



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

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

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : pharmacotoxicologie

Neurotoxicité induite par un surdosage des neuroleptiques chez les rats Wistar

Présenté par :

M^{lle}. AYACHI Roumaïssa M^{lle}. SIDHOUM Hadjer M^{lle}. BRAKNI Amina

Devant le jury

M. Menaceur F	Pr.	Université de Tébessa	Président
M. Rouabhi R	Pr.	Université de Tébessa	Rapporteur
Mm. Djermane N	MCB	Université de Tébessa	Examinatrice

Soutenu dans le : 15 /06 /2022

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

*Le premier merci est à lui seul, **Dieu le tout puissant** pour toute la patience et la volonté qu'il nous a données pour l'achèvement de cette étude et surmonter tous les obstacles que nous avons rencontrés, il était et sera toujours à nos côtés.*

Nous tenons tout particulièrement à exprimer nos grands remerciements et notre profonde Gratitude à ce magnifique encadreur M. Rouabhi R, professeur à l'université de Tébessa. Qui nous a fait l'honneur d'assurer la direction de ce travail, Merci pour sa patience, ses précieux conseils.

Nous profitons de cette occasion qui nous ont offerte pour nos vifs remerciements à BEKKAJRI Souhaïla, qui est devenu une plus chère amie, en raison de votre disponibilité et de votre orientation et pour votre confiance, nous avons appris de toi l'envie d'aller de l'avant et d'affronter tous les et les critiques, merci à Dieu qui nous a réunis avec toi, nous vous souhaitons le meilleur de tous.

Je tiens à remercier vivement M. Menaceur Fouad, professeur à l'université de Tébessa qui malgré ses nombreuses obligations a bien voulu faire partie de ce jury. Qu'il reçoive toute notre gratitude et nos respects.

Nos remerciements s'adressent aussi à Mme. Djermane N. MCB à l'université de Tébessa d'accord de participer à ce jury et d'examiner avec soin ce mémoire.

Nous tenons à remercier le chef de département SELLAMI SAIF EDDIN pour l'aide qu'il nous a apportée.

Dédicace

*Je remercie avant toutes Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.
A mon très cher Père : rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Merci mon père Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, et ses encouragements
Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A ma très chère mère : à celle qui m'a transmis la vie, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me donnez depuis mon enfance, quoi que je fasse, je ne pourrais jamais vous récompenser pour les grands sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur et faire en sorte que jamais je ne vous déçoie.*

*Je vous dédie ce travail à Les fleurs de ma vie mes chers sœurs wiem oumaïma maram et frères yacin et nadjib Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. A ma source d'énergie positive manna pour moi une sœur plus que ma tante.
A toute ma grande famille maternelles surtout ma tante hayet et son mari et mes cousines.*

*A toute ma grande famille paternelle surtout les sœurs Cherifa Nawal Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère, je vous aime
Et bien sûr à les adorables souhila et rayan qui sont devenus parmi les personnes les plus proches au cours de cette expérience, jamais n'oublie les moments agréables que nous avons passés.*

*A mes meilleurs amis je vous souhaite tout le bonheur du monde Nawal khouloud dhikra manel Chaima Loubna
Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, physiquement ou moralement trouve ici*

*L'expression de ma reconnaissance sans exception
Hadjer*

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, qui m'a soutenu malgré tous, à toi mon père " HASSSEN " je t'aime.

A ma très chère maman symbole de tendresse et de sacrifice pour son soutien morale et assistance inestimable pendant toutes mes années d'études, et pour tout l'amour qu'elle m'a donnée pour tout ça Merci maman.

*Au plus beau cadeau de ma vie, à mes frères
"ABDERRAHMEN et IDRIS".*

À tous ce qui m'ont soutenu moralement ou avec ses idées et ses actions (Melle, Achouri M. TAREK ET LOUAY, Benkhdîr K, Saker H, ...).

A mes chères et amies HADJER et AMINA.

Et bien sûr la plus belle RAYEN qui a devenue l'une des personnes les plus proches au cours de cette expérience.

Encore une fois, je tiens à remercier Souhila pour tous ses efforts et ses conseils.

Au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de nos souvenirs inoubliables à tous mes amies (Manar, Chaïma, Loubna, Nouha, Malek, Fifi, Dhikra Asma...).

Roumaïssa

Dédicace

Avec l'aide et la grâce de Dieu, j'ai réalisé ce mémoire qui reflète le résultat de mes efforts et sacrifices, Je n'oublie pas de remercier tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près.

À ma chère mère, quoi que je fasse ou dise, je ne pourrai jamais te remercier convenablement. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été la source de ma force pour affronter divers obstacles.

À mon cher papa, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. J'espère que ce travail reflète ma gratitude.

À mes chers frères Djamal, Oussama, Islam et mes belles-sœurs, Soumia, Samah, Yasmin, Abla et Shahd que Dieu vous donne la santé, le bonheur, le courage, car vous m'aviez aidé,

Je dédie également ce modeste travail à mes amis Roumaïssa, Hadjer, Rayan qui m'ont encouragé durant cette année de formation.

*À mes anges qui me guident dans chaque petite et grande chose
Khaira et Salihia et Linda,*

Sans oublier mon enseignant Mme Bekkairi Souhila, Dr Garboussi et Dr Megouabe pour leur aide.

À celles avec qui nous avons ouvert la voie vers le succès et créativité de notre parcours universitaire, mes amis Dhikra, Hafidha, Assia, Chaima.

Amina

ملخص

السمية العصبية يمكن تعريفها بأنها القدرة على إحداث تأثيرات ضارة على الجهاز العصبي المركزي أو الأعصاب المحيطية أو الأعضاء الحسية، وعادة ما تتجلى من خلال عدة أعراض وتأثيرات، مثل الفصام ومرض باركنسون ومرض الزهايمر ومرض التصلب الجانبي الضموري ومن بين أهم العوامل التي تؤثر على الجهاز العصبي مضادات الذهان، وهي الأدوية المستخدمة في علاج مختلف الأمراض النفسية. تعمل بشكل مباشر على الخلايا العصبية، وتكون أفعالها بشكل أساسي على مستوى الناقلات العصبية التي تسمح للخلايا العصبية بالتواصل، ويمكن أن تسبب آثارًا جانبية أو تؤدي إلى تفاقم حالات معينة مثل المتلازمة الخبيثة أو خلل الحركة، خاصةً إذا لم يحترم المريض الجرعة الموصوفة. يقع في خطر الجرعة الزائدة.

الهدف من عملنا هو تقييم السمية العصبية لمضادات الذهان (كلوربرومازين) وهو جزء من الصنف الكيميائي للفينوثيازين، على الجهاز العصبي عند فئران ويستار، وقد عملنا مع 18 من الفئران الذكور مقسمة إلى 3 مجموعات، المجموعة الأولى تمثل الشهود تم علاجهم بالماء الفيزيولوجي، الدراسة الثانية شبه المزمدة عولجت بالكلوربرومازين لمدة 45 يومًا، الثالثة تمثل جرعة الصدمة المعالجة بالكلوربرومازين لمدة 72 ساعة، تجربتنا مقسمة إلى عدة دراسات؛ دراسة التغيرات العامة في الجسم. تحديد المعلومات البيوكيميائية (تحليل الدم)؛ تقييم المستقلبات (البروتينات والدهون)؛ وتقييم عوامل الإجهاد التأكسدي على المستوى (الميتوكوندري والخلوي).

لا تظهر نتائج العلاج شبه المزمدة لدينا أن "كلوربرومازين" يمتلك نشاطًا عصبيًا من خلال غياب القلق والاكتئاب بسبب استهلاك الدواء على المدى القصير في الدراسة شبه المزمدة وجرعة الصدمة. انخفاض في نمو الجسم وأنه يؤثر على اضطراب في المعلمات البيوكيميائية في كلتا الدراستين. بشأن الدهون والبروتين نلاحظ زيادة ليست كبيرة في دراسة شبه المزمدة ولكنها كبيرة في جرعة الصدمة وقد مكننا عملنا من تحديد الصلة بين جرعة زائدة من مضادات الذهان والإجهاد التأكسدي. نحن نستخلص زيادة معدل الدراسة شبه المزمدة بالنسبة (GSH / GPx / MDA / الميتوكوندري) ونلاحظ انخفاض في (GSH / MDA / GPx) الميتوكوندري).

هذه النتائج تبين أن الجرعة الزائدة من "كلوربرومازين" تؤدي إلى تسمم عصبي وقد تسبب تلف الأعصاب. يمكن أن يتفاعل CZP مع مختلف العضيات الخلوية الميتوكوندري مما يؤدي إلى خلل في الخلايا العصبية.

الكلمات المفتاحية: السمية العصبية/ ادوية مضادة للذهان/ الاجهاد التأكسدي/ الجرعة المفرطة/ الجهاز العصبي.

Abstract

Neurotoxicity can be defined as the ability to cause adverse effects on the central nervous system, peripheral nerves or sensory organs, it is usually manifested by several symptoms and effects, such as schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and de Charcot ... And among the most important factors that affect the nervous system neuroleptics, they mean drugs used in the treatment of different psychiatric diseases. Acting directly on neurons, their actions are essentially at the level of neurotransmitters allowing neurons to communicate, they can cause adverse effects or aggravate certain conditions such as malignant syndrome or dyskinesia, especially if the patient has not respected the prescribed dose. so that he falls in the danger of overdose.

The objective of our work is to evaluate the neurotoxic effect of a neuroleptic (Chlorpromazine) on the nervous system in Wistar rats, we worked with 18 male rats which are divided into 3 groups, the first group represents the Controls treated with physiology water, the second sub-chronic study treated with (CPZ) for 45 days, the third represents shock dose treated with (CPZ) for 72 hours, our experimentation is divided into several studies; study of general changes in the body; determination of biochemical parameters (blood analysis); evaluation of metabolites (proteins and lipids); and evaluation of oxidative stress parameters at the level (mitochondrial and cellular). Our sub-chronic treatment results do not show that "Chlorpromazine" possesses neurotoxic activity through the absence of anxiety and depression due to short-term CPZ consumption in sub-chronic CPZ and acute CPZ. Decreased body growth and disturbed influence on biochemical parameters (Ionogram; CPK) in CPZ and CPZa.

