milieu toxique. Il est causé par :

- La pollution ;
- Les métaux lourds ;
- Le tabac ;
- L'ozone ;
- Les polluants alimentaires (additifs) ;
- Les graisses saturées d'origine alimentaire ;
- L'alcool ;
- Les excès de sucres ;
- Les drogues ;
- L'exposition prolongée au soleil et aux rayons UV (Alber *et al.*, 2010).



Figure 04. Sources de production des radicaux libres (Mammeri et Zelbah, 2021).

3. Les cibles biologiques du stress oxydant

3.1. Oxydation de l'ADN

- Les dommages oxydatifs à l'ADN peuvent être le plus dangereux pour la cellule car il affecte le cycle cellulaire et conduit à des mutations et le cancer (Floyd, 1990).
- Les ROS ont la capacité de réagir avec la base de guanine (G) de l'ADN afin de la convertir en 8-hydroxy-2'déoxyguanosine (8-OH2DG), ce qui peut provoquer des mutations spécifiques dans l'ADN, pouvant entraîner le développement du cancer (Gasmi Salim, 2018).

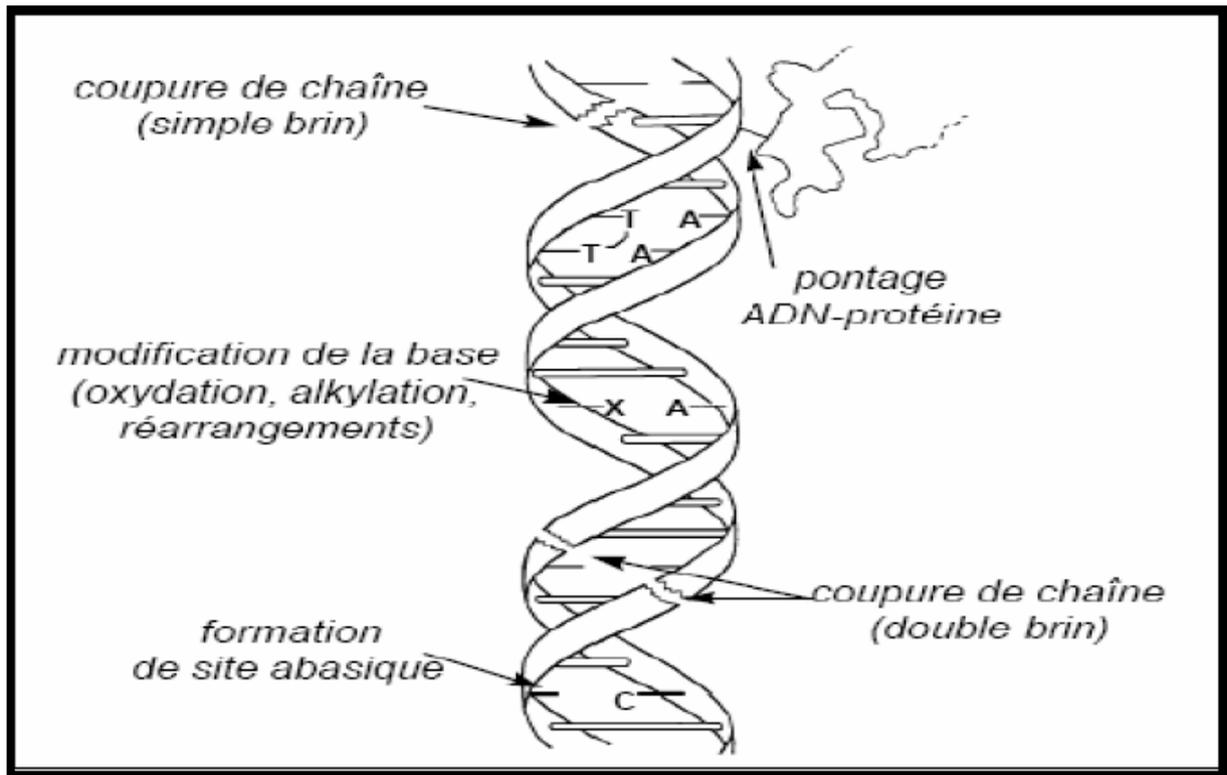


Figure 05. Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

3.2. Peroxydation lipidique

Les radicaux libres oxygénés ciblent les acides gras polyinsaturés tels que les acides linoléiques ou arachidoniques, ce qui entraîne des réactions en chaîne de peroxydation lipidique qui modifient la fluidité et la perméabilité de la membrane (Goldsworthy et al., 1972).

3.3. Oxydation des protéines

Les modifications des structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines sont causées par les radicaux libres oxygénés, qui génèrent des dérivés protéiques carbonylés grâce à divers mécanismes tels que la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (Gasmi Salim, 2018).

4. Conséquences du stress oxydant

Dans les organismes vivants, les radicaux libres oxygénés sont produits de façon continue. Les radicaux libres affectent particulièrement toutes les molécules biologiques avec

des doubles liaisons, ce qui entraîne une grande réactivité de ces substances chimiques vis -à-vis des lipides, des protéines et de l'ADN. C'est la raison pour laquelle les effets des radicaux libres sont observés dans l'ensemble de l'organisme et dans diverses affections (**Goudable, et Favier, 1997**).

5. Antioxydants (Systèmes de défense)

Les antioxydants sont des molécules capables d'inhiber ou de ralentir l'oxydation d'autres molécules, agissent en neutralisant ces radicaux libres, réduisant ainsi les dommages potentiels qu'ils peuvent causer. Ils jouent un rôle important dans la protection contre le stress oxydatif et sont associés à de nombreux effets bénéfiques pour la santé (**Valko et al., 2007**). Les antioxydants peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur origine et de leurs mécanismes d'action (**Pham et al., 2008**).

5.1. Antioxydant enzymatique

5.1.1. Super oxyde dismutase (SOD)

La défense contre le stress oxydatif est assurée par ces métalloprotéines, qui sont l'une des premières lignes de défense. Elles éliminent l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ par une réaction de dismutation, ce qui le transforme en peroxyde Hydrogène (**AYACHI et al., 2022**). On retrouve la SOD cytoplasmique (Cu-Zn-SOD) et la SOD mitochondrial (Mn-SOD) chez les mammifères (**Berenguer et al., 2003**). La SOD est présente dans toutes les régions du cerveau. Elle a connu une augmentation significative de son activité, ce qui a été associé à des événements maniaques et dépressifs (**Gasmi Salim, 2018**).

5.1.2. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) joue un rôle essentiel dans le corps humain en tant qu'antioxydant endogène. Son rôle consiste à stimuler la diminution du H_2O_2 dans l'eau et à réduire les hydroperoxydes organiques (ROOH) dans les alcools (**Fontaine, 2007**).

5.1.3. Catalase (CAT)

Les catalases sont des composés de l'hémoglobine. Le peroxyde d'hydrogène peut être converti en eau et en oxygène moléculaire. Les peroxysomes, les hépatocytes, les érythrocytes, Il existe deux approches différentes pour évaluer l'activité de la catalase : La

concentration de peroxyde d'hydrogène diminue ou la formation d'oxygène se produit. Ces techniques sont extrêmement délicates, mais exigent des conditions expérimentales rigoureuses comme le manque d'oxygène (Hwang, 2013 ; Tanguay, 2023).

5.1.4. Glutathione-S-Transférase (GST)

La conjugaison du glutathion à des substrats électrophiles est catalysée par une famille d'enzymes multifactorielles appelées Glutathion S-transférase, qui se trouve dans tous les organismes (Pemble, 1994). Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans la dégradation d'une grande diversité de composés xénobiotiques tels que les agents cancérigènes, les médicaments antitumoraux et les polluants environnementaux, ainsi que des composés endogènes tels que les peroxydes et les sous-produits de l'activité des espèces d'oxygène réactif (Sherratt et Hayes, 2001).

5.2. Antioxydant non enzymatique

5.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine) connu par son puissant pouvoir antioxydant (Menon et Goswami, 2007 ; Douris et al., 2009). Le glutathion est principalement synthétisé par le foie et représente le premier système de défense antioxydant non enzymatique des cellules (Yu H et al., 2003 ; Yu W et al., 2003). Le GSH est très abondant dans le cytosol, dans le noyau et dans la mitochondrie où il est l'antioxydant soluble majeur de ces compartiments cellulaires (Masella et al., 2005). La forme réduite du glutathion est le GSH et la forme oxydée est le glutathion désulfure (GSSG) (Valko et al., 2006).

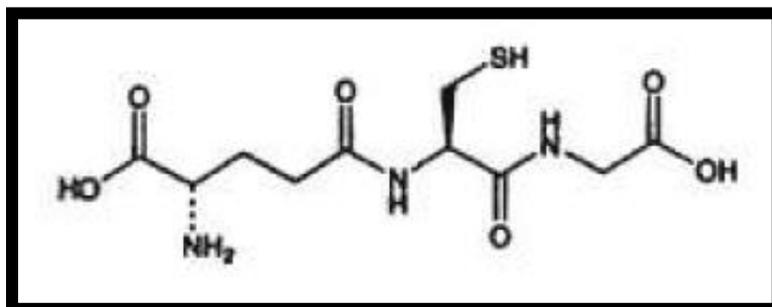


Figure 06. La structure chimique de Glutathion (Sies, 1999).

5.2.2. Oligoéléments

La défense contre le stress oxydant nécessite des métaux tels que le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer. Il est nécessaire d'avoir un cofacteur pour maintenir l'activité catalytique de toutes les enzymes antioxydantes. Il est donc nécessaire de fournir du manganèse à la SOD mitochondriale, du cuivre et du zinc à la SOD cytosolique, du fer à la catalase et du sélénium à la GPx. Toutefois, certains oligoéléments, tels que le fer, sont présents en excès dans l'organisme et sous une forme réduite (**Gasmi Salim, 2018**).

5.2.3. Les vitamines

La vitamine C est produite dans le foie ou dans les reins par la plupart des mammifères. La vitamine C joue un rôle essentiel dans la réduction des EOA ($\text{HO}\cdot$ ou $\text{O}_2\cdot^-$). De plus, elle empêche la peroxydation des lipides en régénérant la vitamine E à partir de l'état radical qu'elle produit lorsqu'elle interagit avec les radicaux lipidiques. Elle joue plusieurs rôles, tels que l'assistance au bon fonctionnement du système immunitaire, la contribution à la production de collagène et de globules rouges, et l'implication dans les processus du métabolisme du fer (**Calop et al., 2012**).

Chapitre III
Généralité sur les organes
étudiés

1 Système nerveux

1.1 Définition

Le système nerveux (SN) est le plus complexe des systèmes du corps. Il supervise toutes les activités de l'organisme. C'est un ensemble de centres nerveux qui ont pour fonction de recevoir et de traiter les informations, puis de les transmettre par les voies nerveuses vers les autres organes. Le système nerveux (SN) englobe tous les organes et tissus nerveux qui régulent les fonctions de sensibilité, de mobilité et intellectuelles et affectives (Takfarinas et al., 2016).

1.2 Histologie du système nerveux

Le système nerveux peut décomposer en trois parties : il est divisé en système nerveux central (SNC), système nerveux périphérique (SNP) et système nerveux autonome ou végétatif. Il est composé de groupes de neurones et d'axones, qui forment des agrégats avec des noms précis (Vibert et al., 2011 ; Takfarinas et al., 2016)

1.2.1 Système nerveux central (SNC)

Est constitué de l'encéphale (les hémisphères cérébraux et la diencephale qui constituent le cerveau cérébral, le cervelet et le tronc cérébral) ainsi que de la moelle épinière (George et al., 2015).

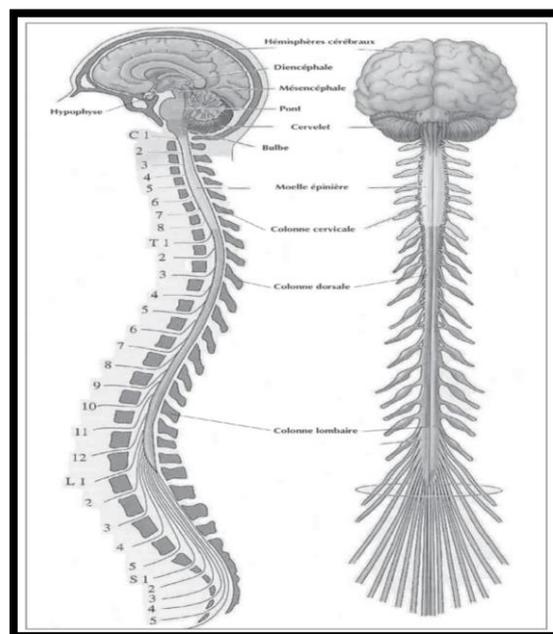


Figure 07. Le système nerveux central : encéphale et moelle épinière (Michel et al., 2019).