Concern lipids and proteins increase not significant in sub-chronic CPZ but significant in acute CPZ our work has enabled us to establish the link between overdose of neuroleptics and oxidative stress our results of sub-chronic treatment increase in the rate (GPx GSH mitochondrial and MDA mitochondrial). Decrease in (GSH MDA GPx mitochondrial)

These results mean that the overdose of "Chlorpromazine" leads to neurotoxicity and may cause nerve damage. CPZ can interact with various cellular organelles such as mitochondria leading to dysfunction in nerve cells.

Key words: Neurotoxicity/ neuroleptics/ Oxidative stress/ overdose/ nervous system.

Résumé

La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux central les nerfs périphériques ou les organes sensoriels, elle se manifeste généralement par plusieurs symptômes et des effets, telles que la maladie de schizophrénie, Parkinson, Alzheimer et la maladie de Charcot ... Et parmi les facteurs les plus importants qui affectent le système nerveux les neuroleptiques, ils désignent des médicaments utilisés dans le traitement de différentes maladies psychiatriques. Agissant directement sur les neurones, leurs actions se portent essentiellement au niveau des neurotransmetteurs permettant aux neurones de communiquer, ils peuvent causer des effets indésirables ou aggraver certaines conditions telles que le syndrome malin ou dyskinésies surtout si le patient n'a pas respecté la dose prescrite de sorte qu'il tombe dans le danger de surdosage.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet neurotoxique d'un neuroleptique (Chlorpromazine), sur le système nerveux chez les rats Wistar, on a travaillé avec 18 rats male qui sont répartis en 3 groupes, le premier groupe représente le Témoins traité avec l'eau physiologie, le deuxième étude subchronique traité avec (CPZ) pendant 45 jours, le troisième représente dose choqué traité avec (CPZ) pendant 72 h, notre expérimentation est divisé en plusieurs étude ; étude des changements généraux du corps ; détermination des paramètres biochimiques (analyse sanguine) ; évaluation des métabolites (protéines et lipides) ; et évaluation des paramètres du stress oxydatif au niveau (mitochondrial et cellulaire). Nos résultats de traitement sub-chronique ne montrent pas que « Chlorpromazine » possède une activité neurotoxique à travers l'absence d'anxiété et dépression à cause la consommation du CPZ à court termes chez CPZ sub-chronique et CPZ aigue. La diminution de la croissance corporelle et qu'il influence perturbation sur les paramètres biochimique (ionogramme ; CPK) chez le CPZ et CPZa. Concernent les lipides et protéines augmentation non significative chez le CPZ sub-chronique mais significative chez le CPZ aigue notre travail nous a permis d'établir le lien entre Le surdosage de neuroleptiques et le stress oxydatif nos résultats de traitement sub-chronique augmentation du taux (GPx GSH mitochondrial et MDA mitochondriale). Diminution au niveau de (GSH MDA GPx mitochondrial)

Ces résultats signifient que le surdosage de « Chlorpromazine » entraîne une neurotoxicité et peut causer des lésions nerveuses. Le CPZ peut interagir avec divers organites cellulaires mitochondries entraînant un dysfonctionnement dans les cellules nerveuses.

Les mots clés : Neurotoxicité/ neuroleptiques/ Stress Oxidative/ Surdosage/ Système nerveux.

• Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BBC	Bleu brillant de Coomassie
BHT	Hydroxytoluène butyle
CAT	Catalase
CPK	Créatine Phosphokinase
CPZ	Chlorpromazine
CPZa	Chlorpromazine aigue (dose choque)
CPK	Créatine phosphokinase
DTNB	Acide 5.5-dithio-bis-2-nitrobenzoïque
ECG	Electrocardiogramme
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
GST	Glutathion S transférase
GPx	Glutathion peroxydase
IM	Intramusculaire
I.V	Intraveineux
LCS	Liquide cérébrospinal
MDA	Malondialdéhyde
NL	Neuroleptique
OORL	Ophthalmologiques et otorhino - laryngo logiques
P. O	Par voie orale
PO	Poids d'organe
PC	Poids corporels
PCR	Poids corporels relatif
QT	L'intervalle de temps entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T
QRS	Le complexe <i>QRS</i> , donnée de l'électrocardiogramme, correspond à la dépolarisation des ventricules
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SG	Substance grise
SB	Substance blanche
SOD	Superoxyde dismutase
TEG	Lié à la peau et aux téguments
TBA	Acide thiobarbaturique
TBS	Tris-buffered saline.
TCA	Trichloroacétique
UV	Ultra-violet

• Liste des Figures

Fig. n°	Titre de figure	Page
Figure 1	Structure chimique de chlorpromazine.	14
Figure 2	Structure des trois différents types de neurones.	20
Figure 3	Représentation schématique d'une coupe sagittale d'encéphale de rat.	23
Figure 4	Vues ventrale (A) et dorsale (B) d'un encéphale de rat.	23
Figure 5	Représentation schématique d'une coupe transversale de moelle spinale.	26
Figure 6	Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule.	30
Figure 7	Présentation du médicament.	38
Figure 8	Les animaux (rats Wistar).	39
Figure 9	Schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation.	40
Figure 10	Mesure de poids des rats.	41
Figure 11	La méthode de test de saccharose.	42
Figure 12	Technique de dissection (extraction du cerveau).	43
Figure 13	Variation des données de taux de poids corporel chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	49
Figure 14	Variation des données de test sucrose chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	50
Figure 15	Variation de taux de kaliémie chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	51
Figure 16	Variation de taux de chlore chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	52
Figure 17	Variation de taux de CPK chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	53
Figure 18	Variation de taux de MDA chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	54
Figure 19	Variation de taux de MDA mitochondriale chez les groupes de rats traités	55

par CPZ après 45j et 72h

Figure 20	Variation de taux de GSH chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	56
Figure 21	Variation de taux de GSH mitochondrial chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	57
Figure 22	Variation de taux de GPx chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	58
Figure 23	Variation de taux de GPx mitochondrial chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	59
Figure 24	Variation de taux des lipides chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	60
Figure 25	Variation de taux des protéines chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h	61

• Liste des Tableaux

Tableau n °	Titre de tableau	Page
01	Liste des neuroleptiques classiques, classés selon leur structure chimique	5
02	Classification des NL atypiques selon la structure chimique	6
03	Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques	13
04	Résumé de mode d'action de Chlorpromazine	15
05	Morphologie, localisation et fonction des éléments gliaux du système nerveux central	21
06	Éléments anatomiques composant le tronc cérébral	25
07	Vue d'ensemble des espèces réactives de l'oxygène	31

• Sommaire

	Titre	Page
	ملخص	
	Abstract	
	Résumé	
	Remerciements	
	Dédicaces	
	Liste des abréviations	
	Liste des figures	
	Liste des tableaux	
Introduction		1
Partie théorique		
Chapitre I : les neuroleptiques		
1. Définition d'un neuroleptique		4
2. Classifications des neuroleptiques		4
2.1. Classification selon la structure chimique		4
3. Pharmacodynamie		6
3.1. Modes d'action des neuroleptiques		6
3.1.1 Action sur le système dopaminergique		6
3.1.2. Action sur d'autres systèmes		8
4. Pharmacocinétique		9
4.1. Absorption		9
4.2. Distribution		10

4.3. Métabolisme	11
4.4. Élimination et demi vie	11
5. Les indications	12
5.1. En psychiatrie	12
5.2. En médecine générale	12
6. Effets indésirables des neuroleptiques	12
7. Exemple étudié : Chlorpromazine (<i>LARGATIL</i>)	14
7.1. Définition	14
7.2. Structure chimique	14
7.3. Pharmacodynamie	14
7.4. Pharmacocinétique	15
- Absorption	15
- Distribution	15
- Métabolisme	15
- Élimination	16
- Demi-vie plasmatique	16
7.5. Indications	16
7.6. Contre-indications	16
7.7. Les effets indésirables	16
7.8. Surdosage	17
7.9. Conditions de conservation	17

Chapitre II : Neurotoxicité

1. Morphologie générale de système nerveux de rat	19
1.1. Constituants cytologiques du système nerveux	19

1.1.2. Le neurone	19
1.1.3. La neuroglie	20
1.2. Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux central	21
1.2.1. Méninges, système ventriculaire et liquide cébrospinal	22
1.2.2. Encéphale	23
1.2.3. Moelle spinale	26
1.3. Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux périphérique	26
1.3.1. Nerfs spinaux	26
1.3.2. Nerfs crâniens	26
2. Neurotoxicité des neuroleptiques	27
2.1. Intoxication aiguë	27
2.1.1. Neuroleptiques de première génération	27
2.2. Intoxication chronique	28
2.3. Intoxication Par un surdosage de neuroleptiques	28

Chapitre III : stress oxydatif

1. Définition	30
2. Les radicaux libres.	31
3. Espèces réactives oxydantes (ROS)	31
3.1. Définition des ROS	31
3.2. Les Sources des ROS	31
3.2.1. Les sources endogènes	32
3.2.2. Les sources exogènes	32
4. Les cibles biologiques du stress oxydant	32
4.1. Oxydation des protéines	32

4.2. Peroxydation lipidique	33
4.3. Oxydation de l'ADN	33
5. Les systèmes de défense antioxydants	34
5.1. Les systèmes enzymatiques	34
5.1.1. Les superoxyde dismutases (SOD)	34
5.1.2. La glutathion peroxydase (GPx)	34
5.1.3. La catalase (CAT)	34
5.1.4. La glutathion S transférase (GST)	35
5.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	35
5.2.1. Glutathion GSH	35
6. Stress oxydant et les Maladies neurodégénérative	35

Partie pratique

Matériel et méthodes

1.1. Matériel	38
1.1.1. Matériel chimique	38
1.1.2. Matériel biologique	38
1.2. Méthodologie	38
1.2.1. Entretien des animaux	38
1.2.2. Choix et préparation des doses	39
1.2.3. Traitement des animaux	39
1.2.4. Evaluation de la neurotoxicité de chlorpromazine	41
2. Résultats et Discussion	49
Conclusion et perspective	69
Références	71

INTRODUCTION

Introduction

En médecine humaine, les neuroleptiques sont indiqués dans le traitement des psychoses et dans certains syndromes comportant des hallucinations ou de l'agitation psychomotrice. En médecine vétérinaire, ces substances sont surtout utilisées pour leurs propriétés sédatives et antiémétiques, notamment dans le cas particulier du mal des transports, et leurs propriétés antihistaminiques. La sédation est lente à apparaître, surtout après une administration orale. Elle est susceptible d'être interrompue de manière abrupte, par exemple par des stimulations auditives, et elle est de qualité moyenne. L'analgésie est absente, ces substances peuvent aussi être utiles pour le traitement de l'agressivité et l'inhibition des réflexes conditionnés (66).

Parmi les neuroleptiques utilisé dans le domaine de les psychotropes « la chlorpromazine » c'est Le premier neuroleptique mis sur le marché en 1952, sa découverte a révolutionné la prise en charge des patients atteints de psychoses (67) Classée comme antipsychotique de la famille de phénothiazines c'est-à-dire parmi les neuroleptiques classiques (typiques) , elle est utilisée dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques, comme la schizophrénie et certaines phases maniaques du trouble bipolaire (68).

Mais l'euphorie initiale a laissé place à une déception puisque ce neuroleptique n'avait qu'un effet suspensif et étaient responsables d'effets secondaires parfois aussi invalidants que la maladie. (69,70,71).

Les efforts des chercheurs se sont concentrés sur la recherche de molécules mieux tolérées et plus efficaces. On s'est donc intéressé à améliorer les effets secondaires neurologiques ou neuroendocriniens en relevant au second plan la tolérance cérébral (72) Pourtant dès les années soixante, les auteurs ont signalé des morts subites, et ont fait le lien avec la prise des neuroleptiques (72).

Le passage des neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération vers les antipsychotiques de seconde génération a permis une meilleure tolérance sur le plan neurologique dans les cas de doses normales (73), pour diminuer les effets néfastes de neuroleptiques il faut respecter la prescription de la dose effective il faut éviter une prise supérieure à la dose qui peut être tolérée par l'organisme. Et tombé dans la cage d'over dose que provoquer des effets nocifs voire dangereux pour la santé capable induite des maladies cérébrale (74).

Introduction

À partir de ce que nous venons de développer, se pose la question suivante : quelle sont les effets neurotoxiques induite par un surdosage de neuroleptiques accours terne et alterne.

L'objectif de la présente étude est axé sur l'investigation des effets neurotoxiques potentiellement par surdosage d'un neuroleptique (Chlorpromazine) administrés en sub-chronique (45 jours) et dose choque (3 jours) avec la même dose (over dose) dans le but de comparaison. L'étude expérimentale a été réalisée sur des rats de la souche Wistar.

CHAPITRE I

Les neuroleptiques

1. Définition d'un neuroleptique

Selon le Petit Dictionnaire Larousse, « c'est un médicament psychotrope utilisé dans le traitement des psychoses ».

Comme tout médicament, hormis la formule chimique, les neuroleptiques sont d'abord définis par leurs effets thérapeutiques, effets indésirables, indications et ses contre-indications.

Dans une maladie telle que la schizophrénie, le neuroleptique est indispensable mais insuffisant lorsqu'il est utilisé seul : indispensable car il possède des propriétés thérapeutiques remarquables ; insuffisant car cette prescription ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge globale (soutien psychothérapeutique, réinsertion sociale, hospitalisation (1)).

2. Classifications des neuroleptiques

Les neuroleptiques peuvent être classés selon différents critères en fonction de leur structure chimique, leurs effets cliniques, ou encore leur durée d'action.

2.1. Classification selon la structure chimique

On distingue alors deux grandes familles de NL (neuroleptiques) : les NL sont dits « classiques » ou de première génération, et les NL « atypiques » sont dits de 2^{de} génération (2).

Le tableau 1 : liste des neuroleptiques classiques, classés selon leur structure chimique (3).

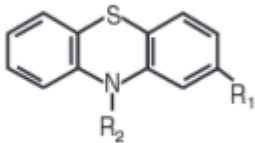
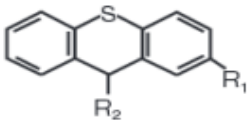
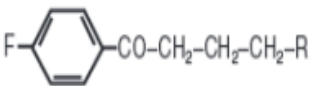
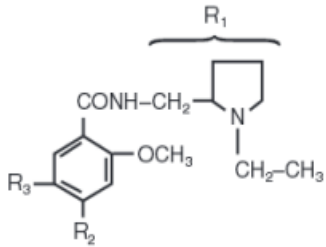
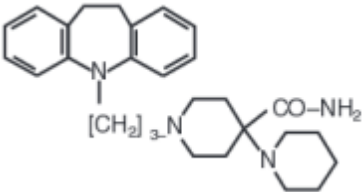
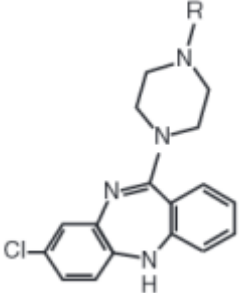
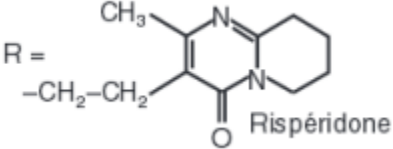
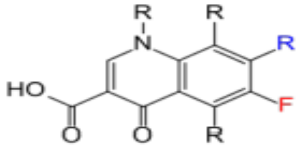
Neuroleptiques classiques	Dénomination commune internationale	Spécialité	Année AMM
Phénothiazines 	Chlorpromazine	Largactil	Comprimés : 1988
	Pipotiazine	Piportil	Comprimés : 1991
	Lévomépromazine	Nozinan	Comprimés : 1990
	Cyamémazine	Tercian	Comprimés : 1987
	Propériciazine	Neuleptil	Comprimés : 1990
Thioxanthènes 	Flupentixol	Fluanxol	Solution buvable : 1993
	Zuclopenthixol	Clopixol	Comprimés : 1987
Butyrophénones 	Halopéridol	Haldol	Comprimés : 1986
	Dropéridol	Droleptan	Solution injectable : 1997
	Pipampérone	Dipipéron	Comprimés : 1986
	Pimozide	Orap	Comprimés : 1989
Benzamides 	Sulpiride	Dogmatil	Comprimés : 1987
	Amisulpride	Solian	Comprimés : 1986
	Tiapride	Tiapridal	Comprimés : 1988
Dibenzoxazépines 	Loxapine	Loxapac	Comprimés : 1978

Tableau 2 : Classification des NL atypiques selon la structure chimique (3).

Neuroleptiques atypiques	Dénomination commune internationale	Spécialité	Année AMM
Dibenzodiazépines 	Clozapine	Leponex	Comprimés : 1991
	Quiétapine	Xéroquel	Comprimés : 2010
	Olanzapine	Zyprexa Zyprexa velotab	Comprimés : 1996 Comprimés orodispersibles : 2000
Benzisoxazoles 	Rispéridone	Risperdal	Comprimés : 1995
Quinolinones 	Aripiprazole	Abilify	Comprimés : 2004

3. Pharmacodynamie

3.1. Modes d'action des neuroleptiques

3.1.1 Action sur le système dopaminergique

Tous les NL possèdent une action anti dopaminergique par antagonisme des récepteurs post-synaptiques à la dopamine de type D2 (2). Il existe 5 types différents des récepteurs dopaminergiques qui sont présents sur différentes voies au niveau cérébral. On retrouve donc ces récepteurs au niveau de la voie nigrostriée, la voie méso limbique, la voie méso corticale et la voie hypothalamique (4).

Les molécules acquièrent différentes propriétés qui dépendent de leur affinité pour un ou plusieurs de ces sous-types de récepteurs.

On considère que les NL ciblant plutôt les récepteurs du système limbique font partie de la famille des NL atypiques ou de seconde génération. Les NL classiques de première génération, eux, bloqueraient tous les récepteurs dopaminergiques de façon moins sélective (2,5). Chaque voie mentionnée ci-dessus est responsable d'une fonction spécifique au niveau de l'organisme. Le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques, peut dépasser l'effet thérapeutique attendu et ainsi provoquer des effets indésirables (4).

- **La voie nigrostriée**

Cette voie participe entre autres au contrôle de la mobilité. Ainsi, le blocage des récepteurs D2 présents sur cette voie provoque des effets extrapyramidaux tels que le syndrome parkinsonien. Ces derniers peuvent apparaître lorsque le blocage des récepteurs D2 dans cette voie atteint environ 80% (4).

- **La voie méso limbique**

Les émotions et la motivation sont contrôlés par cette voie. Lorsque celle-ci est stimulée de façon excessive, elle peut causer chez le patient des hallucinations voire des délires (2). Le blocage des récepteurs D2 présents sur cette voie méso limbique est donc recherché car il diminue les symptômes positifs de la schizophrénie.

- **La voie méso-corticale**

La voie méso-corticale est principalement responsable de la planification des actions et du déclenchement des actions volontaires. Une sous-stimulation de cette voie chez les patients schizophrènes pourrait expliquer les symptômes négatifs et les troubles de l'attention chez ces patients. Dans cette voie, le blocage des récepteurs D2 pourrait aggraver ce problème. Cependant, l'activité antagoniste sérotoninergique 5-HT₂ des NL de seconde génération atténuerait l'antagonisme D2 sur cette voie et aiderait donc à prévenir les effets indésirables neurologiques. Cet antagonisme D2 serait atténué car les NL atypiques auraient une affinité plus faible que les NL classiques pour ces récepteurs D2 (2).