1.2.1.1 L'encéphale

L'apparence modeste de l'encéphale humain ne reflète pas ses vastes capacités. Le cerveau, principal composant de l'encéphale, est une masse de tissu gris rosâtre, environ deux fois plus grande qu'un poing, enveloppée et de consistance semblable à du gruau froid. Il contrôle la plupart des actions du corps, dont la perception, le mouvement, les sensations, la pensée, la parole et la mémoire. L'encéphale se divise en trois parties principales : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. (Luys, 1878)

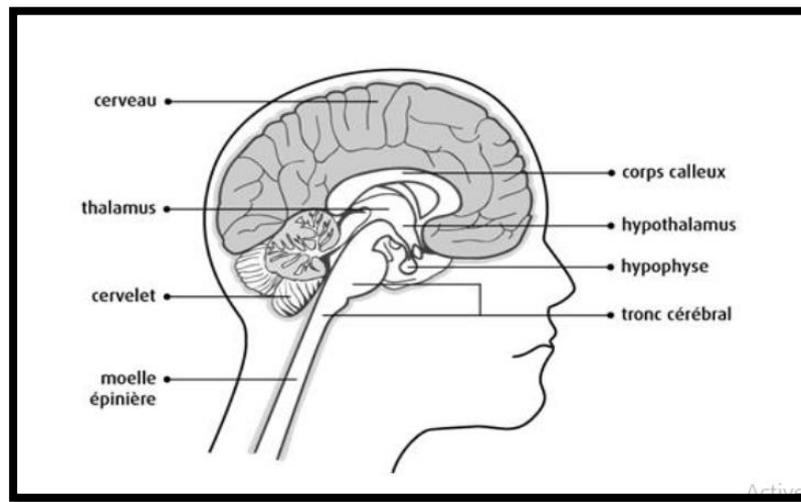


Figure 08. Les principaux composant du L'encéphale (<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/brain-and-spinal-cord/what-is-a-brain-or-spinal-cord-tumour/the-brain-and-spinal-cord>) 20-05-2022)

➤ Cerveau

Il représente le centre des capacités mentales. Celui-ci gère à la fois les fonctions vitales (rythme cardiaque, température corporelle, respiration, etc.) et les fonctions dites « supérieures » (langage, raisonnement, conscience, etc.). Cet organe est composé de deux hémisphères (gauche et droit) dont la surface est divisée en lobes (OECD, 2007). Le cerveau humain, bien que léger, il représente que 2% du poids corporel, consomme environ 20% de l'énergie totale du corps. Donc il consomme beaucoup d'énergie, principalement pour l'activation des neurones. Lorsqu'ils sont actifs, les neurones augmentent le flux sanguin pour obtenir plus d'oxygène et de glucose, mais la demande énergétique peut dépasser cette réponse. Cela entraîne une meilleure oxygénation du sang cérébral pendant l'activité, connue sous le nom de réponse hémodynamique, qui peut durer environ 30 secondes (Bouregghda, 2019).

➤ **Cervelet**

Il constitue environ 11 % du poids de l'encéphale. Sa position se trouve à l'arrière du pont et du bulbe rachidien. Les signaux sensoriels sont traités par le cervelet à partir de l'aire motrice, de différents noyaux du tronc cérébral et de divers récepteurs sensoriels (**Alain et Sylvie, 2015**).

➤ **Tronc cérébral**

Il constitue environ 11 % du poids de l'encéphale. Sa position se trouve à l'arrière du pont et du bulbe rachidien. Les signaux sensoriels sont traités par le cervelet à partir de l'aire motrice, de différents noyaux du tronc cérébral et de divers récepteurs sensoriels (**Alain et Sylvie, 2015**).

1.2.1.2 Moelle épinière

La moelle épinière, une partie de la colonne vertébrale, s'étend du trou occipital jusqu'à la première vertèbre lombaire. Mesurant environ 45 cm de long et 1,5 cm d'épaisseur, elle est suivie par un filum terminal et un cordon fibreux. La moelle épinière produit 31 paires de racines nerveuses, les nerfs rachidiens, chacune comprenant une racine antérieure motrice et une racine postérieure sensorielle. (**Alain et Sylvie, 2015**).

1.2.2 Système nerveux périphérique (SNP)

Les neurones sensitifs font partie du système nerveux périphérique, qui relie les récepteurs sensoriels au système nerveux central. Le contingent moteur somatique comprend les axones moteurs reliant l'encéphale et la moelle aux muscles, tandis que le contingent moteur végétatif innerve les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes. Les neurones périphériques se trouvent dans des ganglions, et les nerfs, composés d'axones, sont souvent entourés de cellules gliales, comme les cellules de Schwann (**George et al., 2015**).

➤ **Système nerveux somatique**

Le système nerveux somatique est constitué de neurofibres motrices somatiques qui transmettent les impulsions nerveuses du système nerveux central aux muscles squelettiques. Il est souvent désigné comme le système nerveux volontaire, car il nous donne la capacité de contrôler nos muscles squelettiques de manière consciente (**Marieb et al., 2014**).

➤ **Système nerveux viscéral**

Les neurofibres motrices viscérales du système nerveux autonome (SNA) régulent les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes. Le SNA, également appelé système nerveux involontaire, contrôle des fonctions telles que les battements cardiaques et la digestion. Il se divise en deux subdivisions fonctionnelles, le système sympathique et le système parasympathique, dont les activités sont souvent opposées, favorisant ce que l'autre inhibe (Marieb et al., 2014).

1.3 Physiologie du système nerveux

1.3.1 Neurones

Des cellules qui ont pour fonction de produire, de traiter et de diffuser l'information. Leur forme est unique, ils sont nombreux et prolongés. La région grise est l'endroit où les cellules se trouvent, tandis que la région blanche forme les prolongements (Rabialahy, 2008). Les neurones se spécialisent dans la communication intercellulaire et la transmission des signaux électriques, se distinguant ainsi des autres cellules. Leurs prolongements, tels que les dendrites, jouent un rôle clé dans la réception des signaux synaptiques. Les dendrites sont riches en ribosomes et en protéines cytosquelettiques, soulignant leur importance dans le traitement et l'intégration des informations neuronales (George et al., 2015).

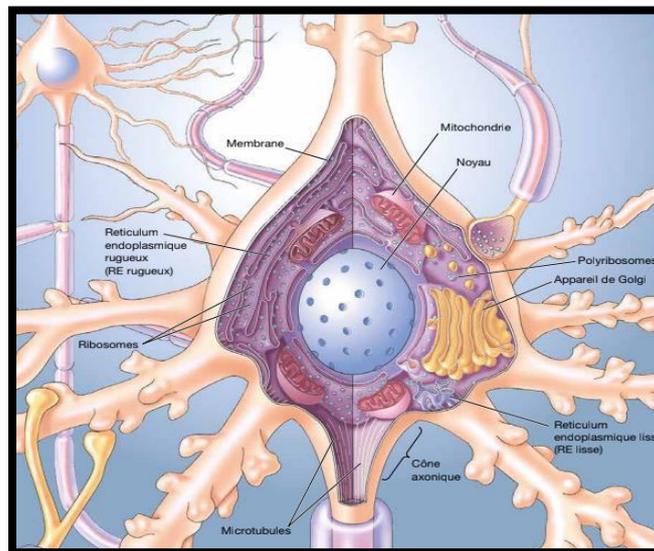


Figure 09. Structure du neurone (Bear et al., 2016).

1.3.2 Synapse

La synapse est l'endroit où deux neurones échangent des données. La libération de substances chimiques appelées neurotransmetteurs est provoquée par l'arrivée du signal électrique dans la fente synaptique. Exemple (l'acétylcholine, la dopamine, le GABA, la sérotonine...) Ces neurotransmetteurs se fixent sur le neurone après la synapse et déclenchent la production d'un signal électrique en déclenchant l'ouverture des canaux, ce qui entraîne la dépolarisation de la membrane (**Riche, 2006**).

1.3.3 Plaque motrice

L'arrivée d'un signal électrique par les nerfs provoque la contraction des muscles. Tous les muscles reçoivent des signaux d'un nerf donné. La plaque motrice est la jonction entre le nerf et le muscle. Quand il y a un influx nerveux, le neurone produit de l'acétylcholine qui se fixera sur des récepteurs des fibres musculaires, provoquant ainsi leur inhibition (**Riche, 2006**)

1.3.4 Cellules gliales

Les cellules gliales sont essentielles dans le tissu cérébral, souvent plus nombreuses que les neurones. Contrairement à ces derniers, elles ne participent pas directement aux transmissions synaptiques ou électriques, mais fournissent un soutien crucial aux neurones. Bien que certaines cellules gliales puissent développer des prolongements semblables à ceux des neurones, ils sont généralement plus petits et remplissent des fonctions différentes. De plus, certaines cellules gliales semblent avoir des capacités de cellules souches, générant ainsi de nouvelles cellules gliales et parfois même de nouveaux neurones. (**David et al., 2015**). Il y a plusieurs types de cellules gliales, résumés dans le tableau suivant :

Tableau 05. Les types de cellules gliales (**Marieb et al., 2014 ; David et al., 2015**).

Les cellules gliales du système nerveux central	Les cellules gliales du système nerveux périphérique
Les astrocytes	Les gliocytes ganglionnaires
Les épendymaires	
Les Microglies	Les neurolemmocytes
Oligodendrocytes	

1.4 Anatomie du cerveau

Le cerveau se compose de deux hémisphères (un hémisphère droit et un hémisphère gauche). Les hémisphères cérébraux représentent la partie la plus importante du cerveau humain, composés chacun d'une couche externe très ridée (le cortex cérébral) et de la substance blanche. Le corps calleux, visible sur la surface médiale des deux hémisphères, est un faisceau de fibres qui relie les deux hémisphères et transmet des messages d'un côté à l'autre. La moitié du corps située du côté opposé est contrôlée par chaque hémisphère cérébral. Si un accident vasculaire cérébral se produit sur le côté droit du cerveau, il peut entraîner un faible ou une paralysie du bras ou de la jambe gauche (Bouregghda, 2019).

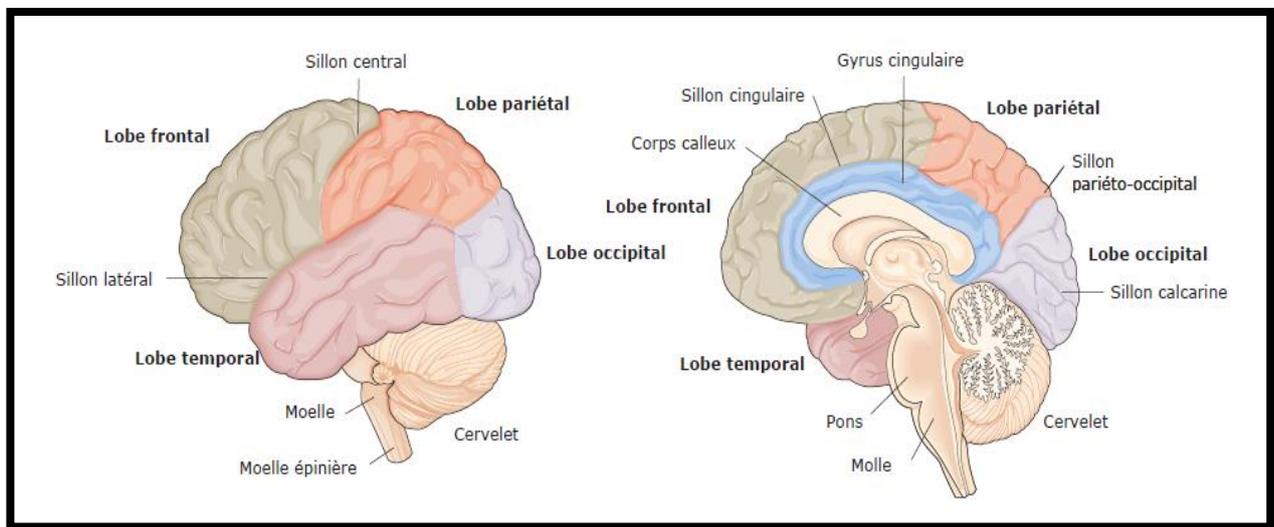


Figure 10. Les hémisphères cérébraux (Kandel et al. 2013).

Il existe quatre lobes dans chaque hémisphère cérébral : le frontal, le pariétal, le temporal et l'occipital, et il est essentiel de saisir que chaque lobe du cerveau ne fonctionne pas de manière autonome. Des liens extrêmement complexes existent entre les lobes du cerveau et les hémisphères droit et gauche (Bouregghda, 2019).

- **Lobe frontal** : correspond à la partie antérieure du cerveau. Son rôle est de superviser les mouvements volontaires. De la même manière, il joue un rôle dans les domaines de la planification et du langage (AMMAR, 2019).

- **Lobe pariétal** : se trouve dans la partie supérieure du cerveau, derrière le lobe frontal. Les fonctions somato-sensorielles sont principalement responsables du traitement des informations provenant de la peau, telles que la chaleur et la texture (AMMAR, 2019).
- **Lobe occipital** : est le lobe postérieur du cerveau. Son domaine d'activité est celui de la vision (AMMAR, 2019).
- **Lobe temporal** : correspond à la zone comprise entre l'arcade auxiliaire et l'oreille. Certaines fonctions sensorielles, émotionnelles, de mémorisation et de compréhension sont impliquées (AMMAR, 2019).

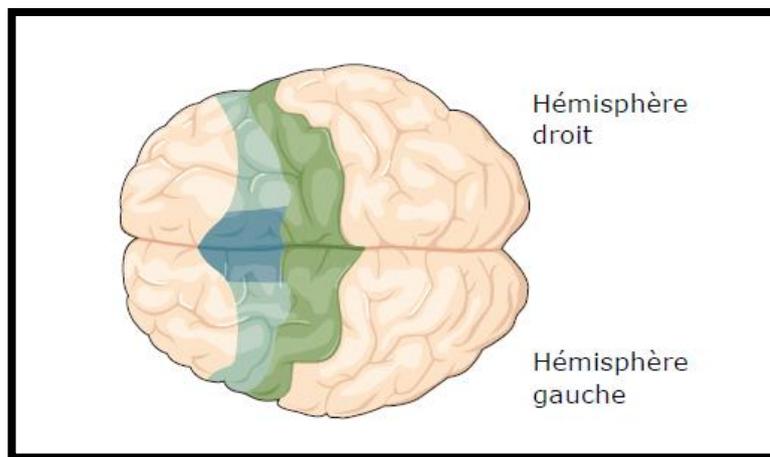


Figure 11. Les lobes principaux et quelques sillons évidents du cortex cérébral chez l'homme (Kandel *et al.* 2013).

2 Quadriceps

2.1 Généralité sur les muscles

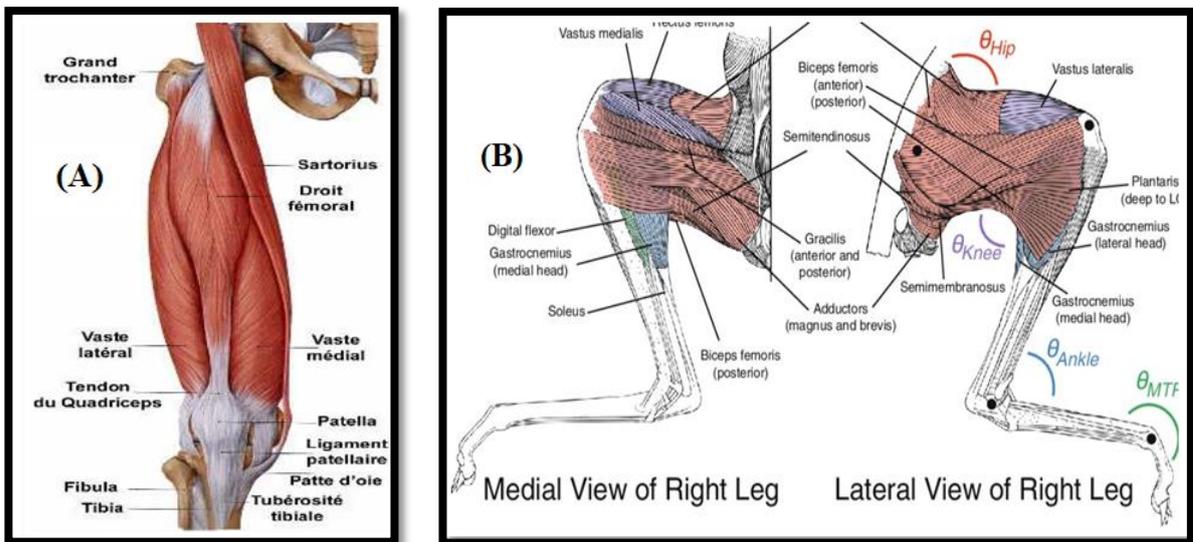
Les muscles, complexes et diversifiés, sont essentiels à l'interaction des organismes avec leur environnement. Le muscle squelettique, contrôlé volontairement, permet le mouvement des parties du corps relié au squelette. En contraste, les muscles lisses, régis par le système nerveux autonome, assurent le fonctionnement interne des organes. Le muscle cardiaque, unique au cœur, fonctionne de manière autonome pour maintenir la circulation sanguine (Pellet, 2013).

Les cellules du muscle strié sont spécialisées dans la conversion de l'énergie chimique en énergie mécanique, permettant ainsi la production de mouvement à travers les

articulations. La structure d'un muscle squelettique est constituée de fibres musculaires, regroupées en factions, variant de quelques dizaines à quelques milliers, mesurant entre 10 et 100 μm de diamètre et plusieurs centimètres de long. Les propriétés de force et de vitesse de contraction d'un muscle dépendent de la taille et de l'orientation des fibres impliquées (Pellet, 2013).

2.2 Définition du quadriceps

Le quadriceps est un gros muscle du membre inférieur se trouvant dans la loge antérieure de la cuisse. Son innervation est assurée par le nerf fémoral provenant des racines L2, L3, L4 et il est constitué de quatre tendons : le nerf fémoral droit, le nerf intermédiaire, le nerf latéral et le nerf médial (Kamina, 2009 ; Dufour, 2015).



Figures 12. Quadriceps d'un être humain (A) et d'un rat *wistar* (B)

2.3 Différents tendons du quadriceps

- **Droit fémoral** : le tendon le plus en surface du muscle quadriceps, s'attache à l'épine iliaque antéro-inférieure de l'os coxal par son tendon direct, à l'incisure supra-acétabulaire par son tendon réfléchi, et au grand trochanter du fémur par son tendon récurrent. Son corps tendineux, long et fusiforme, descend en arrière. Il se termine à la base de la patella, ainsi qu'au ligament patellaire pour certaines fibres (Dufour, 2015).

- **Vaste intermédiaire** : Son origine se trouve dans les fibres charnues des 2/3 supérieurs de la partie antérieure et postéro-latérale de la diaphyse fémorale et du septum intermusculaire latéral. Elle possède un tendon semi-cylindrique qui se termine à la base de la patella (**Dufour, 2015**)
- **Vaste latéral** : Le tendon du muscle vast latéral s'origine à partir de divers points, y compris le grand trochanter du fémur, la ligne âpre du fémur et le septum intermusculaire fémoral latéral. Il est épais dans sa partie centrale et se termine par des fibres tendineuses reliant le tendon du muscle droit fémoral et la patella. Il forme également le rétinaculum patellaire latéral, renforçant ainsi la capsule articulaire avec trois faisceaux distincts (**Dufour, 2015**)
- **Vaste médial** : il s'attache à la partie supérieure interne du fémur et au septum intermusculaire médial. Il se dirige vers le bas, vers l'avant et vers l'intérieur, se terminant sur la base médiane de la patella. Sa position plus basse et plus horizontale que celle du vaste latéral assure un rappel patellaire contre la déviation latérale. Il forme également le rétinaculum patellaire médial, consolidant la capsule articulaire (**Dufour, 2015**).

Tous les tendons ont une seule articulation, à l'exception du droit fémoral qui est biarticulaire. Ces tendons ont leur propre insertion proximale, mais se confondent à leur terminaison pour former le tendon quadricipital qui s'insère sur la patella. Le ligament patellaire prolonge ce dernier jusqu'à la tubérosité tibiale (**Kamina, 2009 ; Dufour, 2015**).

2.4 Rôle du quadriceps

L'action du quadriceps consiste à étendre le genou, assisté par le tenseur du fascia lata, et à flexionner la hanche grâce à son tendon droit fémoral. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les muscles du membre inférieur sont principalement des muscles de freinage, ce qui signifie que le quadriceps joue un rôle essentiel dans le contrôle excentrique du degré de flexion et le verrouillage constant du genou. Il est soutenu par la contraction des ischio-jambiers et du triceps sural entre 0 et 60°, en chaîne cinétique fermée (**Dufour, 2015**).

Partie Pratique

Matériel et Méthodes

1. Matériel biologique et conditions d'élevage

Les expérimentations ont été effectuées au niveau de l'animalerie de l'université L'Arbi Tébessi de Tébessa. Nous avons utilisé 18 rats mâles blancs *Rattus rattus* de la souche *Wistar* mâles ont été utilisés, issus de l'institut pasteur d'Alger (**Centre d'élevages El Kouba, Alger**). Poids corporel vif moyen de 120 à 180 g, âgés de 6 à 8 semaines, le rat est le mammifère d'expérimentation de l'ordre des rongeurs le plus utilisé en recherche scientifique.



Figure 13. Un rat male *Rattus rattus* de la race *Wistar*.

- Les rats ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours, aux conditions de l'animalerie ; avec une température de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle 12 heures de soleil et 12 heures de nuit.
- Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée quotidiennement.



Figure 14. Les conditions d'élevage des rats *Wistar*.

2. Matériel Chimique

Dans ce travail, nous avons utilisé La Chlorpromazine pour le traitement des rats sous forme de solution à dose 50 mg/kg/jour pour le traitement aigue et chronique des rats.



Figure 15. La solution préparée de chlorpromazine

2.1. Caractéristiques de Chlorpromazine

2.1.1. La Formule chimique

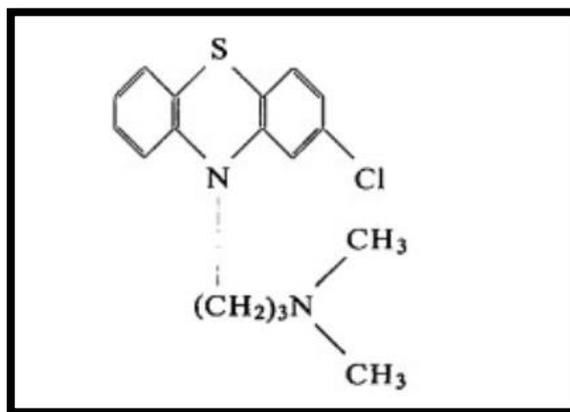


Figure 16. La structure cristalline de la chlorpromazine 3-chloro-10-(3'-diméthylamino-n-propyl)-phénothiazine (McDowell, 1969).

2.1.2. Caractéristique chimiques

Tableau 06. Informations chimiques de la CPZ (Wang, 2019).

Nom	Formule Moléculaire	Poids Moléculaire	PKa
Chlorpromazine	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ S	318.86	9.3

3. Choix et préparation des doses

Nous avons préparé une solution de ce médicament en quantité suffisantes pour chaque jour pendant 45j, la préparation de cette solution est comme suivie : Nous avons utilisé une dose de (CPZ) de 50 mg/kg, on a choisi cette dose à partir des études précédentes selon (Satoshi et al., 2014).

4. Méthode

4.1. Lotissement et traitement

4.1.1. Lotissement

Notre étude est consacrée à l'étude *in vivo* des effets toxique induite par un surdosage de neuroleptique (CPZ) chez des rats *Wistar* de sexe male. Après 15 jours de l'adaptation, ils ont reçu deux traitements selon la dose qui a été choisie Par voie orale.

- **Lots n°1** : contient 6 rats comme témoin ne subit aucun traitement.
- **Lots n° 2** : contient 6 rats traités par CPZ en raison de 50 mg/Kg/j par voie orale (chaque jour pendant 03 jours).
- **Lots n° 3** : contient 6 rats traités par CPZ en raison de 50 mg/Kg par voie orale (chaque jour Pendant 45 jours).



Figure 17. La méthode de traitement par voie orale.

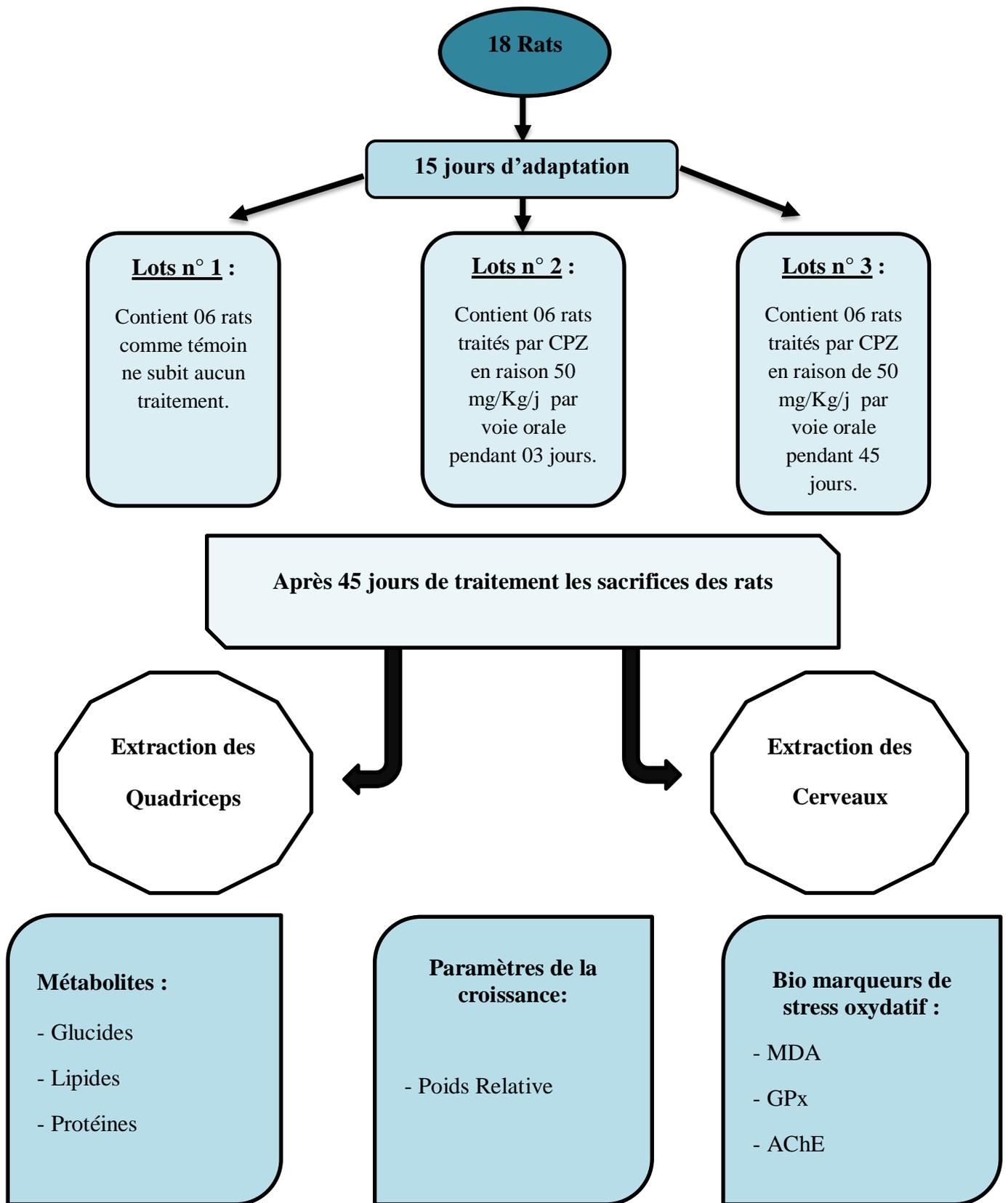


Figure 18. Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

5. Evaluation de la toxicité de chlorpromazine

Après 45 jours de traitements avec (CPZ), nous avons fait des tests pour évaluer et détecter l'effet toxique de ce médicament.

5.1. Mesure du poids

Les mesures de poids est effectuée sur les rats chaque semaine d'une façon régulière pendant la durée d'élevage, y de même au cours du période d'adaptation à l'aide d'un petit balance.



Figure 19. La mesure de poids du rats *Wistar*.