- **La voie tubéro-infundibulaire**

Les récepteurs à la dopamine de la voie tubéro-infundibulaire ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de la prolactine par l'hypophyse. L'effet des NL sur cette voie augmente donc la prolactinémie, pouvant être responsable de troubles de la reproduction et de troubles

endocriniens. Ces effets indésirables apparaissent lorsque le blocage des récepteurs dopaminergiques atteint environ 70% (4).

3.1.2. Action sur d'autres systèmes

L'antagonisme dopaminergique des NL représente une caractéristique commune à tous ces médicaments. Cependant, ces NL diffèrent par la nature des autres récepteurs sur lesquels ils vont agir. Ceci explique le fonctionnement spécifique de chaque NL. Cette affinité pour d'autres récepteurs renforce certains effets thérapeutiques et réduit certains effets indésirables dus au blocage des récepteurs dopaminergiques, mais est également à l'origine d'autres (5,4).

- **Le système histaminergique**

Les NL de première et deuxième génération agissent sur les récepteurs histaminergiques et les bloquent, favorisant ainsi la sédation. La sédation souvent considéré comme un mauvais effet, mais cette propriété est recherchée dans certaines NL pour traiter les accès psychotiques avec agitation voire agressivité. Cependant, cette activité des antihistaminiques sera également une source d'effets indésirables, comme la prise de poids et hypotension (2).

- **Le système sérotoninergique**

L'effet antagoniste des NL sur les récepteurs sérotoninergiques est plus fréquemment retrouvé chez les NL atypiques. Leur blocage permettrait la libération de dopamine au niveau de la voie nigrostriée et donc d'y diminuer le taux d'occupation des récepteurs D2, ce qui minimiserait les effets extrapyramidaux. Cette supériorité du taux d'occupation des récepteurs 5HT2 par rapport aux récepteurs D2 a été proposée comme critère d'atypicité des NL.

De même, les effets indésirables endocriniens des NL pourraient être atténués par l'effet antisérotoninergique de certains NL. Par conséquent cet effet permettrait de diminuer la sécrétion de prolactine.

Le blocage des récepteurs de la sérotonine pourrait intervenir dans la réduction des symptômes négatifs de la schizophrénie en favorisant la libération de dopamine au niveau de la voie méso-corticale (2).

- **Système alpha1-adrénergique**

Les NL qui bloquent les récepteurs adrénérgiques provoquer une sédation, qui peut être recherchée dans certains cas. D'autre part, le blocage de ces récepteurs peut entraîner des troubles sexuels et une hypotension orthostatique (2).

- **Système cholinergique**

Les NL ont des propriétés anticholinergiques contre l'antagonisme D2 de la voie nigrostriée et donc aux effets secondaires extrapyramidaux. Le blocage des récepteurs centraux produit un effet sédatif, qui peut être l'effet recherché. En ce qui concerne le blocage des récepteurs périphériques, les effets indésirables de l'atropine peuvent être impliqués, notamment la bouche sèche, la constipation, la dérégulation des sécrétions et la rétention urinaire pourraient en être la conséquence (2).

4. Pharmacocinétique

L'absorption gastro-intestinale des neuroleptiques varie considérablement individu d'un autre. De plus, les neuroleptiques ont un effet de premier passage sur la fonction hépatique qui est marquée et très variable lors d'une l'administration orale, et qui va donc diminuée La quantité d'antipsychotique disponible dans le sang. Leur distribution est élevée car ils présentent une lipophilie importante c'f tableau 1 et 2, (2).

4.1. Absorption

Les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé (2,6).

Selon les classes d'antipsychotiques, la biodisponibilité et le pic plasmatique peuvent être différents (2).

4.1.1. Antipsychotiques de première génération

- ✓ **Les phénothiazines** : ils sont absorbés rapidement du fait de leur grande liposolubilité. En effet le pic plasmatique est atteint en moyenne entre 2 à 3 heures après l'absorption. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et de plus, elle est éminemment variable d'un sujet à l'autre du fait d'un effet de premier passage hépatique important. De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque

patient. En outre, certains aliments comme les jus de fruits, le café, le thé et le lait peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide avec les phénothiazines ce qui peut diminuer leur absorption (2).

- ✓ **Les butyrophénones** : ils sont lipophiles et ils sont soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie intramusculaire) (2).
- ✓ **Les thioxanthènes** : ils ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique non pas par un effet de premier passage, qui est faible pour ces composés, mais par une faible absorption parentérale. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures (2).
- ✓ **Les benzamides** : ils ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité (2,7).

4.1.2. Antipsychotiques de deuxième génération

- ✓ **Les dibenzodiazépines et dérivés** : ils subissent un fort effet de premier passage hépatique. De ce fait, la biodisponibilité est d'environ 50 à 60%.
- ✓ **Les benzisoxazoles** : ils sont absorbés après 1 à 2h mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82% en raison d'un effet de premier passage hépatique important (6,7).

4.2. Distribution

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très variable selon les molécules mais en général il est très élevé (90% pour l'halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine).

Les antipsychotiques traversent la barrière fœto-placentaire et se trouvent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma.

Les antipsychotiques ont une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus lors d'administrations chroniques et être relargués progressivement. Aussi, leur affinité importante pour les récepteurs D2 leur confère une longue durée d'action (7).

4.3. Métabolisme

Le métabolisme est principalement hépatique. Il varie quantitativement, et qualitativement selon l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes...) (8).

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles qu'elles dans l'urine. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein (8).

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les iso enzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des neuroleptiques.

L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques, on retiendra le jus de pamplemousse et le tabac. Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxy halopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisés (leurs métabolites étant inactifs et principalement éliminés par voie urinaire).

Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible (2).

4.4. Élimination et demi vie

Les neuroleptiques sont essentiellement éliminés par voie rénale après biotransformation en métabolites hydrosolubles. Ils le sont aussi éliminés accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fèces.

La clairance métabolique, rendant compte de la capacité de l'organisme à éliminer les neuroleptiques, est élevée pour l'ensemble de ces produits, et est principalement dépendante du catabolisme hépatique.

Les troubles fonctionnels rénaux ne retardent pas en général l'élimination des neuroleptiques car ceux-ci apparaissent en quantité minime dans l'urine.

Concernant les demi-vies, elles varient considérablement selon les produits. Les antipsychotiques, dont la demi-vie est longue, autorisent des prises uniques (zuclopendixol, halopéridol, pimozide, Risperidone et olanzapine) (7,9).

A titre d'exemple des métabolites de la chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement (2).

5. Les indications

5.1. En psychiatrie

- États psychotiques aigus délirants ou confusionnels (10)
- Psychoses chroniques (10)
- États d'excitation psychomotrice notamment la manie (10)
- États d'agitation (10)
- Formes graves de névroses obsessionnelles (11)
- Certains états anxieux majeurs, certaines pathologies hypochondriaques (11)
- Syndromes déficitaires liés au sevrage chez les toxicomanes (11)
- Manifestations psychosomatiques (10)

5.2. En médecine générale

- Nausées et vomissements rebelles notamment dus aux anticancéreux (11)
- Algies intenses et rebelles, névralgie faciale (11)
- Mouvements anormaux de type choréique (10)
- Chirurgie, préparation à l'anesthésie et prévention des états de choc (Chlorpromazine) (11)
- Dans les insomnies rebelles : antipsychotiques sédatifs à faible dose (11)

6. Effets indésirables des neuroleptiques

Les effets métaboliques de ces médicaments sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. En effet, les neuroleptiques dérivés des di benzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des effets indésirables métaboliques. Le rapport bénéfice/risque de ces neuroleptiques doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et

il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, afin de prévenir d'éventuelles complications (12).

Tableau 3 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques (12).

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets Anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
Clozapine	0	0	0	+	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Risperidone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	+++
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	++

7. Exemple étudié : Chlorpromazine (LARGACTIL)

7.1. Définition

C'est un médicament courant qui a été utilisé en psychiatrie pour contrôler la schizophrénie, la dépression et la névrose. On pense qu'il agit comme un antagoniste compétitif de la dopamine dans le système nerveux (13).

Ce MD (médicament) appartient à la famille des neuroleptiques et fait partie de classe chimique des phénothiazines. Il existe sous la forme d'un comprimé de 25mg, 50mg, 100mg ou une solution pour injection de 25mg/ml (14).

7.2. Structure chimique

Chlorpromazine (CPZ) c'est le premier neuroleptique utilisé en thérapeutique dans les années 50 LARGATIL.

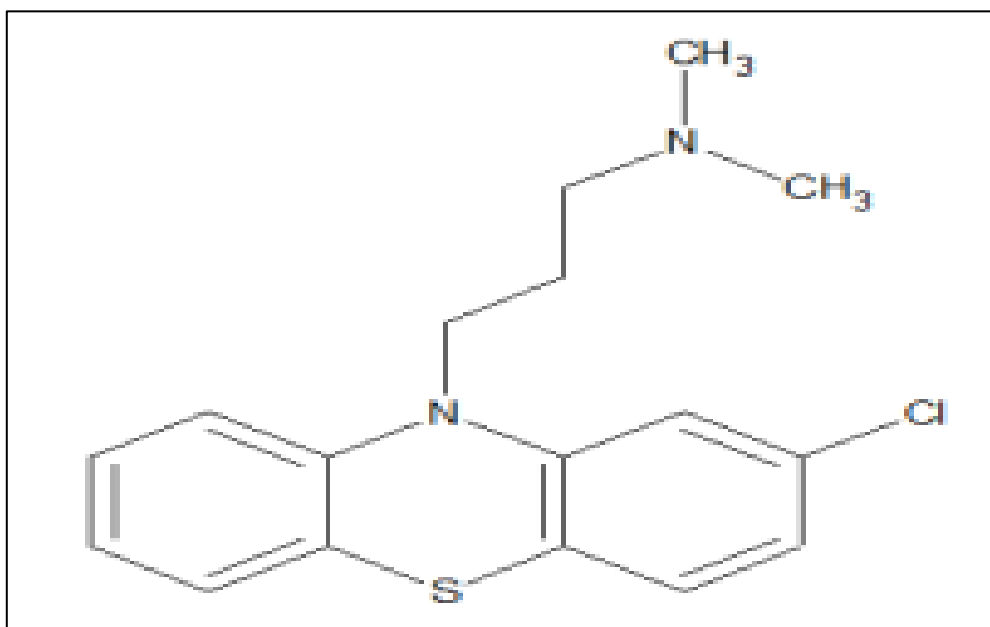


Figure 1 : Structure chimique de chlorpromazine (15).