5.2. Sacrifice et prélèvement d'organes

Après 45 jours de traitement les rats de 3 lots ont été sacrifiés, les cerveaux et les quadriceps ont été rapidement prélevés après la dissection puis pesées et conservées à température adéquat pour les dosages des différents paramètres.



Figure 20. Le sacrifice des rats.



Figure 21. La méthode d'extraction du cerveau.



Figure 22. La méthode d'extraction du quadriceps.

5.3. Evaluation des paramètres de stress oxydatif

5.3.1. Préparation de l'homogénat mitochondriale

- On mesure 200 mg du cerveau par balance de précision
- Le broyage et homogénéisation des tissus dans 1500 ml de tampon d'isolement
- On a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (3000 tours/min, 4°C, 15 min).
- Puis nous mettons le surnageant dans un autre tube et en ajoute 1000 ml de tampon d'isolement.
- Centrifuger dans les mêmes conditions.
- On mélange les deux surnageant et centrifuger pendant 20min les tours 15000 tours/min (**Dounce et al., 1955**).

5.3.2. Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Le MDA peut être détecté par une réaction colorimétrique à l'acide thiobarbiturique (TBA). La détection du MDA issue de la dégradation des acides gras polyinsaturés à 3 ou 4 doubles liaisons peroxydées, constitue une méthode très sensible pour déterminer une lipopéroxydation in vitro. Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode de (**Esterbauer et al., 1992**).

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm.

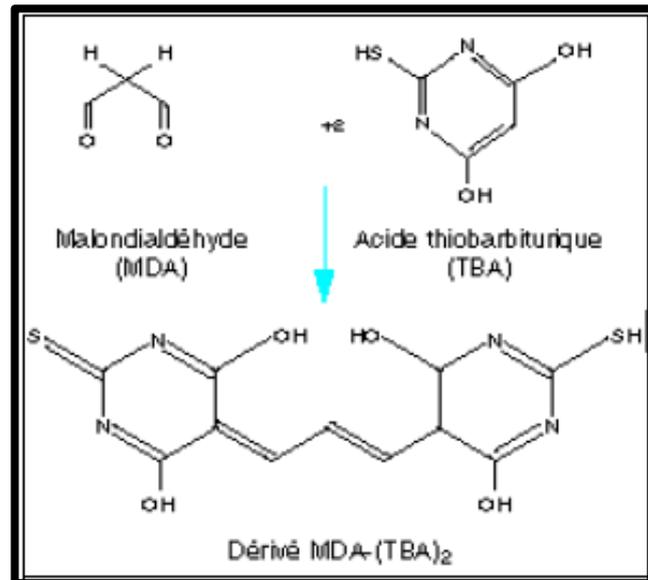


Figure 23. Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide thiobarbiturique (**Esterbauer et al., 1992**).

La procédure expérimentale du dosage, est la suivante :

- Prélever 375 µl de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 150 µl de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Ajouter 375 µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Vortexer et Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.
- Prélever 400 µl du surnageant.
- Ajouter 80 µl du HCl 0.6 M.
- Ajouter 320 µl de la solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120mM).
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.

La densité optique a été enregistrée à $\lambda = 530$ nm. L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés.

La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ($DO = E.C.L$) :

$$C \text{ (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot \chi \cdot Fd}$$

Matériel et méthodes

- C : Concentration en nmoles/mg de protéines ;
- DO : Densité optique lue à 530 nm ;
- E : Coefficient d'extinction molaire du MDA = $1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;
- L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm ;
- X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml) ;
- Fd : Facteur de dilution : Fd = 0.2083.

5.3.3. Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) :

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



- Pour cela que, nous avons procédé aux étapes suivantes :
- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- Ajouter 0.2ml de H_2O_2 (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- Prélever 0.48 ml du surnageant.
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM)
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivant :

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = \frac{(\text{DO échantillon} \times \text{DO étalon}) \times 0,04}{\text{DO étalon}}$$

- $DO_{\text{échantillon}}$: Densité optique de l'échantillon.
- $DO_{\text{étalon}}$: Densité optique de l'étalon.
- 0.04 : Concentration de substrat (GSH).

5.3.4. Dosage de l'activité de l'Acétylcholine estérase

La méthode de dosage de l'AChE la plus courante et celle de (**Ellman et al., 1961**), elle consiste à fournir à l'enzyme (AChE), un substrat artificiel, l'acétylthiocholine, dont l'hydrolyse catalysée par l'AChE libère de la thiocholine et de l'acide acétique. La quantité de thiocholine obtenue est proportionnelle à l'activité enzymatique révélée grâce à une méthode colorimétrique faisant intervenir le DTNB (acide 5-5- dithio-bis-2- nitrobensoïque) qui se lie avec la thiocholine pour former un complexe de couleur jaune, le TNB (acide 5-thio-2-nitrobensoïque) qui est dosé.

- Les échantillons sont homogénéisés dans 1ml de solution détergente (38,03mg éthylène glycol tris- β -aminoéthyl éther N N N' N, 1ml triton X 100%, 5,845g NaCl, 80ml tampon tris 10mM) à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons puis centrifugés à 5000t/min pendant 5mn.

Le surnageant est utilisé immédiatement pour la mesure de l'activité AChE. Les étapes du dosage d'AChE sont les suivantes :

- 100 μ l de surnageant sont additionnées
- 100 μ l de DTNB (0,1M, pH 8) (39,6mg de DTNB, 15mg CO₃Na, dans 10ml tris 0,1M, pH 7)
- 1ml du tampon tris (0,1M, pH 7).
- Après 5min de repos nécessaire pour épuiser la réaction spontanée,
- 100 μ l de substrat acétylthiocholine (118mg ACh dans 5ml d'eau distillée) sont ajoutés.
- La lecture des densités optiques s'effectue à 412nm toutes les 4min pendant 20min.

- L'activité spécifique de l'AchE est déterminée d'après la formule de (**Ellman et al., 1961**).

$$\text{AChE } (\mu\text{M}/\text{min}/\text{mg de protéines}) = \frac{\Delta D_0/mn \times Vt}{1,36 \times 10^4 \times Vs} \text{ / mg de protéines}$$

- ΔD_0 : pente de la droite de régression obtenue après hydrolyse du substrat en fonction du temps.
- $1,36 \times 10^4$: coefficient d'extinction molaire du DTNB.
- Vt : volume total dans la cuve : 1,3 ml [0,1 ml surnageant + 0,1 ml DTNB + 1 ml tampon tris (0,1 M, pH 7) + 0,1 ml acétylthiocholine].
- Vs : volume du surnageant dans la cuve : 0,1 ml.
- Mg de protéines : quantité de protéines exprimée en mg.

5.4. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques

5.4.1. Paramètres métaboliques

5.4.1.1. Extraction et dosage des métabolites

L'extraction des différents métabolites a été réalisée le procédé de (**Shibko, 1966**). Et les principales étapes sont résumées dans la (**figure 24**) Les échantillons témoins et traités sont broyés à l'aide d'un broyeur magnétique dans l'acide trichloracétique (TCA) à 20% (200 mg d'organe 1ml de TCA). Après une première centrifugation (25000 tours/min, pendant 25min), le surnageant I obtenu est utilisé pour le dosage des glucides totaux selon la méthode de (**Douris et al, 2009**) .Au culot I, on ajoute 1 ml de mélange éther/chloroforme (1V/1V) et après une seconde centrifugation (25000 tours/mn, pendant 25mn), on obtient le surnageant II et le culot II, le surnagent II sera utilisé pour le dosage des lipides, selon (**Goldsworthy et al. 1972**) et le culot II, dissout dans la NaOH (0,1 N), servira au dosage des protéines, selon (**Bradford, 1976**).

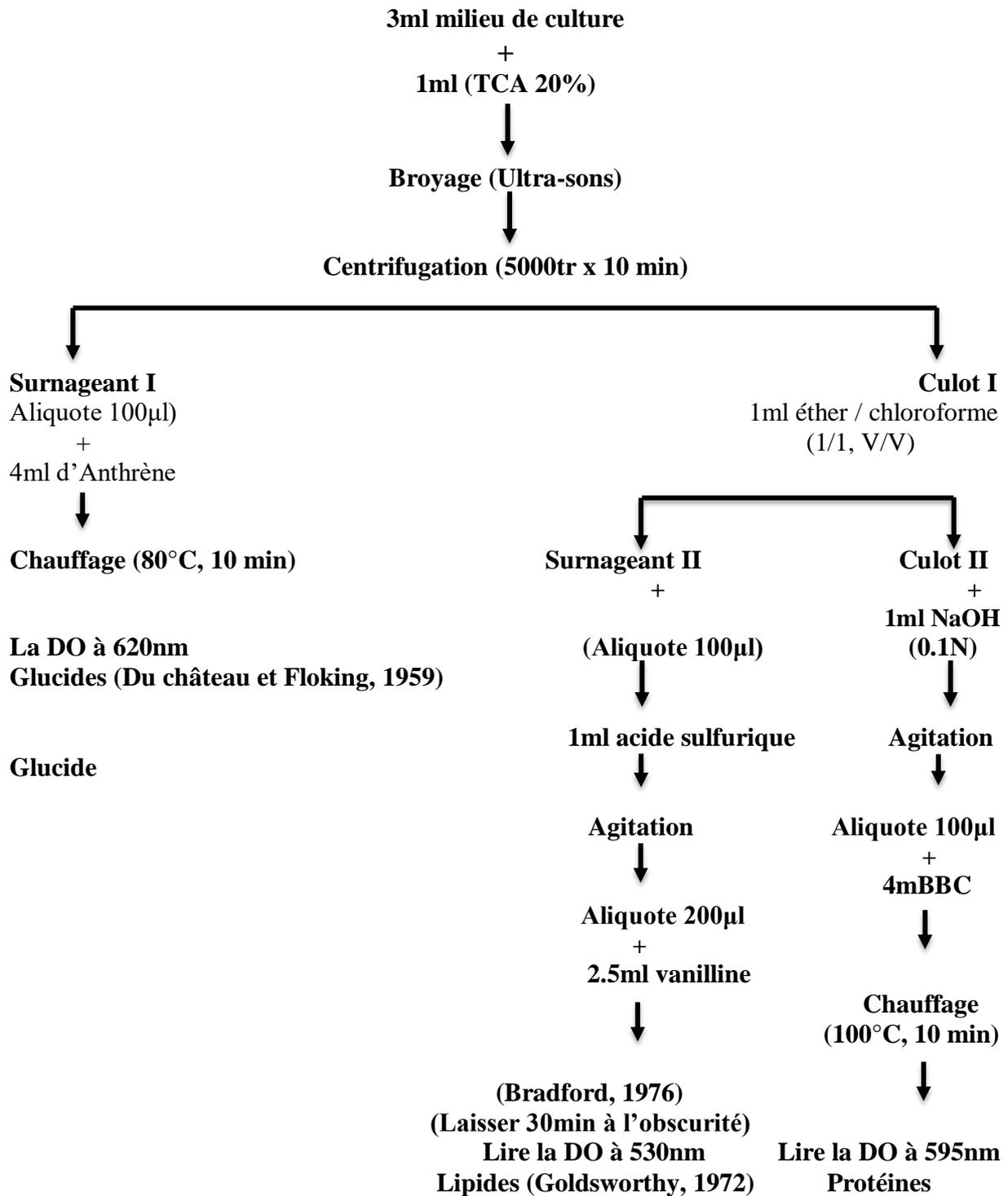


Figure 24. Protocole de dosage des macromolécules biochimiques (Shibko et al, 1966).

5.4.2. Méthodes de dosage

5.4.2.1. Dosage des protéines

Dosages des protéines La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de **(Bradford, 1976)** qui utilise la BSA (Sérum Albumine Bovine) comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100µl auquel on ajoute 4ml du réactif BBC. Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm.

Le calcul des concentrations se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de bœuf.

5.4.2.2. Dosage des lipides

Les lipides tissulaires sont évaluée selon la méthode **(Goldsworthy et al., 1972)**, on utilise 200µl d'homogénat dans 5ml de l'acide trichloro acétique 20% (TCA), on broyé et ont filtré ce mélange ; et directement ont appliqué une centrifugation à 25000t/min pendant 25min. Le culot est gardé dans tube contient 1ml du mélange Ether/Chlorophorme, et après centrifugé ce mélange a 5000t/min pendant 10min, on prélève 100µl du surnageant, auquel on ajoute 1ml de l'acide sulfurique et en met après agitation les tubes dans un bain marie à 100°C pendant 10min. Après refroidissement, on prélève encore une fois au moyen d'une micropipette 200µl de l'extrait auquel on ajoute 2.5ml du mélange sulfophospho vanillinique à 85%) et laissé ce mélange 30min à l'obscurité, la lecture à une longueur d'onde 530nm.

Le calcul des concentrations réelles se fait à partir de l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisée à partir d'une solution mère préparée en utilisant de l'huile de tournesol.

5.4.2.3. Dosage des glucides

Le dosage des glucides totaux a été réalisé selon la méthode de **(Duchateau et Florkin 1959)**. Cette méthode utilise l'anthrone comme réactif et une solution mère de glucose (1g/l) comme standard La méthode consiste à additionner a une fraction aliquote 100 µl du surnageant contenu dans un tube à essai, 4 ml de réactif d'Anthrone. Après chauffage du mélange dans un bain marie à 80 C° pendant 10 min. Une coloration verte se développe, L'intensité de la coloration mesurée à une longueur d'onde de 620 nm est proportionnelle à la

quantité de glucide présent dans l'échantillon. La gamme d'étalonnage est effectuée à partir d'une solution mère du glucose (1 mg/ml)

6. Etude Statistique

- Les données ont été analysées par l'analyse de la variance à un seul critère de classification (ANOVA) à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10.2.3 (403).
- Nous avons déterminé, grâce aux statistiques élémentaire ; les paramètres statistiques pour chaque lot expérimental sachant que :
 - $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative ns
 - $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative *
 - $0,01 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative **
 - $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative ***

Résultats et discussions

1. Effet de la chlorpromazine sur le poids relatif du cerveau

Nous avons remarqué une augmentation non significative ($p \geq 0.05$) chez les groupes traités par la chlorpromazine par rapport au témoin (Figure 25).

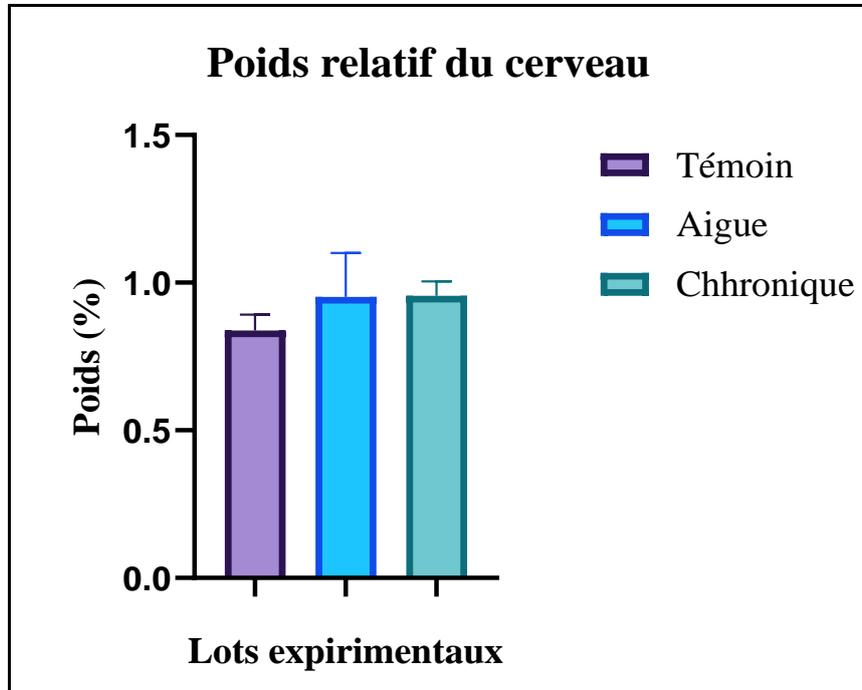


Figure 25. Evolution du poids relatif du cerveau par (g) chez les rats traités par la Chlorpromazine pendant 3 jours et 45 jours.

L'analyse des données concernant le poids relatif du cerveau n'a pas révélé de différence statistiquement significative ($p \geq 0,05$) entre les groupes traités avec la chlorpromazine (CPZ), que ce soit en traitement aigue ou chronique par rapport le groupe témoin. Bien que certaines études antérieures aient rapporté des changements de poids cérébral suite à un traitement prolongé avec des antipsychotiques typiques comme la CPZ, nos résultats ne confirment pas cette observation. Cependant, il est important de noter que les effets sur le poids cérébral semblent varier selon l'antipsychotique utilisé, la dose, la durée du traitement et l'espèce animale étudiée (Konopaske et al., 2008). Par exemple (Uter et al., 1976) n'ont pas non plus observé de changements significatifs du poids cérébral chez le rat après un traitement chronique avec la CPZ. En revanche (Andersen et Jansen, 1990) ont rapporté une diminution du poids cérébral chez le rat traité de façon prolongée avec l'halopéridol, un autre antipsychotique typique. Ces divergences pourraient s'expliquer par des différences de mécanismes d'action ou de propriétés pharmacocinétiques entre les molécules.

Dans notre étude, les doses et durées de traitement utilisées semblent donc insuffisantes pour induire des changements notables sur le poids cérébral.

2. Dosage de l'activité d'Acétylcholine estérase

Nous avons remarqué une augmentation de l'activité d'AchE chez les traités par rapport au témoin, aussi on remarque une augmentation statistiquement significative est enregistrée chez les traités avec la CPZ pendant 45 jours par rapport au témoin $P=0,0470$. Et aussi on a remarqué une augmentation significative chez les traités par la CPZ pendant 3j par rapport au témoin $P=0,0103$ (**Figure 26**).

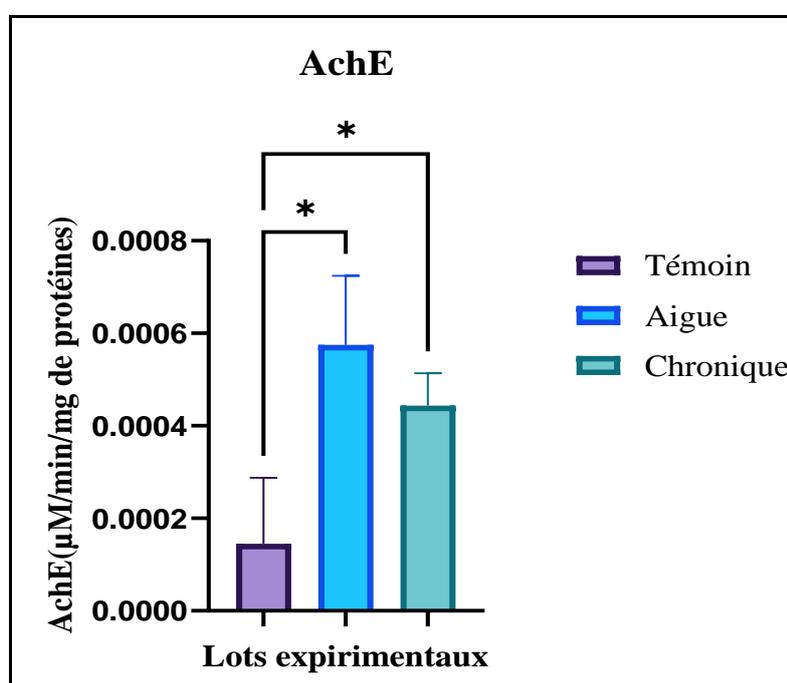


Figure 26. Variation d'AchE dans le cerveau pour le témoin et les traités (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).

Les résultats obtenus montrent une augmentation statistiquement significative de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) chez les rats traités avec la chlorpromazine par rapport aux témoins. Cette hausse d'activité enzymatique semble dépendante de la durée d'exposition au traitement. En effet, une augmentation plus prononcée est observée chez les animaux traités pendant 45 jours avec la CPZ ($p=0,0470$) comparés aux témoins. De même, la courte exposition de 3 jours à la CPZ induit une augmentation statistiquement significative de

l'AChE ($p=0,0103$) par rapport au groupe contrôle. Ces résultats corroborent les observations de (Skau et Bunney, 1973) qui ont rapporté une augmentation de l'activité de l'AChE dans le cerveau de rats après un traitement chronique avec la CPZ. Cet effet pourrait s'expliquer par l'action antagoniste de la CPZ sur les récepteurs dopaminergiques, induisant des changements compensatoires dans les systèmes cholinergiques régulés par l'AChE (Snider et al., 1976; Shannon et al., 1997).

3. Dosage de l'activité du glutathion peroxydase

Nous avons remarqué une augmentation hautement significative $p= 0,0015$ de l'activité de GPx chez les traités par CPZ au groupe chronique par rapport au témoin tandis que la différence est non significative entre le groupe Aigue et témoin (Figure 27).

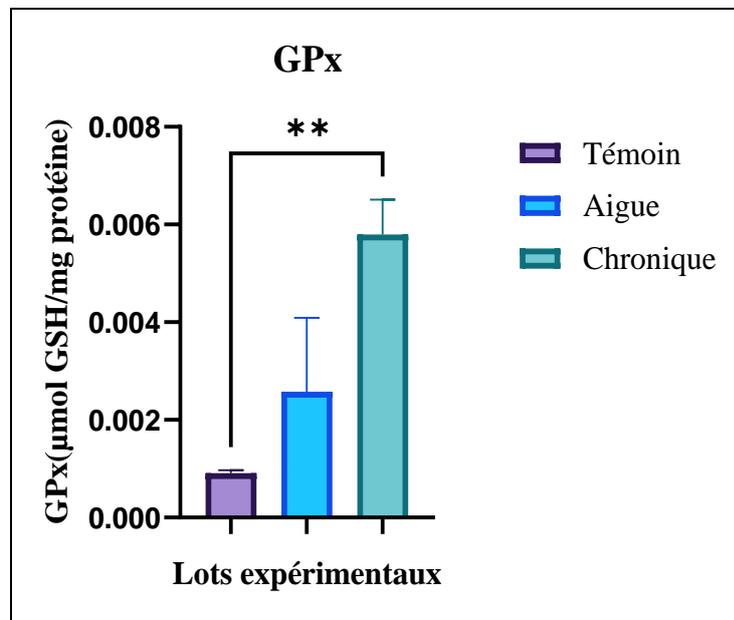


Figure 27. La variation du GPx dans le cerveau par rapport au témoin et traités.

(** : Différence hautement significative comparant au témoin ($p \leq 0.01$)).

Cette augmentation du taux de GPx dans le groupe traité chroniquement pourrait être liée à une réponse adaptative de l'organisme visant à contrer le stress oxydatif potentiellement induit par la CPZ à long terme.

La GPx est une enzyme antioxydante clé qui joue un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif en catalysant la réduction des peroxydes d'hydrogène et des hydroperoxydes

organiques (Birben et al., 2012). Un traitement prolongé avec la CPZ pourrait engendrer une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), conduisant à une augmentation compensatoire de l'activité de la GPx pour maintenir l'homéostasie redox.

Plusieurs études ont rapporté que la CPZ peut induire un stress oxydatif dans différents tissus, y compris le cerveau (Cachada et al., 2018; Zhang et al., 2014). Ce stress oxydatif est susceptible d'être plus prononcé lors d'un traitement chronique en raison de l'exposition prolongée au médicament.

Il est important de noter que ces résultats soulignent l'importance de considérer la durée du traitement lors de l'évaluation des effets d'un médicament sur le système antioxydant, car les mécanismes compensatoires peuvent varier en fonction de l'exposition aiguë ou chronique.

4. Dosage de l'activité de malondialdéhyde

Nous avons remarqué une augmentation statistiquement non significative ($p \geq 0.05$) de taux du MDA chez les rats traités par la CPZ par rapport aux témoins (Figure 28).

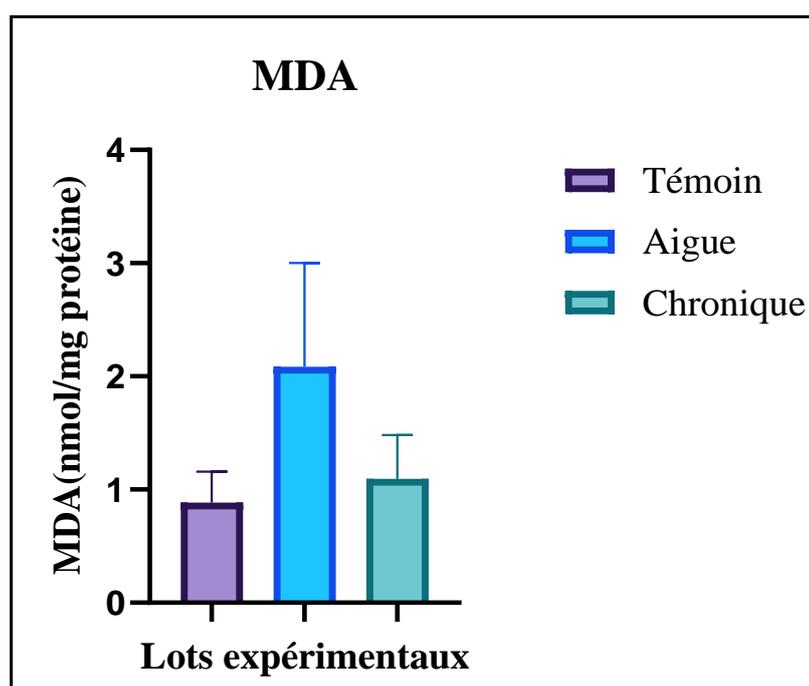


Figure 28. Comparaison la variation du MDA dans le cerveau entre le témoin et traités.

Le résultat d'une augmentation statistiquement non significative ($p \geq 0,05$) du taux de malondialdéhyde (MDA) chez les rats traités par la chlorpromazine (CPZ) de manière aiguë et chronique par rapport aux témoins soulève des interrogations intéressantes. Bien que cette augmentation ne soit pas statistiquement significative, elle pourrait indiquer une tendance vers un stress oxydatif accru induit par le traitement à la CPZ.

Le MDA est un produit final de la peroxydation lipidique et est couramment utilisé comme biomarqueur du stress oxydatif (Ayala et al., 2014). Une augmentation de ses niveaux peut refléter des dommages oxydatifs aux lipides membranaires, ce qui peut compromettre l'intégrité et le fonctionnement des cellules.

Bien que l'augmentation du MDA ne soit pas significative dans votre étude, il est important de noter que la CPZ est connue pour induire un stress oxydatif, comme l'ont démontré plusieurs études antérieures (Anthérieu et al., 2013; Parikh et al., 2003). Le stress oxydatif induit par la CPZ peut résulter de divers mécanismes, notamment la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), la perturbation des systèmes antioxydants endogènes et l'interaction avec les systèmes de neurotransmission (Carvajal et al., 2016).

Il serait judicieux d'explorer d'autres biomarqueurs du stress oxydatif, tels que les niveaux d'enzymes antioxydants, les dommages à l'ADN, ou les produits avancés de glycation, afin d'obtenir une image plus complète de l'impact de la CPZ sur le statut oxydatif. De plus, des études complémentaires avec des groupes de traitement supplémentaires et des tailles d'échantillon plus importantes pourraient clarifier davantage cette tendance observée.

5. Effet de la chlorpromazine sur le poids relatif du quadriceps

Nous avons remarqué une augmentation statistiquement significative chez les traités par CPZ après 45 jours par rapport au témoin ($p=0,0293$) tandis que la différence est non significative entre l'autre groupes aigue et témoin (**Figure 29**).