7.3. Pharmacodynamie

Les neuroleptiques possèdent des propriétés anti-dopaminergiques auxquelles sont imputés :

- L'effet antipsychotique recherché en thérapeutique.

- Les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie...).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité anti-dopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette et les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés. La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, elle est généralement recherchée en clinique), adréno-lytiques et anticholinergiques marquées (16).

Le tableau 4 : Résumé de mode d'action de CHLORPROMAZINE (14).

	P.O.	I.M.	I.V.
Début d'action	30-60 min	Inconnu	Rapide
Pic d'action	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Durée d'action	4-6 h	4-8 h	Inconnu

P.O : par voie orale/ **I.M :** Intramusculaire/ **I. V :** Intraveineux

7.4. Pharmacocinétique

- ✓ **Absorption :** La chlorpromazine est rapidement absorbée. Par voie orale, sa biodisponibilité est faible, en raison d'un effet de premier passage hépatique important ; elle varie de 10 à 69 %. Par voie injectable, le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 15 à 30 minutes après injection intramusculaire. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité interindividuelle.
- ✓ **Distribution :** La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique. Elle diffuse également à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.
- ✓ **Métabolisme :** La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie. En aura alors la formation de métabolites actifs (dérivés hydroxylés, diméthyles, anoxydes) et inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entéro-hépatique.
- ✓ **Élimination :** La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire.

- ✓ **Demi-vie plasmatique** : la demi-vie de la chlorpromazine est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus) (16).

7.5. Indications

- ✓ **Neuropsychiatrie** : Psychoses aiguës, états d'agitation, état hypomaniaques et maniaques, bouffées délirantes, syndromes confusionnels, psychoses de longue évolution, états schizophréniques états délirants chronique, manifestations d'agressivité ... etc.
- ✓ **Médecine générale** : Manifestation d'anxiété et d'agitation au cours de certains affections, vomissements, dermatoses prurigineuses, neurotoxicoses infantiles.
- ✓ **Chirurgie** : Préparation à l'anesthésie potentialisée (17).

7.6. Contre-indications

- ✓ **Contre-indications absolues** : anomalies sanguines, collapsus circulatoire, coma, dépression de la moelle osseuse, glaucome à angle fermé, hypersensibilité, maladie hépatique grave, nourrissons de < 6 mois.
- ✓ **Précautions** : affection pulmonaire, allaitement, convulsions épileptiques, grossesse, hypertrophie de la prostate, hypotension ou hypertension, maladie cardiovasculaire ou hépatique, maladie de Parkinson, personnes âgées, sevrage de l'alcool (14).

7.7. Les effets indésirables

- ✓ **Cardiovasculaire** : hypotension orthostatique, hypertension, anomalies du tracé ECG, arrêt cardiaque, tachycardie.
- ✓ **Endocrinien** : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- ✓ **Gastro-intestinal** : sécheresse buccale, nausée, vomissements, anorexie, constipation, diarrhée, ictère cholestatique, gain de poids.
- ✓ **Génito-urinaire** : rétention urinaire, énurésie, impuissance, aménorrhée, gynécomastie, congestion mammaire.
- ✓ **Hématologique** : anémie, leucopénie, leucocytose, agranulocytose.
- ✓ **OORL** : vision trouble, glaucome, sécheresse oculaire, changements cornéens et lenticulaires, rétinite pigmentaire.
- ✓ **Respiratoire** : dyspnée, laryngospasme, dépression respiratoire.

- ✓ **SNC** : symptômes extrapyramidaux (dystonie, akathisie, parkinsonisme, dyskinésie tardive), céphalées, étourdissements, syndrome malin des neuroleptiques, convulsions épileptiques.
- ✓ **Systémique** : décès (chez la personne âgée atteinte de démence).
- ✓ **TEG** : éruptions cutanées, photosensibilité, dermatite **(14)**.

7.8. Surdosage

Comme plusieurs autres neuroleptiques le surdosage de (CPZ) a des symptômes similaires : Syndrome parkinsonien gravissime, coma, convulsions, traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient.

7.9. Conditions de conservation

Comprimés : durée de conservation 3 ans, à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution buvable : durée de conservation 2 ans, à l'abri de la lumière.
Solution injectable : durée de conservation 3 ans, à l'abri de la lumière. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement **(16)**

CHAPITRE II

Neurotoxicité

1. Morphologie générale de système nerveux du rat

Le système nerveux, composé du tissu nerveux, des méninges et de la vascularisation sanguine, est anatomiquement divisé en plusieurs parties : SNC (système nerveux central : cerveau et moelle spinale), et SNP (système nerveux périphérique : nerfs crâniens, spinaux et ganglions nerveux) (18).

1.1. Constituants cytologiques du système nerveux

Le développement du système nerveux se caractérise par la différenciation de deux populations cellulaires distinctes : les neurones et les cellules neurogliales (ou neuroglie), qui forment un agencement géométrique complexe.

1.1.2. Le neurone

- Le neurone (Figure 2) est formé par trois grandes parties : Les axones qui sont à processus unique, peut être myélinisé (entouré d'une gaine de myéline résultant de la superposition de plusieurs couches de plasmalemme des oligodendrocytes ou neurolemmocytes) (19). Ils sont la principale composante de la substance blanche avec les cellules gliales et les vaisseaux sanguins (20).
- Dans le SNP, des faisceaux d'axones myélinisés sont entourés par du tissu conjonctif pour former les nerfs. Ce tissu conjonctif est divisé en trois couches : l'épinèvre (la couche externe qui entoure le nerf), le périnèvre (la couche qui entoure les faisceaux de fibres) et l'endonèvre (en contact avec les axones).
- Les dendrites : partie réceptrice du neurone formant une arborisation très ramifiée autour du corps cellulaire.
- Le corps cellulaire : il intègre les informations reçues par les dendrites.
- Il se situe dans la substance grise (SG) du SNC ou dans les ganglions du SNP (21).

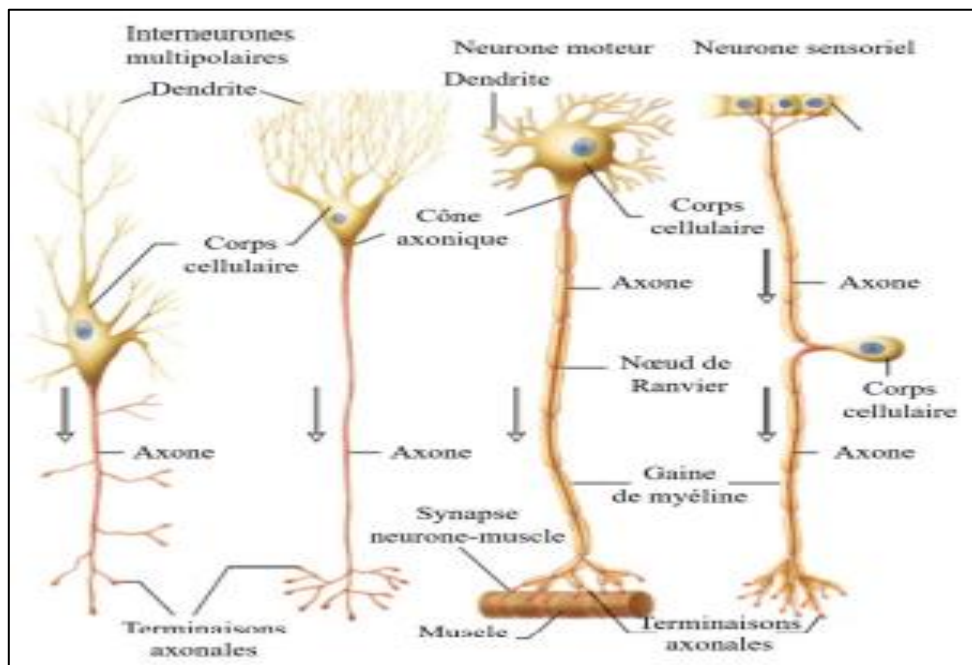


Figure 2 : Structure des trois différents types de neurones (21)

1.1.3. La neuroglie

Elle assure le soutien, la protection et la nutrition des cellules nerveuses. Divisées en macroglie (oligodendrocytes, astrocytes, épendymocytes, amphicytes, neurolemmocytes) ou microglie (microgliocytes). Les cellules gliales peuvent également appartenir au SNC ou au SNP (22).

- **Éléments gliaux centraux**

Tableau 05 : Morphologie, localisation et fonction des éléments gliaux du système nerveux central (22).

	Aspect microscopique (Hémalun-éosine)	Localisation	Fonction
Oligodendrocytes	Petit noyau rond à ovale contenant beaucoup d'hétérochromatine. Cytoplasme non visible.	SB : oligodendrocytes inter fasciculaires. SG : oligodendrocytes satellites.	Inter-fasciculaires : myélinisation des axones neuronaux. Satellites : régulation du microenvironnement neuronal.
Astrocytes	Gros noyau rond à ovale, pâle, contenant de petits amas de chromatine à la périphérie. Cytoplasme n'est pas visible.	SB : astrocytes fibreux. SG : astrocytes protoplasmiques.	Soutien structural. Formation de membranes gliales (barrières du SNC).
Microgliocytes	Peu de cytoplasme. Petit noyau sombre.	SB et SG	Immunorégulation et surveillance. Phagocytose.
Ependymocytes	Cellules cylindriques et ciliées formant un épithélium simple (strate épendymaire).	Limite le système ventriculaire de l'encéphale et le canal central de la moelle spinale.	Formation, circulation et détoxification du liquide cébrospinal (LCS).

SG : substance grise, **SB :** substance blanc, **LCS :** liquide cébrospinal.

- **Eléments gliaux périphériques**

Les gliocytes ganglionnaires (ou amphyocytes) sont les cellules neurogliales qui entourent les corps cellulaires neuronaux présents dans les ganglions (23).

Les neurolemmocytes (ou cellules de Schwann) entourent les axones et forment la myéline, ils sont donc apparentés aux oligodendrocytes (24).

1.2. Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux central

1.2.1. Méninges, système ventriculaire et liquide cérebrospinal

Le SNC est entièrement entouré de trois membranes conjonctives : la dure-mère (pachyméninge) est la protection fibreuse du SNC, l'arachnoïde et la pie-mère (leptoméninges) sont respectivement associées au flux de LCS et à l'apport vasculaire du tissu nerveux.

Le système ventriculaire (**Figure 3**) est l'ensemble des cavités situées à l'intérieur de l'encéphale, en continuité avec le canal central de la moelle spinale et est tapissé par la strate épendymaire. Les plexus choroïdes qui sont des modifications focales de cette strate, font protrusion dans le système ventriculaire (au niveau des ventricules latéraux, III^e et IV^e ventricule) et produisent le LCS à partir du plasma sanguin. Le LCS remplit donc le système ventriculaire, le canal central de la moelle spinale, mais aussi l'espace sous-arachnoïdien ; il abreuve tout le tissu nerveux et sert de milieu hydraulique protecteur et nutritif pour le SNC (25).

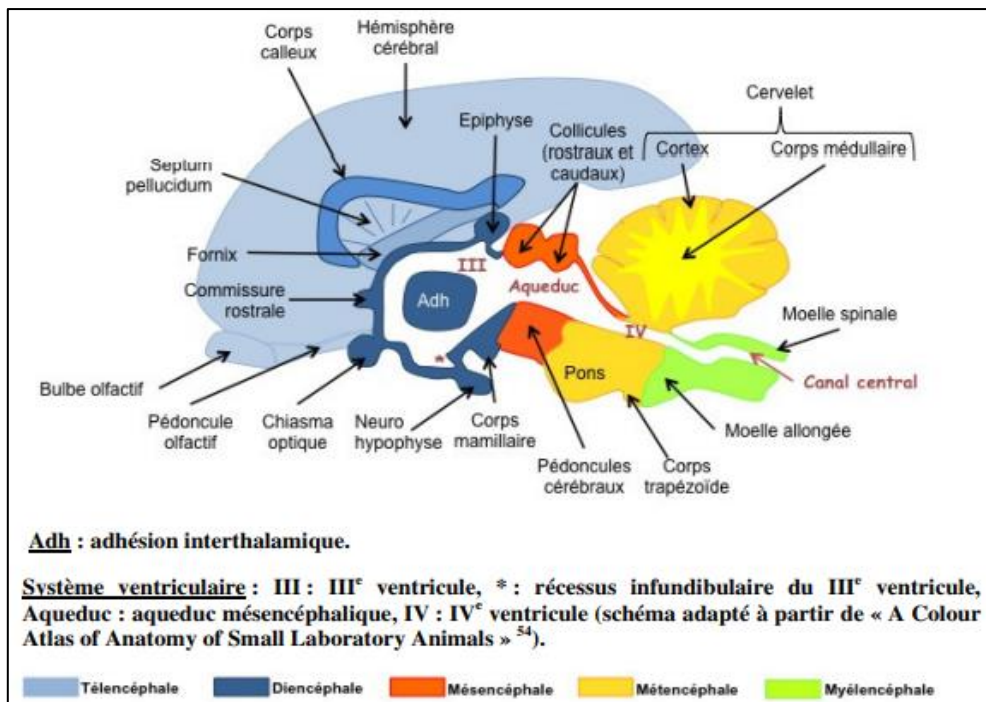


Figure 3 : Représentation schématique d'une coupe sagittale d'encéphale de rat (26)

1.2.2. Encéphale

L'encéphale est composé du cerveau (télencéphale), du tronc cérébral (diencéphale, mésencéphale, métencéphale ventral, myélocéphale) et du cervelet (métencéphale dorsal).

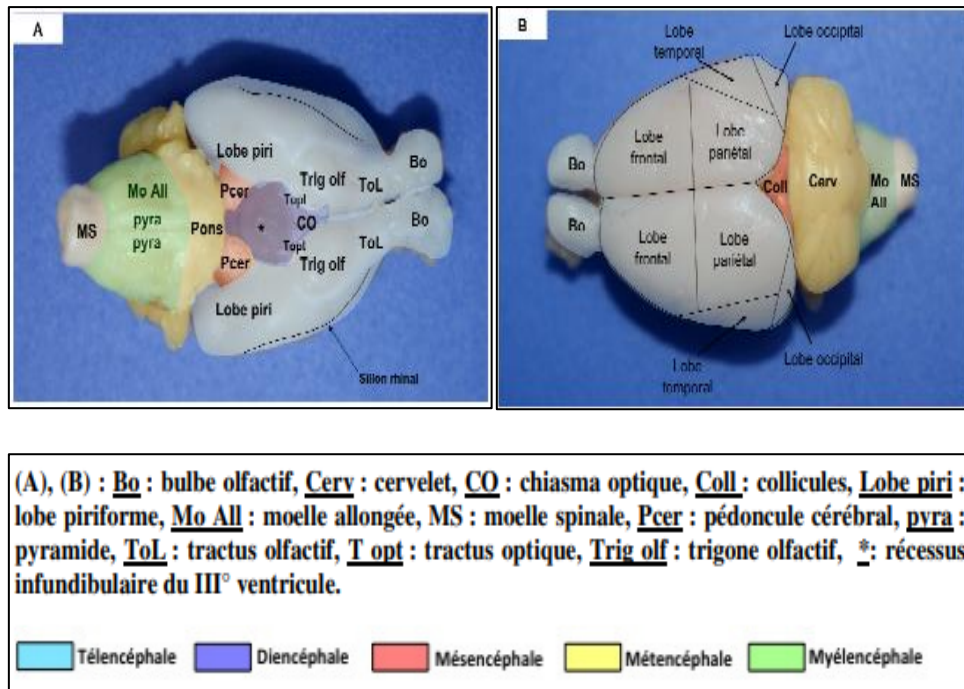


Figure 4 : Vues ventrale (A) et dorsale (B) d'un encéphale de rat (27).

- **Télencéphale (hémisphères cérébraux)**

Il est composé :

1. Du cortex cérébral : divisé en paléocortex (bulbes olfactifs, pédoncules olfactifs, tractus olfactifs latéraux et lobes piriformes, **Figure 4.A**), archicortex (hippocampe, gyrus denté) et néocortex (lobes frontaux, pariétaux, occipitaux, temporaux, **Figure 4.B**). Les régions grises externes du néocortex cérébral sont constituées de 6 couches cellulaires.
 2. Des noyaux de la base : putamen caudé, claustrum, pallidum et noyau amygdaloïde.
 3. De substance blanche : corps calleux, capsule interne et externe, fibres associatives courtes.
- **Tronc cérébral** [c'f : Figure 3 et Annexes 2 (figures 27 à 30)].

Tableau 06 : Eléments anatomiques composant le tronc cérébral (26)

	Dorsal	Médial	Ventral
Diencéphale	- Toile choroïdienne du III° ventricule - Epiphyse - Noyaux habénulaires	- Méta thalamus (corps géniculés médiaux et latéraux controlatéraux réunis par l'adhésion inter thalamique) - Thalamus ventral	- Hypothalamus rostral : noyaux supraoptiques et paraventriculaire - Hypothalamus intermédiaire : neurohypophyse - Hypothalamus caudal : corps mamillaire
Mésencéphale	Collicules rostraux et caudaux	- Aqueduc mésencéphalique - SG périaqueducale	- SG : substantia nigra, noyau rouge, émergence des nerfs crâniens III et IV - SB : pédoncules cérébraux, lemnisques médiaux
Métencéphale	/	IVe ventricule	- SG : origine motrice du nerf V, noyaux des corps trapézoïdes, noyau cochléaire ventral - SB : tractus pyramidaux, corps trapézoïdes, pédoncules cérébelleux
Myélencéphale	Plexus choroïde du IVe ventricule	IVe ventricule	- SG : centres d'origine et de terminaison des nerfs crâniens VI à XII, olives, noyaux cunéate et solitaire - SB : tractus pyramidaux, Tractus spinocérébelleux, corps trapézoïdes - Formation réticulée

- **Le cervelet**

Le cervelet constitue la partie dorsale du métencéphale. Il est rattaché au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux (28). Il est composé de substance blanche (corps médullaire et arbre de vie) et de substance grise (cortex cérébelleux) divisé en trois couches : 1/ la couche moléculaire (externe) aux petits neurones et nombreuses fibres non myélinisées, 2/ la couche piriforme (centrale) composée de gros neurones pyramidaux, et 3/ la couche granulaire (interne) avec des petits neurones étroitement regroupés (29).

1.2.3. Moelle spinale

La morphologie de la moelle spinale varie aux niveaux cervical, thoracique, lombaire et sacré. Le profil décrit ci-dessous est, cependant, similaire à tous les niveaux.