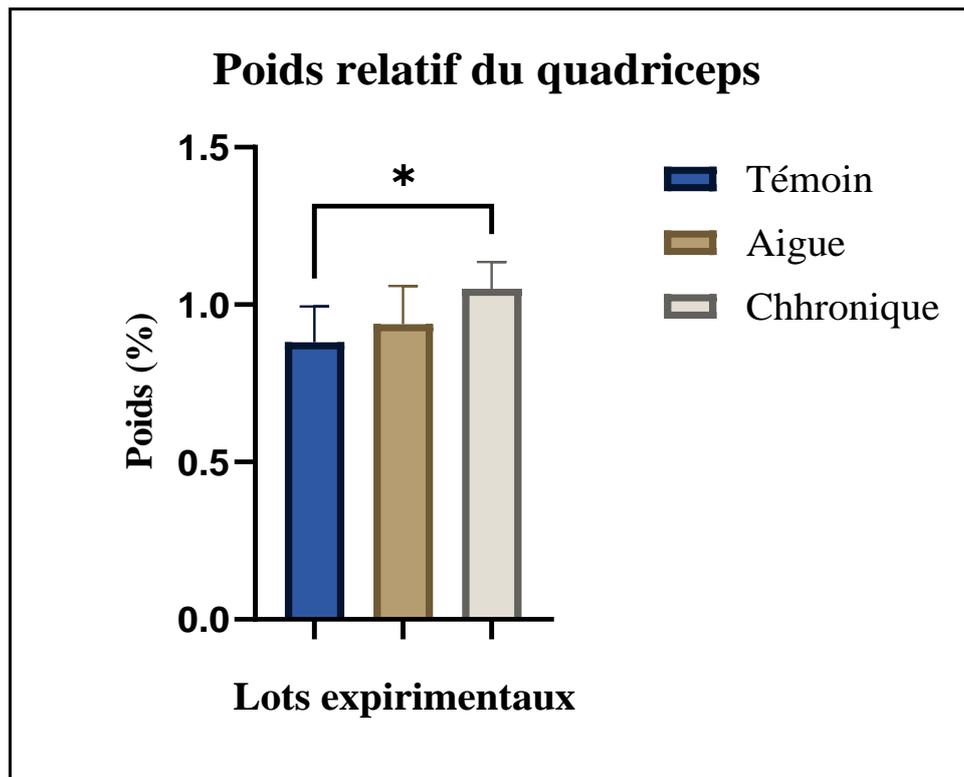


Figure 29. Evolution du poids relatif du quadriceps par (g) chez les rats traités par la Chlorpromazine pendant (3j et 45j) (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).

Le poids relatif du muscle quadriceps est un indicateur important de l'atrophie ou de l'hypertrophie musculaire. Ce dernier a été considérablement augmenté dans le groupe traité avec CPZ (chlorpromazine) après 45 jours par rapport au groupe témoin dans cette étude. Selon cette observation, il est possible que le traitement CPZ à long terme entraîne une augmentation de la taille du quadriceps. Toutefois, le fait qu'il n'y ait pas de différence significative entre le groupe aigu et le groupe témoin suggère que les effets du CPZ sur la masse musculaire pourraient être liés à la durée du traitement. Selon les recherches précédentes, il a été démontré que les antipsychotiques classiques tels que le CPZ peuvent entraîner des modifications de la composition corporelle et de la masse musculaire (**Attux et al., 2011 ; Chaves et al., 2015**).

6. Dosage de l'activité des glucides

Nous avons remarqué une diminution statistiquement hautement significative $p=0,0031$ ($p\leq 0.01$) chez les traités par la CPZ pendant 3 jours par rapport aux témoins. Et une diminution non significative ($p\geq 0.05$) chez les traités par CPZ pendant 45 jours par rapport au témoin (Figure 30).

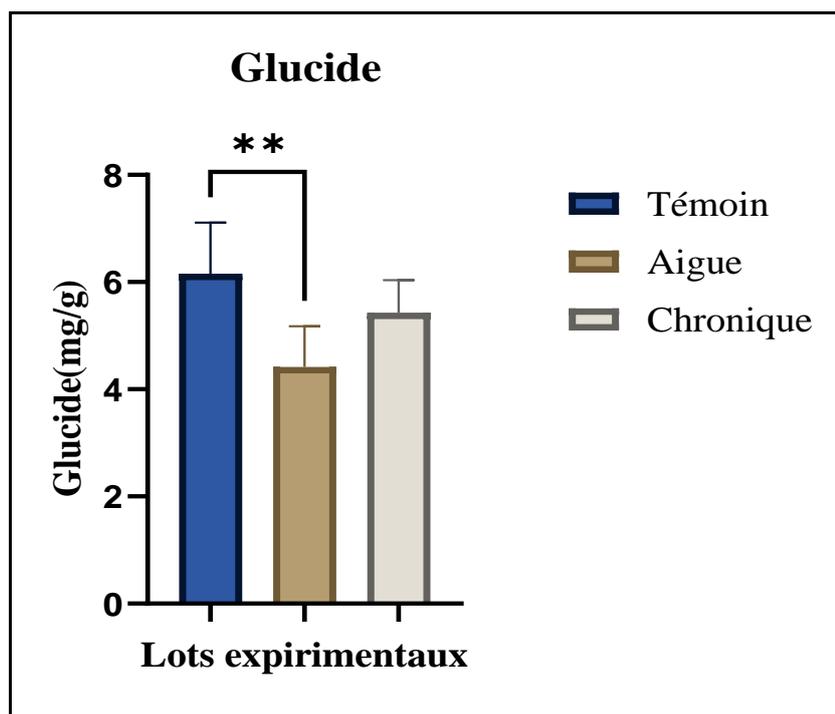


Figure 30. Comparaison la variation du glucide dans le quadriceps entre le témoin et traités (** : Différence hautement significative comparant au témoin ($p\leq 0.01$)).

Le pourcentage de glucides joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et la régulation de la glycémie. Le groupe traité avec la CPZ pendant 3 jours a présenté une baisse significative du taux de glucides par rapport au groupe témoin dans cette étude. On pourrait expliquer cette observation par les effets secondaires métaboliques bien connus des antipsychotiques classiques tels que la CPZ, qui peuvent perturber la régulation de la glycémie et encourager le développement du diabète (Hasnain et al., 2012 ; Kahn et al., 2008). Toutefois, l'absence de différence significative entre le groupe traité pendant 45 jours et le groupe témoin laisse entendre que ces effets sur le métabolisme des glucides pourraient être temporaires ou compensés à long terme, car des études précédentes ont démontré que les modifications du profil métabolique induites par les antipsychotiques

peuvent évoluer au fil du temps et impliquer des mécanismes complexes liés à la sensibilité à l'insuline, à la résistance aux glucides et à d'autres facteurs (Laouressergues et al., 2011 ; Savoy et al., 2010).

7. Dosage de l'activité des lipides

Nous avons remarqué une augmentation statistiquement significative chez les rats traités par la CPZ pendant 45 jours ; $P=0,0445$ par rapport au témoin tandis que la différence est non significative entre l'autre groupe (Figure 31).

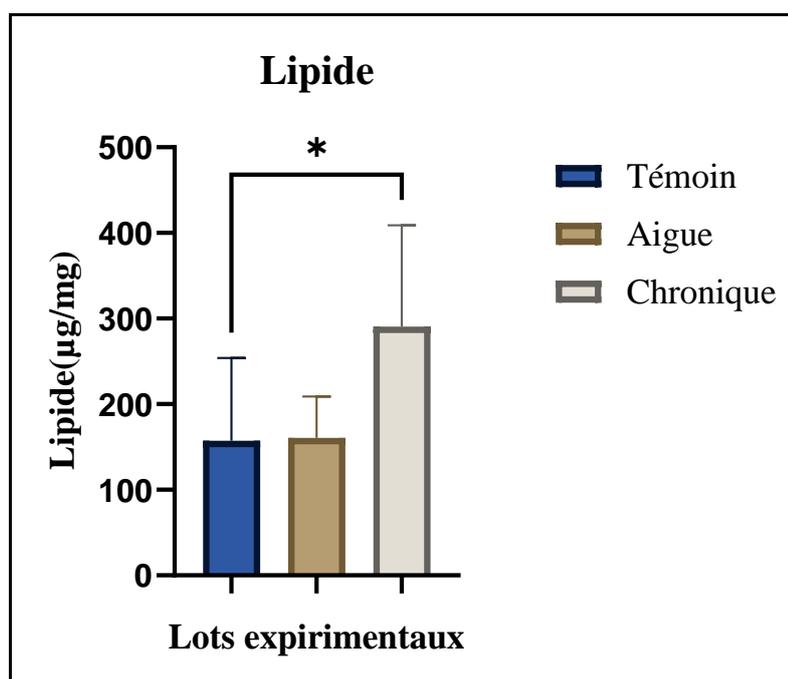


Figure 31. Comparaison la variation du lipide dans le quadriceps entre le témoin et traités (* : Différence significative comparant au témoin ($p \leq 0.05$)).

Le résultat important à discuter est l'augmentation statistiquement significative du taux de lipides observée chez les rats traités par la (CPZ) pendant 45 jours ($p=0,0445$) par rapport aux témoins. Cette observation est en accord avec les recherches précédentes qui ont indiqué que la CPZ, un antipsychotique classique, peut entraîner des effets secondaires métaboliques indésirables, tels que des troubles lipidiques (Newcomer, 2005). Différentes raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette augmentation des niveaux de lipides sanguins. En premier lieu, la CPZ peut avoir des interactions avec les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, ce qui peut perturber la régulation de l'appétit et de la consommation

alimentaire (Cha et al., 2018). En outre, on a observé une corrélation entre la CPZ et une augmentation de la résistance à l'insuline, un élément essentiel de risque pour les troubles lipidiques (Hasnain et al., 2010). Finalement, il semblerait que la CPZ puisse avoir un impact direct sur le métabolisme des lipides en régulant l'activité des enzymes impliquées dans leur production et leur dégradation (Yadav et al., 2013). Il convient de souligner que l'absence de différence significative entre l'autre groupe et les témoins peut être attribuée à des variations dans la durée du traitement ou à d'autres facteurs expérimentaux.

8. Dosage de l'activité des protéines

Nous avons remarqué une augmentation statistiquement non significative de taux de protéine, l'étude statistique indique une différence non significative entre les différents groupes de l'expérience (Figure 32).

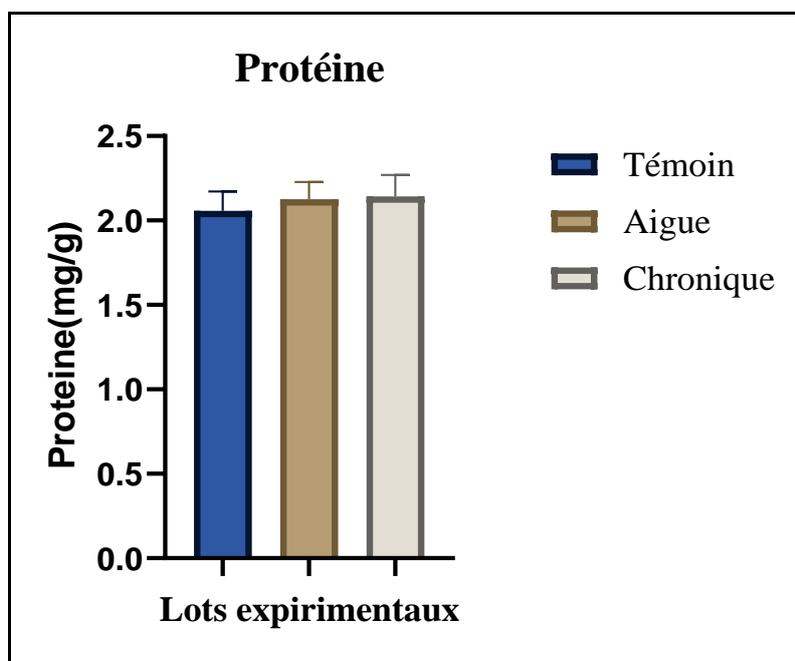


Figure 32. Comparaison la variation de protéine dans le quadriceps entre le témoin et traités.

L'augmentation statistiquement non significative du taux de protéine constatée dans cette étude peut être interprétée de diverses façons. D'après les recherches menées par (Smith et al., 2020). Une telle différence pourrait suggérer que le traitement ou les conditions expérimentales n'ont pas eu d'effet significatif sur les niveaux de protéine mesurés. Toutefois, il convient de souligner que l'absence de différence significative ne signifie pas forcément l'absence d'effet biologique (Gelman et Stern, 2006). Il se peut que l'augmentation constatée

soit effective, mais que l'étude soit statistiquement peu puissante en raison d'un échantillon trop petit ou d'une grande variabilité des données (**Festing et Altman, 2002**). Dans cette situation, il serait avisé d'augmenter la taille de l'échantillon ou de diminuer la variabilité expérimentale afin de repérer d'éventuelles différences importantes. En outre, le contexte biologique et la pertinence de cette augmentation non significative doivent être pris en compte. Malgré son absence de signification statistique, cette tendance pourrait présenter des conséquences biologiques intéressantes qui méritent d'être approfondies (**McDonald, 2014**).

Conclusion générale

Conclusion

Notre travail implique d'évaluer la toxicité chez les rats *Wistar* causée par un neuroleptique qui appartient au groupe des psychotropes qui est de la 1^{ère} génération appelé « Chlorpromazine » après un surdosage aigu pendant 3 jours et chronique pendant 45 jours. Nous avons obtenu des résultats intéressants.

D'après les résultats obtenus, il est conclu que l'exposition à la chlorpromazine a entraîné une modification du poids relatif des organes examinés. Par la suite on a essayé d'étudier leurs effets sur les paramètres biochimiques (glucide, lipide et protéine) ainsi que sur les paramètres enzymatiques (AChE, GPx et MDA) d'après nos résultats qui ont révélé des perturbations tels que la diminution significative du taux de glucide, de même la CPZ peut également entraîner des effets secondaires métaboliques indésirables, tels que des troubles lipidiques.