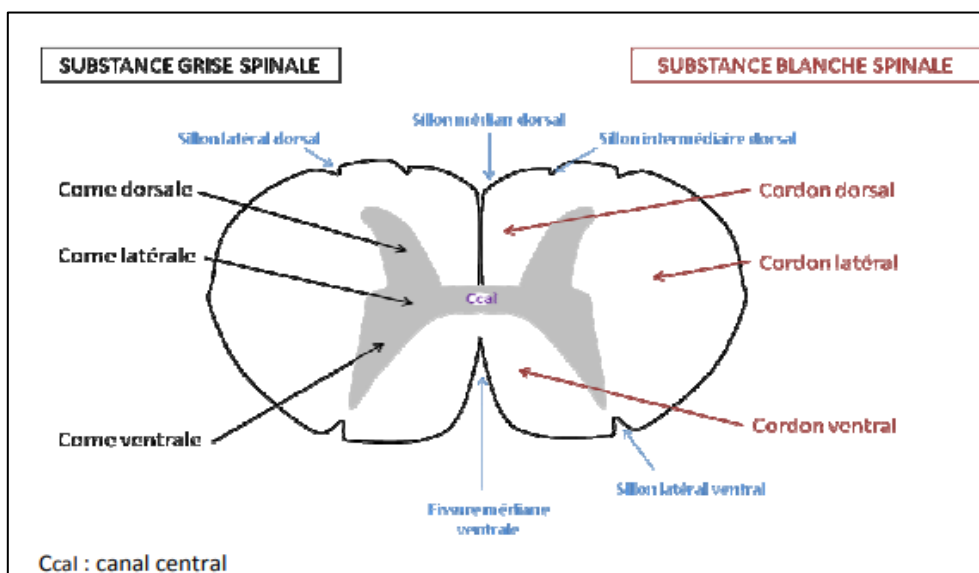


Figure 5 : Représentation schématique d'une coupe transversale de moelle spinale (26)

1.3. Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux périphérique

1.3.1. Nerfs spinaux

Pour chaque segment spinal, les filets radiculaires donnent naissance à deux racines : la racine dorsale qui contient le ganglion spinal et la racine ventrale. Elles fusionnent pour donner le tronc du nerf spinal.

1.3.2. Nerfs crâniens

Les racines dorsales et ventrales ne sont pas apparentes. Les nerfs consistent en des troncs qui peuvent être seulement sensitifs (nerfs I, II, VIII), seulement moteurs (nerfs III, IV, VI, XII) ou mixtes (nerfs V, VII, IX, X, XI) (30).

2. Toxicité de neuroleptiques

Les effets toxiques des neuroleptiques résultent d'une exacerbation des effets pharmacologiques ou secondaires des neuroleptiques suite à une intoxication aigue ou chronique (31).

2.1. Intoxication aigue

2.1.1. Neuroleptiques de première génération

- **Les Butyrophénones** : le tableau clinique est dominé par des complications neurologiques, cardiovasculaires et respiratoires.

Les troubles neurologiques et respiratoires sont en rapport avec la dépression de SNC pouvant aller jusqu'au coma. Les manifestations extrapyramidales sont fréquentes mais les convulsions sont rares.

Les troubles cardiaques sont possibles sous forme d'arythmies malignes ventriculaires et de torsade de pointe. L'allongement de l'intervalle QT est faible avec les butyrophénones.

- **Les phénothiazines** : ils peuvent caser des troubles de la régulation thermique (hypo ou hyperthermie en rapport avec les effets anticholinergiques centraux), une mydriase, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, une dépression respiratoire proportionnelle à la profondeur de l'atteinte neurologique et enfin des manifestations extrapyramidales qui sont habituelles mais plus fréquentes qu'avec les butyrophénones.

Les complications cardiaques sont plus marquées avec possibilité de mort subite, d'arythmie ventriculaire maligne incluant des torsades de pointes, allongement du QRS et de l'intervalle QT ces troubles peuvent survenir 6 heures après l'ingestion (31).

2.2. Intoxication chronique

Exacerbation des effets secondaires (31).

2.3. Intoxication par un surdosage de neuroleptiques

- **Les risques de surdosage**

Les principaux risques de surdosage peuvent provoquer un syndrome extrapyramidal avec dyskinésies, le coma ou un syndrome malin des neuroleptiques. Le tableau clinique se traduisant par : une hyperthermie, une rigidité musculaire et l'augmentation du taux sanguin des CPK, un trouble de la conscience avec mutisme ou stupeur, un trouble du système nerveux autonome avec parfois : troubles du rythme cardiaque, pâleur, hypersudation, sialorrhée, hypertension modérée, tachypnée, incontinence, hallucinations.

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'intoxication aux neuroleptiques, il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage. La prise en charge est symptomatique. Il existe des correcteurs des syndromes extra pyramidaux, les plus utilisés étant le Lepticur et l'Artane (32).

CHAPITRE III

Stress oxydatif

1. Définition

Physiologiquement, l'oxygène est un élément essentiel à la vie, et il est transformé en molécules d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette réaction est importante car elle apporte à la cellule toute l'énergie nécessaire (sous forme d'ATP) pour accomplir ses nombreuses fonctions. Cependant, le processus de réduction de l'oxygène en eau n'est pas parfait car 0,4 à 4% de l'oxygène se transforme en espèces réactives de l'oxygène (ROS) (33).

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre profond de balance entre les pro oxydants et les antioxydants d'un organisme, d'une cellule ou compartiment cellulaire, en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles : au niveau des lipides avec perturbations des membranes cellulaires. Au niveau des enzymes et acides nucléiques en aura des risques de mutation et de cancer et enfin pour les protéines, un risque d'altération des récepteurs altérés (34).

Ainsi, le stress oxydatif peut se développer après la surproduction des oxydants comme les espèces actives de l'oxygène. Et lors d'une diminution des systèmes de défense antioxydants (35).

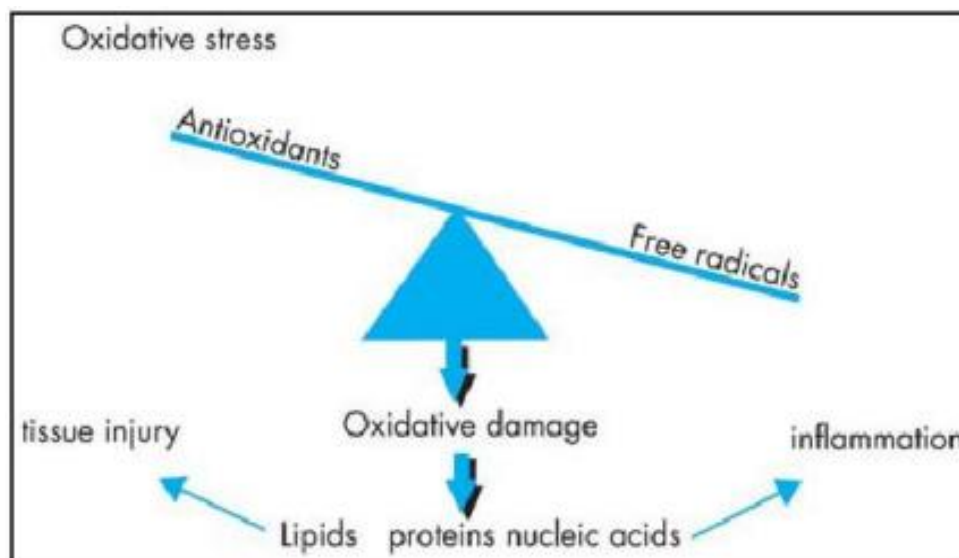


Figure 6 : Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule (36).

2. Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, un atome, molécule ou partie de molécule, possédant un ou plusieurs électron(s) libre (s) (non apparié(s)) sur son orbitale externe. Cela lui confère une réactivité vis-à-vis des autres molécules donc une demi-vie très courte (de nano- à la milliseconde) (37).

Les radicaux libres peuvent être formés : soit lors d'une réaction redox (perte ou gain d'un électron d'une molécule non-radicalaire). Soit lors de la rupture symétrique de liaison covalente d'une molécule non-radicalaire pendant laquelle chaque atome conserve son électron (38).

Les radicaux libres sont des molécules très instables, auxquels manque un ou plusieurs électrons. Ils se forment naturellement dans l'organisme et sont nécessaires au bon fonctionnement du métabolisme. Ils peuvent également provenir d'une source exogène et lorsque trop de radicaux libres externes sont ajoutés, il se crée un déséquilibre (39).

3. Espèces réactives oxydantes (ROS)

3.1. Définition des ROS

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des dérivés de l'oxygène (**Tableau 07**), très réactifs et instables, impliqués dans vieillissement des protéines, la peroxydation lipidique, et dans l'altération de l'ADN. Longtemps considéré comme des agents toxiques responsables de dysfonctions et de la mort cellulaires. Il est actuellement admis que les ROS sont de véritables seconds messagers impliqués dans l'expression de gènes, la régulation des fonctions de prolifération et la mort cellulaire (40).

Tableau 07 : Vue d'ensemble des espèces réactives de l'oxygène (41).

Espèces réactives de l'oxygène	Radicaux libres	L'oxygène triplet ($3O_2$)
		L'anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$)
		Le radical hydroxy (HO°)
		Le radical alcoyle (RO°)
		L'hydroperoxyde ($H_2O_2^{\circ}$)
		Le radical peroxyde (ROO°)
	Substance non-radicalaire	Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
		Acide hypochloreux (HNO_2)
		L'ozone (O_3)
		L'oxygène singlet ($1O_2$)

3.2. Les Sources des ROS

Les ROS sont produites à partir de deux sources principales : endogène et exogène

3.2.1. Les sources endogènes

Ils proviennent du métabolisme physiologique mais ils peuvent aussi être, produits lors de « déviations » du métabolisme cellulaire. Bien que, la respiration oxydative est la principale source d'énergie pour les cellules aérobies. La mitochondrie est le principal producteur de radicaux libres, car dans la chaîne de transport des électrons, l'oxygène est l'accepteur final d'électrons.

Le transfert d'électron vers l'oxygène engendre le radical superoxyde (O_2^{\bullet}) transformé sous l'action du superoxyde dismutase (SOD) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Par addition de nouveaux électrons, H_2O_2 entraîne l'apparition de radical hydroxyle ($\bullet OH$) et d'autres réactions chimiques conduisent enfin à la formation d'acide hypochloreux (HNO_2) et d'oxygène unique sous l'action de la myéloperoxydase granulocytaire, ou encore à la formation de dérivés complexés à des catabolites du monoxyde d'azote, les peroxy-nitrites (42).