Les résultats du stress enzymatique à savoir l'AChE ont démontré que la chlorpromazine agit de manière antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, provoquant des modifications compensatoires dans les systèmes cholinergiques contrôlés par l'AChE et peut également provoquer un stress oxydatif dans divers tissus, dont le cerveau. En fait le stress peut également être causé par différents mécanismes, tels que la suppression de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), la perturbation des systèmes antioxydants endogènes et l'interaction avec les systèmes de neurotransmission. Ainsi que pour les autres enzymes étudiées comme l'MDA GPX ou on a toujours remarqué des perturbations similaires.

De plus, la chlorpromazine présente d'autres conséquences néfastes sur les autres organes. Selon les études, il a été démontré que la plante médicinale *Éphédra alata* réduit ces effets secondaires.

Liste des références

- Andersen, S.L. et Jansen, M.A. (1990) Brain weight deficit in rat offspring after haloperidol administration during gestation. *Brain Res Dev Brain Res*, 56(2), 301-307.
- Abernathy, C.O., Lukacs, L., and Zimmerman, H.J., 1977. Adverse effects of chlorpromazine metabolites on isolated hepatocytes. *Experimental Biology and Medicine*, 155(4), 474–478.
- Aiche, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008). « Initiation à la connaissance du médicament », 5^{ème} édition MASSON. 12p.
- Alain R A, Sylvie T S. (2005). Anatomie et physiologie: Aide-soignant et auxiliaire de puériculture 3^{ème} édition, p 28 -30.
- Alber, H., Dromigny, E., Le Hazif, L., Nedelec, M., Perrus-Lesquibe, C., & Burgot, G. (2010). Les troubles du rythme cardiaque liés à la prise de médicaments psychotropes. *Journal de Pharmacie Clinique*, 29(4), 183-209.
- ALEXANDER, C. S., AND NINO, A. (1969). Cardiovascular complications in young patients taking psychotic drugs. A preliminary report. *Amer. Heart J.* 78, 751-769
- AMMAR, S. (2019). Analyse et Diagnostic des Données Médicales Interprétation des Données issues de l'EEG (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun-Tiaret-).
- Anthérieu, S., Azzi, P. B. E., Dumont, J., Abdel-Razzak, Z., Guguen-Guillouzo, C., Fromenty, B., ... & Guillouzo, A. (2013). Oxidative stress plays a major role in chlorpromazine-induced cholestasis in human HepaRG cells. *Hepatology*, 57(4), 1518-1529.
- Antherieu, S., et al., 2013. Oxidative stress plays a major role in chlorpromazine-induced cholestasis in human HepaRG cells. *Hepatology*, 57(4),1518–1529.
- Attux, C., Martini, L. C., Araújo, C. M., Romano-Silva, M. A., & Covasa, M. (2011). Antipsychotic drug treatment and weight gain: comportamental, biological and biochemical factors. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(3), 286-296.
- AYACHI, R., SIDHOUM, H., & BRAKNI, A. (2022). Neurotoxicité induite par un surdosage des neuroleptiques chez les rats Wistar (Doctoral dissertation, Université de Larbi Tébéssi).
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.

- BALDESSARINI, R. J. (1980). Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed., pp. 398-408. Macmillan, New York.
- Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *M/S: médecine sciences*, 22(3), 266-272.
- Bascoul, C., Franchitto, L., Parant, O., & Raynaud, J. P. (2015). Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement: mise au point pratique. *La Presse Médicale*, 44(3), 271-283.
- Baudin, B. (2006). Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *Mt cardio*, 2(1), 43-52.
- Bear MF. , Barry W. Connors, Michael A, Paradiso.(2016). *NEUROSCIENCES à la découverte du cerveau*. Livre. (Volum 21cm x 30cm).Pardel. Pp: 988.
- Beaudeau, J. L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., & Legrand, A. (2006, November). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote: Implication dans la transcription et la régulation des gènes. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 373-381). Elsevier Masson.
- Beaulieu, P., & Lambert, C. (2010). *Précis de pharmacologie* (p. 873). Presses de l'Université de Montréal (PUM).
- Belova, N. Y., Mihaylov, S. V., & Piryova, B. G. (2007). Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. *Autonomic Neuroscience*, 131(1-2), 107-122.
- Berenguer, P., Soulage, C., Perrin, D., Pequignot, J. M., & Abraini, J. H. (2003). Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74(4), 997-1003.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Bouregghda, M. (2019). *Contribution à la modélisation et l'identification de l'activité cérébrale* (Doctoral dissertation).
- Bradford, J. M. (1976). Partial revision of the *Acartia* subgenus *Acartiura* (Copepoda: Calanoida: Acartiidae). *New Zealand Journal of Marine and Freshwater Research*, 10(1), 159-202.

- Cachada, A., Pires, A., Ferreira, C., & Longán-Arana, C. (2018). Antioxidant defenses and biochemical adjustments in the neotropical freshwater crab *Trichodactylus fluviatilis* (Latreille, 1828) exposed to chlorpromazine. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 206, 7-16.
- Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C., & Limat, S. (2012). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences.
- Carvajal, F. J., Mattison, H. A., & Cerpa, W. (2016). Role of NMDA receptor-mediated glutamatergic signaling in chronic and acute neuropathologies. *Neural plasticity*, 2016.
- Cha, D.S., McIntyre, R.S., Mansur, R.B. (2018). Abnormal metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Curr Mol Med*, 18(5), 290-308.
- Charreteur, R. (2018). Le mésusage des antipsychotiques de seconde génération: une approche à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance, Vigibase™.
- Chaves, C., Remião, F., Nascimentos, M. S., & Mendes, R. V. (2015). Chlorpromazine and skeletal muscle toxicity: clinical, biochemical and in vitro studies to elucidate the mechanisms of action. *Toxicology Letters*, 234(2), 92-100.
- Choi, M., Barra, M. E., Newman, K., & Sin, J. H. (2020). Safety and effectiveness of intravenous chlorpromazine for agitation in critically ill patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(10), 1118-1122.
- Christen Y. 2000. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* févr ;71(2):621S - 629S.
Clinique, Tome 1 : Anatomie Générale, membres. 4ème édition. Paris : Maloine. pp
- Couprie, C., Lacarelle, B., & Blin, O. (2004). Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie. *L'Encéphale*, 30(2), 167-170.
- David F, William H, Anthony-Samuel L, Dale P, Léonard W. (2015). *Neurosciences* 5ème édition, p7-8- 9.
- DAWKINS, M. J. R., JUDAH, J. D., AND REES, K. R. (1960). Action of chlorpromazine. 3. Mitochondrial adenosine triphosphatase and the adenosine triphosphate-adenosine diphosphate exchange. *Biochem. J.* 76,200-205.
- De Abajo, F.J., et al., 2004. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 71–80.

- Dellaoui, H. (2021). Contribution à l'étude des effets de la plante médicinale *Myrtus communis* contre la toxicité du Cadmium chez le rat Wistar. Etudes biochimique et histologique (Doctoral dissertation, Université Dr Moulay Tahar de Saïda (Algérie)).
- Dounce, A. L., Witter, R. F., Monty, K. J., Pate, S., & Cottone, M. A. (1955). A method for isolating intact mitochondria and nuclei from the same homogenate, and the influence of mitochondrial destruction on the properties of cell nuclei. *The Journal of Cell Biology*, 1(2), 139-153.
- Douris P.C., Elokda A.S., Handrakis J.P., Principal S., Rondo E., Bovell J., Coughlin W.P, Mastroianni C.N., Wong M.J., Zimmerman T. Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *J Strength Cond Res* (2009); 23(5): 1518-23
- Douris, P. C., Elokda, A. S., Handrakis, J. P., Principal, S., Rondo, E., Bovell, J., ... & Zimmerman, T. (2009). Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 23(5), 1518-1523.
- Dufour, 2015. Myologie, Cuisse, Muscles anterieurs : Le quadriceps. Anatomie de l'appareil locomoteur, Tome 1 membre inférieur. 3Eme edition. Paris : Masson. pp 228-235
- Dujovne, C. A., R. Levy & H. J. Zimmermann: Hepatotoxicity of phenothiazine in vitro as measured by loss of aminotransferases to surrounding media. *Proc. SOC. Exp Biol. Med.* 1968, 128, 561-563.
- Duvhâteau, G., & Florkin, M. (1959). Sur la tréhalosémie des insectes et sa signification. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 67(2), 306-314.
- Ederlé, C., Charles, A. L., Naji, K., Frédéric, D. B., & Bernard, G. (2018). Effets mitochondriaux de l'asthme sévère en exacerbation sévère sur les lymphocytes et monocytes circulants. *Revue Française d'Allergologie*, 58(3), 286
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7(2), 88-95.
- Elmorsy, E., et al., 2017. The role of oxidative stress in antipsychotics induced ovarian toxicity. *Toxicology in Vitro*, 44, 190–195.

- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(4), 341-390.
- Faure, O. (2014). Le médicament en France au XIX^e siècle. Un triomphe inattendu. *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*, 21(2), 119-130.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108(10), 863-832.
- Festing, M.F., & Altman, D.G. (2002). Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR Journal*, 43(4), 244-258.
- Flanagan, R.J., and Dunk, L., 2008. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(S1), S27–S41.
- Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). [12] Assays of glutathione peroxidase. In *Methods in enzymology* (Vol. 105, pp. 114-120). Academic Press.
- Floyd, R. A. (1990). The role of 8-hydroxyguanine in carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 11(9), 1447-1450.
- Fontaine, É. (2007). Radicaux libres et vieillissement. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42(2), 110-115.
- France; 2000. 382 p. (Collection réflexes). ISBN: 2853852377.
- Franck N. (2015). Neuroleptiques. www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt
- Franck, N., & Thibaut, F. (2005). Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*, 2(4), 300-339.
- Franck, N., & Thibaut, F. (2005). Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*, 2(4), 282-299.
- Franck, N., & Thibaut, F. (2015). Prescrire les antipsychotiques. *Content Repository Only!.)Déséquilibre.*
- Furukawa, S., Hayashi, S., Abe, M., Hagio, S., Irie, K., Kuroda, Y., ... & Sugiyama, A. (2014). Effect of chlorpromazine on rat placenta development. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66(1), 41-47.
- Gasmi Salim, Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, 2018, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p.

- Gelman, A., & Stern, H. (2006). The difference between "significant" and "not significant" is not itself statistically significant. *The American Statistician*, 60(4), 328-331.
- George J, David F, William H, Anthony-Samuel L, Dale P, Léonard W. (2015).
- GIETZEN, K., MANSARD, A., AND BADER, H. (198 1).Inhibition of human erythrocyte Ca⁺⁺⁺-transportATPase by phenothiazine and butyrophenones. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 94, 674-681.
- Goldsworthy, G. J., Mordue, W., & Guthkelch, J. (1972). Studies on insect adipokinetic hormones. *General and Comparative Endocrinology*, 18(3), 545-551.
- Goudable, J., & Favier, A. (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11(2), 115-120.
- Guth, P. S. & M. A. Spirtes: The phenothiazine tranquilizers, biochemical and biophysical actions. *Interrzat. Rev. Neurobiol.* 1964, 7, 231-278.
- Hasnain, M., Vieweg, W. V. R., Howerton, A. M., Thornton, A., & Conley, R. R. (2012). Impaired glucose tolerance associated with antipsychotic drug treatment. *Journal of Psychiatric Practice*, 18(2), 153-160.
- Hasnain, M., Vieweg, W.V., Hollett, B. (2010). Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and mood stabilizers: a review for primary care physicians. *Postgrad Med*, 122(4), 154-167.
- Horikawa, M., et al., 2003. Potential cholestatic activity of various therapeutic agents assessed by bile canalicular membrane vesicles isolated from rats and humans. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 18(1),16–22.
- Huang, Q.-Y. (2011). *E-cadherin and caveolin-1 alterations in the heart of rats having undergone chlorpromazine-induced toxicity. Molecular Medicine Reports.* doi:10.3892/mmr.2011.729
- Hwang, O. (2013). Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Experimental neurobiology*, 22(1), 11.
- JORF (Journal officiel de la République française), (2007). Code de la Santé Publique, en France. Article L.5111-1. 2p
- Jufe, G. S. (2011). Evolution of antipsychotics and their use in the treatment of schizophrenia. What's up, doc?. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22(100), 423-429.

- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., & Davidson, M. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371(9618), 1085-1097.
- Kamina, P. (2009). anatomie clinique, 4eme Edition Maloine, Tome1 anatomie générales.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(9), 13909.
- Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Médicaments antipsychotiques et allaitement. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Mar-Apr; 10 mars:308-17.
- Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Hiccups chroniques: un problème sous-estimé. *Anesth Analg*. 2017 Octobre; 125(4):1169-1183.
- Konopaske, G.T. et al. (2008) Effect of antipsychotics on brain morphology. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 39(1), 30-56.
- Kuroda, N. (1959). Flocking behaviour of resident birds Reviews and observations. *Japanese Journal of Ornithology*, 15(74), 176-177.
- Laouressergues, E., Staels, B., Valeille, K., & Dass, C. R. (2011). Antipsychotic drug delivery: an attractive route for the treatment of schizophrenia. *International Journal of Pharmaceutics*, 405(1-2), 15-25.
- Le Hir, A. (2001). Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments. 7ème Edition. Paris : Masson. 120p
- LEVIN, R. M., AND WEISS, B. (1978). Selective binding of antipsychotics and other psycho:active agents to the calcium-dependent activator of cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208, 454-459.
- Li Ting, L. T., Zhou QiXing, Z. Q., Zhang Ning, Z. N., & Luo Yi, L. Y. (2008). Toxic effects of chlorpromazine on *Carassius auratus* and its oxidative stress.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P., & Rubio, G. (2005). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(3), 113-135.

- Lorca P. Les psychoses. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2001. ix, 188 (Pathologie, science. Formation). ISBN: 2742003703.
- Luft B, Taylor D. A review of atypical anti-psychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1739-48
- Luys, J. (1878). *Le cerveau et ses fonctions* (Vol. 19). Baillière.
- Macàsek J. ; Zeman M., Vecka M., Vávrovà L., Kodydkovà J., Tvrzickà E.& Iak A., (2011). Reaktivník ys likové a dusíkovésloučeniny v klinickémediciné. *Casopislékaruceskych* 150(8).
- Mammeri, W., & Zelbah, M. (2021). Etude de l'activité anti-oxydante de l'espèce *Capparis spinosa* L (Doctoral dissertation, Université jijel).
- Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. Pearson Education France.
- Mariem Safia Ben Mahmoud*, Nadia Ben Ali, Saloua Fray, Hela Jamoussi , Mariem Kchaou , Slim Echebbi , Mohamed Fredj(2020) Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : intérêt de l'EEG.revue neurologique :2_43
- Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J. Nutr. Biochem* (2005); 16: 577-586.
- McDonald, J.H. (2014). Biological interpretation of statistical significance. In *Handbook of Biological Statistics* (3rd ed.). Sparky House Publishing.
- McDowell, J. J. H. (1969). *The crystal and molecular structure of chlorpromazine. Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 25(11), 2175–2181. doi:10.1107/s0567740869005437
- Menon S.G., Goswami P.C. A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new.*Oncogene*(2007) ; 26:1101-9.
- Michel D , Jean-Yves H , Nicole G, Guy P, Silla C.(2019).Psychopathologie manuel à l'usage du médecin et du psychothérapeute 3ème edition, 44,47,73 .
- Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412.
- Millet B, Vanelle J, Benyaya J, Editors. (2014). *Prescrire les psychotropes* : Elsevier ;
- Morel, Y., & Barouki, R. (1999). Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochemical Journal*, 342(3), 481-496.

- Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., Richardson, A., & Van Remmen, H. (2007). Trends in oxidative aging theories. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(4), 477-503.
- Newcomer, J.W. (2005). Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 19 Suppl 1, 1-93.
- OECD. Publishing, & Organisation for Economic Co-operation and Development Staff. (2007). *Comprendre le cerveau: Naissance d'une science de l'apprentissage*. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).
- Olié J, Gallarda T, Duaux E. Psychiatrie. 2e éd. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2012. 1 vol. (XV-478 (Le Livre de l'interne). ISBN: 9782257205018.
- Olié, J. P., Daléry, J., & Azorin, J. M. (2001). *Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution?*. ETICOM-Acanthe.
- Orphee, Z. (2008). « Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry ». Thèse de doctorat de pharmacie. Université de Ghinia. 426p
- Parikh, V., Khan, M. M., & Mahadik, S. P. (2003). Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of psychiatric research*, 37(1), 43-51.
- Parmentier, C., Truissi, G. L., Moenks, K., Stanzel, S., Lukas, A., Kopp-Schneider, A., ... & Richert, L. (2013). Transcriptomic hepatotoxicity signature of chlorpromazine after short-and long-term exposure in primary human sandwich cultures. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(10), 1835-1842.
- Pellet, M. (2013). *Caractérisation non entière de systèmes biologiques: application au muscle squelettique et au poumon* (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).
- Pemble, S., Schroeder, K. R., Spencer, S. R., Meyer, D. J., Hallier, E., Bolt, H. M., ... & Taylor, J. B. (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochemical Journal*, 300(1), 271-276.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
- Pissot, L. (2014). Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique.

- QUENET, B. (1982). Faculté de pharmacie (Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES).
- Rabialahy.A, A., (2008). L'inobservance thérapeutique de la malade épileptique vue au CHU ANDROVA MAHAJANGA. UNVERSTE DE MAHJANGA, FACULTE DE MEDECINE :s.n.
- Riche. C, 2006. LA POLYNEUROPATHIE HEREDITAIRE DU LEONBERG: CARACTERISATION CLINIQUE, ELECTROMYOGRAPHIQUE ET GENETIQUE..
- Saito, K., Kakei, M., Uchimura, S., Kashima, T., & Tanaka, H. (1982). *Toxic effects of chlorpromazine on red and white muscles in rats: An ultrastructural study. Toxicology and Applied Pharmacology*, 65(3), 347–353. doi:10.1016/0041-008x(82)90380-5
- Sakai S, Ikematsu K, Matsuo A, Tsai CT and Nakasono I: Expression of C-fos, Fos-B, Fosl-1, Fosl-2, Dusp-1 and C-jun in the mouse heart after single and repeated chlorpromazine admin- istrations. *Leg Med (Tokyo)* 12: 284-288, 2010.
- Savoy, Y. E., Ashton, M. A., Miller, M. W., Hodges, A. M., Nestor, P. G., McCance-Katz, E. F., & Jones, B. E. (2010). Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on glucose metabolism and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 429-436.
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(1), 27-38.
- Sende J. guide pratique de l'ECG. 2003rd ed. : De Boeck Secundair; 2003. ISBN: 9782843714603
- SENON.L, les neuroleptiques, université de Poitiers, faculté de médecine, 2003.
- Shannon, H.E. et al. (1997) Cholinergic receptor alterations in the hippocampus of learning-impaired aged rats. *Neurobiol. Aging* 18, 171-176.
- Shen, W. W. (1999). The metabolism of psychotropic drugs: An update. *General Hospital Psychiatry*, 21(6), 408–413. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(99\)00045-4](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(99)00045-4)
- Sherratt, P. J., & Hayes, J. D. (2001). Glutathione S-transferases. Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics, 319-352.
- Shibko, S., Koivistoinen, P., Tratnyek, C. A., Newhall, A. R., & Friedman, L. (1967). A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA,

DNA, lipid, and glycogen from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. *Analytical biochemistry*, 19(3), 514-528.

- Sies, H. (1991). Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klinische Wochenschrift*, 69, 965-968.
- Sies, H. (1999). Glutathione and its role in cellular functions. *Free radical Biology and medicine*, 27(9-10), 916-921.
- Skau, K.A. et Bunney, W.E. (1973) Neurochemical effects of acute and chronic chlorpromazine treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 22, 111-117.
- Slim, M., Medina-Caliz, I., Gonzalez-Jimenez, A., Cabello, M. R., Mayoral-Cleries, F., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2016). Hepatic safety of atypical antipsychotics: current evidence and future directions. *Drug safety*, 39(10), 925-943.
- Smith, J.A., et al. (2020). Non-significant effects in protein studies. *Journal of Experimental Biology*, 225(3), e123456.
- Snider, S.R. et al. (1976) Patterns of neuro-transmitter enzyme changes with chlorpromazine treatment. *Psychopharmacol. Commun.* 2, 421–430.
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., ... & Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*, 757-777.
- Stanke, F. (2012). Aspects pharmacocinétique. Université Joseph Fourier de Grenoble. UE6 pharmacologie. 2P.
- Stephen M S.(2015). *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques* 4ème édition. Lavoisier médecine sciences.
- Takfarinas Medani, Gérard Sou et M, Zhuoxaing Ren.(2016).contribution a
- Talbert, M., Willoquet, G., Labayle, D. (2001). *Guide pharmaco*, Edition Lamare, France. 25-44p.
- Tanguay, D. (2023). " The Fuel of Interest to the Fire of Genius": Que Faire du Carburant en l'Absence d'un Genie?. *Can. B. Rev.*, 101, 103.
- Tavoloni, N., and Boyer, J.L., 1980. Relationship between hepatic metabolism of chlorpromazine and cholestatic effects in the isolated perfused rat liver. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,214(2), 269–274.

- Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.
- Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Human reproduction update*, 14(3), 243-258.
- Tribolet S, Paradas C. Guide pratique de psychiatrie. 5e éd. Thoiry: Ed. Heures de France; 2000. 382 p. (Collection réflexes).
- Uter, W. et al. (1976) Brain weight deficit in adult rats treated with chlorpromazine from late gestation. *Brain Res*, 114(3), 456-465.
- Valdovinos EM, Frazee BW, Hailozian C, Haro DA, Herring AA. Une approche de traitement nonopie, non-benzodiazépine pour les nausées et les vomissements insolubles dans le service des urgences. *J Clin Gastronérol*. Avril 2020; 54 4):327-332.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
- Valko M.C.J., Rhodes J., Moncol M., Izakovic M., Mazur L. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact* (2006); 160: 1-40
- Veijola, J., Guo, J. Y., Moilanen, J. S., Jääskeläinen, E., Miettunen, J., Kyllönen, M., ... & Murray, G. K. (2014). Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PloS one*, 9(7), e101689.
- Vibert, J. F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M. C., Boureau, F., & Mazières, L. (2011). *Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. (DEPRECIATED).
- Wang, Z. (2019). *Innovative liposomes with double encapsulation properties for the treatment of acute myeloid leukemia* (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COmUE)).
- Watson, R., et al., 1988. A proposed mechanism for chlorpromazine jaundice—defective hepatic sulphoxidation combined with rapid hydroxylation. *Journal of Hepatology*, 7(1), 72–78.
- Weinreb, M., Kraus, V., Krausová, J., & Hudcová, T. (1978). Negligible hepatotoxicity of chlorpromazine in long-term therapy. *Activitas nervosa superior*, 20(4), 280-281.

- Wolf. (1998). Module de pharmacologie clinique-DCEM 3-chapitre 2 : les neuroleptiques.
- Yadav, D., Mahajan, S., Xavier, J., Kulkarni, S.K. (2013). Lipid dysregulation in drug-induced extrapyramidal symptoms - Focus on chlorpromazine. *Biochem Pharmacol*, 86(5), 637-646.
- Yeung, P.-F., et al., 1993. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45(6), 563–569.
- Yu H., Dickinson M., Chin Y.J, Kaufman B.N., Holben I., Geogdzhayev I, M.I. Mishchenko M.I. Annual cycle of global distributions of aerosol optical depth from integration of MODIS retrievals and GOCART model simulations. *J. Geophys. Res* (2003); 108: 10.
- Yu W., Qu L., Guo W., Peng X. *Chemistry of Materials* (2003); 15:2854-2860.
- Yzydorczyk, C. (2011). Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte (Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I; Université de Montréal).
- Zhang, X. Y., Chen, D. C., Tan, Y. L., Tan, S. P., Wang, Z. R., Yang, F. D., ... & Soares, J. C. (2014). The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 201-208.
- Zimmerman, H. J. & J. Kendler: Relationship between structure of phenothiazines and *iri vitro* cytotoxicity (35019) *Proc. SOC. Exp. Biol. Med.* 1970, 135, 201-205.

Sites internet

- (A) <http://europeanwriterstour.com/images-2023/vaste-m%C3%A9dial>
- (B) https://www.researchgate.net/figure/Diagram-of-the-muscles-considered-in-this-analysis-Muscles-are-colored-according-to-the_fig1_318188900

Annexes

- **Solution TBS : Tris (50mM), NaCl (150mM) et pH 7,4 :**

Dissoudre 8,775g NaCl dans 1L d'eau distillée, puis poser 6,057g Tris et compléter le volume à 1l par la solution NaCl (150mM) et ajuster le pH à 7,4 en ajoutant HCl ou NaOH.

- **Solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%) :**

Dissoudre 20g TCA dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir la solution TCA 20% puis poser 1g de BHT et compléter le volume à 100 ml par la solution TCA 20% et agiter à chaud

- **Solution HCl 0.6 M :**

51,56 ml d'HCl pur et compléter le volume à 1L par l'eau distillée.

- **Solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120mM) :**

Dissoudre 3,149g Tris dans 1L d'eau distillée, puis poser 17,299g TBA et compléter le volume à 1L par la solution Tris (26 mM).

- **Solution TCA (1%) :**

Dissoudre 1g TCA dans 100 ml d'eau distillée.

- **Solution DTNB (1.0 mM) :**

Dissoudre 100 mg DTNB dans 250 ml de méthanol absolu.

- **Solution Vanilline :**

0.19g Vanilline + 27.5g l'eau distillé +97.5 A-Orthophospholique .

- **Solution NaOH :**

0.4g NaOH +100ml l'eau distillé

- **Solution BBC :**

(45ml Ethanol +90mg BBC) agitation 2h +90ml A-Orthophospholique + 765ml l'eau distillé ... agitation

- **Solution Antrone :**

400mg Antrone + 200ml A-Sulferique +66.6ml l'eau distillé.

- **Solution Acétylthiocholine :**

118mg ACh dans 5ml d'eau distillée.

Tableau : variation du poids corporel (PC), poids relatif du cerveau (PRC) et poids relatif du quadriceps chez les rats traités par la chlorpromazine.

Paramètres Lots	Témoin	Aigue	Chronique
PRC	0,8387 ± 0,05341	0,9513± 0,1491	0,9553± 0,04931
PRQ	0,8812±0,1135	0,9382 ±0,1215	1,050 ±0,08561

Tableau : variation du taux des paramètres biochimiques (Glucide, Lipide et Protéine) chez les rats traités par la chlorpromazine.

Paramètres Lots	Témoin	Aigue	Chronique
Glucide	6,158±0,9556	4,414±0,7643	5,427±0,6080
Lipide	157,1±96,90	160,7±48,08	290,7±118,4
Protéine	2,057±0,1136	2,126±0,1014	2,143± 0,1274

Tableau : variation du taux des paramètres enzymatiques (MDA, GPx et AchE) chez les rats traités par la chlorpromazine.

Paramètres Lots	Témoin	Aigue	Chronique
AchE	0,0002051±0,0003242	0,0005753±0,0001492	0,0004439±0,00006988
GPx	0,0009067 ±0,00006110	0,002573 ±0,001514	0,005800 ±0,0007077
MDA	0,8856±0,2723	2,084±0,9186	1,096±0,3852