3.2.2. Les sources exogènes

Les radicaux libres exogènes proviennent d'un apport extérieur, c'est-à-dire lors d'une exposition à un environnement toxique.

Il provient de : la pollution, métaux lourds, du tabac, ozone, polluants alimentaires (engrais, additifs), graisses saturées d'origine alimentaire, alcool, excès de sucres, drogues, exposition prolongée au soleil et aux rayons UV (43).

4. Les cibles biologiques du stress oxydant

4.1. Oxydation des protéines

Les acides aminés ont des susceptibilités différentes vis-à-vis des ROS. Les plus réactifs sont l'histidine, le tryptophane, la proline, la tyrosine et la cystéine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non- reconnaissance du récepteur par le ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (43).

4.2. Peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés tels que les acides linoléiques ou arachidoniques sont les cibles visées des radicaux libres oxygénés, qui provoquent des réactions en chaîne de peroxydation lipidique, qui altérant la fluidité et la perméabilité de la membrane (44). L'auto-oxydation de molécules comme la dopamine, l'adrénaline, les flavines et les hydroquinones est la principale source de ROS (45).

Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l' $O_2^{\bullet-}$. Ainsi, l'auto-oxydation de la dopamine est en partie impliquée dans le processus apoptotique lors de pathologies neurodégénératives (46).

4.3. Oxydation de l'ADN

L'augmentation du flux de radicaux libres peut générer une variété de lésions à l'ADN notamment la fragmentation de l'ADN, des changements oxydatifs de base (8-hydroxydésoxyguanosine) et diverses mutations (47).

5. Les systèmes de défense antioxydants

Le corps doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction de ROS.

Toute substance qui retarde, prévient ou répare les dégâts oxydatifs d'une molécule cible est appelé antioxydante. Les antioxydants sont aussi des molécules produites naturellement par l'organisme ou apportées par l'alimentation pour lutter contre les effets toxiques des radicaux lors du stress oxydant.

Le terme d'antioxydant fait référence à une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat par chélation de radicaux libres qui causent diverses maladies (48).

Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine : systèmes enzymatiques et systèmes non enzymatiques (34).

5.1. Les systèmes enzymatiques

5.1.1. Les superoxyde dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines, qui représentent l'une des premières lignes de défense contre le stress oxydatif, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ par une réaction de dismutation, on le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.

Chez le mammifère, 3 iso enzymes sont décrites : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Cu/Zn-SOD3, la Mn-SOD2 mitochondriale, qui diffèrent par la position chromosomique du gène, son contenu métallique, sa structure et sa localisation cellulaire. La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le principale système antioxydant de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs actifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine. (49).

5.1.2. La glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) est un antioxydant endogène majeur pour le corps humain ; son rôle est de catalyser la réduction du H_2O_2 dans l'eau et la réduction des hydro peroxydes organiques (ROOH) en alcools (50). Il existe au moins 8 types de GPx,

L'enzyme la plus courante dans l'organisme est GPx 1, qui se trouve dans le cytoplasme de la plupart des cellules. Alors que GPx 1 réduit principalement le peroxyde d'hydrogène, GPx 4 réagit principalement avec les hydro peroxydes lipidiques, ce qui lui confère un rôle important dans la protection des membranes lipidiques contre la peroxydation des lipides (51).

5.1.3. La catalase (CAT)

Les catalases sont des hémoprotéines. Elles sont capables de convertir le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. On les trouve principalement dans les peroxysomes, les hépatocytes, les érythrocytes, et les reins. Deux types de méthodes peuvent être utilisés pour mesurer l'activité de la catalase : Une diminution de la concentration de peroxyde d'hydrogène, ou la formation d'oxygène. Ces méthodes sont très sensibles mais nécessitent des conditions expérimentales strictes telles que le manque d'oxygène (52).

5.1.4. La glutathion S transférase (GST)

Les glutathion S-transférases sont une superfamille d'enzymes multifonctionnelles qui s'activent au cours de la phase II du métabolisme des xénobiotiques. Ces protéines se trouvent à la fois chez les vertébrés et les invertébrés et sont principalement situées au niveau du cytosol. Ils participent au transport intracellulaire, à la biosynthèse des hormones et jouent un rôle protecteur contre le stress oxydatif.

Les GSTs catalysent principalement une réaction de conjugaison qui permet de lier le substrat au groupement thiol de la molécule de glutathion réduit (GSH). Cette conjugaison neutralise les sites électrophiles des substrats pour protéger les différents composés de la cellule (53).

5.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

5.2.1. Glutathion GSH

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques par la réaction catalysée par le glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés à partir de l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (54). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydatif car plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (55).

6. Stress oxydant et les maladies neurodégénératives

Le stress oxydant est impliqué dans le processus de mort cellulaire que l'on peut retrouver dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la maladie de Charcot

La maladie d'Alzheimer entraîne une perte des fonctions mentales, en particulier de la mémoire jusqu'à la démence. C'est une maladie incurable, sa survenue est progressive et irréversible. La protéine β amyloïde semble jouer un rôle important dans la survenue de cette maladie, en effet elle est présente dans les plaques séniles caractéristiques de la maladie. Elle a un effet toxique sur les cellules nerveuses (56).

Bien que la relation causale entre le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer ne soit pas encore bien élucidé, la présence de protéines β amyloïde est toujours associée à la présence de ROS. Il a été démontré que le stress oxydatif augmente l'accumulation de bêta amyloïde qui en soi, conduira à un nouveau stress oxydatif via un dysfonctionnement au niveau du métabolisme neuronal et certains états métalliques (fer et cuivre). La maladie de Parkinson affecte principalement le système nerveux central en entraînant des troubles essentiellement moteurs. Elle va progressivement se développer et son évolution est irréversible. L'hypothèse développée pour cette maladie est la mort cellulaire des neurones de la substance noire (57).

La maladie de Charcot se traduit par la dégénérescence progressive des motoneurones du cortex cérébral. Son évolution est généralement rapide et entraîne une paralysie progressive de tous les muscles squelettiques ainsi que des muscles respiratoires. Il a été démontré que des mutations du gène codant pour la Cu, Zn-SOD peuvent être observées dans les formes familiales de la maladie (58).

PARTIE
EXPERIMENTALE

Matériels et Méthodes

1. Matériel et méthodes

1.1. Matériel

1.1.1. Matériel chimique

- **Présentation de médicament**

Nous avons utilisé la molécule de Chlorpromazine (CPZ) 100 mg provenant de pharmacie autorisée de la part le médecin. C’f : page 14

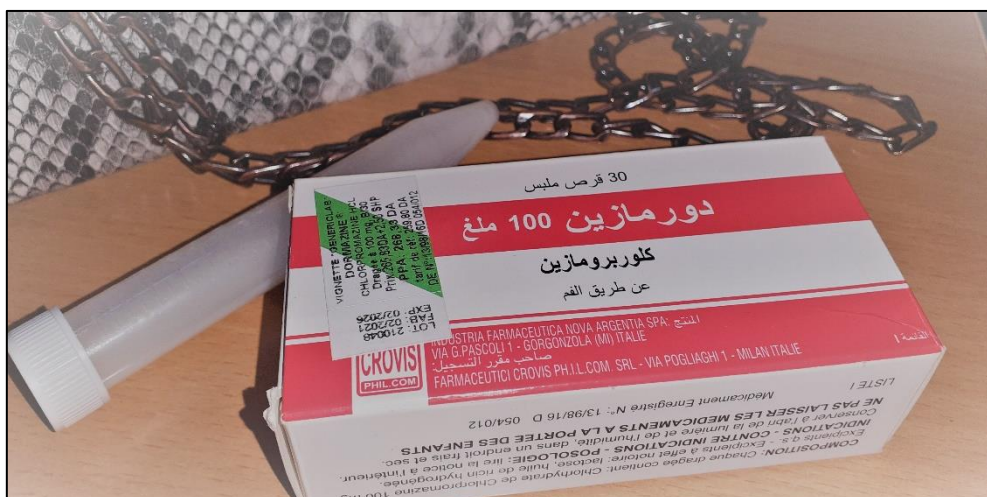


Figure 07 : Présentation du médicament

1.1.2. Matériel biologique

- **Les animaux**

L'étude a été réalisée sur 18 rats de la souche Wistar males, provenant de l'institut Pasteur d'Alger (centres d'élevages El-Kouba, Alger). Agées de six à huit semaines, et ayant un poids corporel compris entre 140 et 200 g ils sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans divers domaines de recherche scientifique.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Entretien des animaux

Les animaux ont été répartis en trois (03) lots expérimentaux homogènes de six (6) rats chacun, ils ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours où ils ont mis dans des conditions standard de gestion avec une température de 25°C, hygrométrie de 55 plus ou moins 10% et un cycle jour nuit (12H-12H), dans la faculté des Sciences de la Nature et de la

Matériels et Méthodes

Vie, université de Tébessa). Les rats placés dans des cages en plastique tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois, où ils peuvent avoir de la nourriture standard (croquette) qui constituent (mais-Tx, soja-P, S, F-calcaire-sel-phosphate-CMV VL) et de l'eau à volonté, les cages ont été nettoyées un jour par 2 régulièrement avec renouvellement de la litière jusqu'à la fin de l'expérimentation.



Figure 08 : Les animaux (rats Wistar).

1.2.2. 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/j, on a choisi cette dose à partir des études précédentes selon (Satoshi et al. 2014) (59). Parce que c'est une dose élevée et peut affecter le cerveau du rat.

1.2.3. Traitement des animaux

Notre étude est consacrée à l'étude in vivo des effets neurotoxiques 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.

- **Lot 1 :** Rats témoins recevant quotidiennement l'eau physiologique comme activateur de stress oxydant.
- **Lot 2 :** Rats traités avec (CPZ), à la dose de 50 mg/kg/j pendant 45 jours du traitement, (étude sub-chronique).

Matériels et Méthodes

- **Lot3** : Rats traité avec (CPZ), à la dose de 50 mg /kg/j pendant 3 jours du traitement (dose choque).

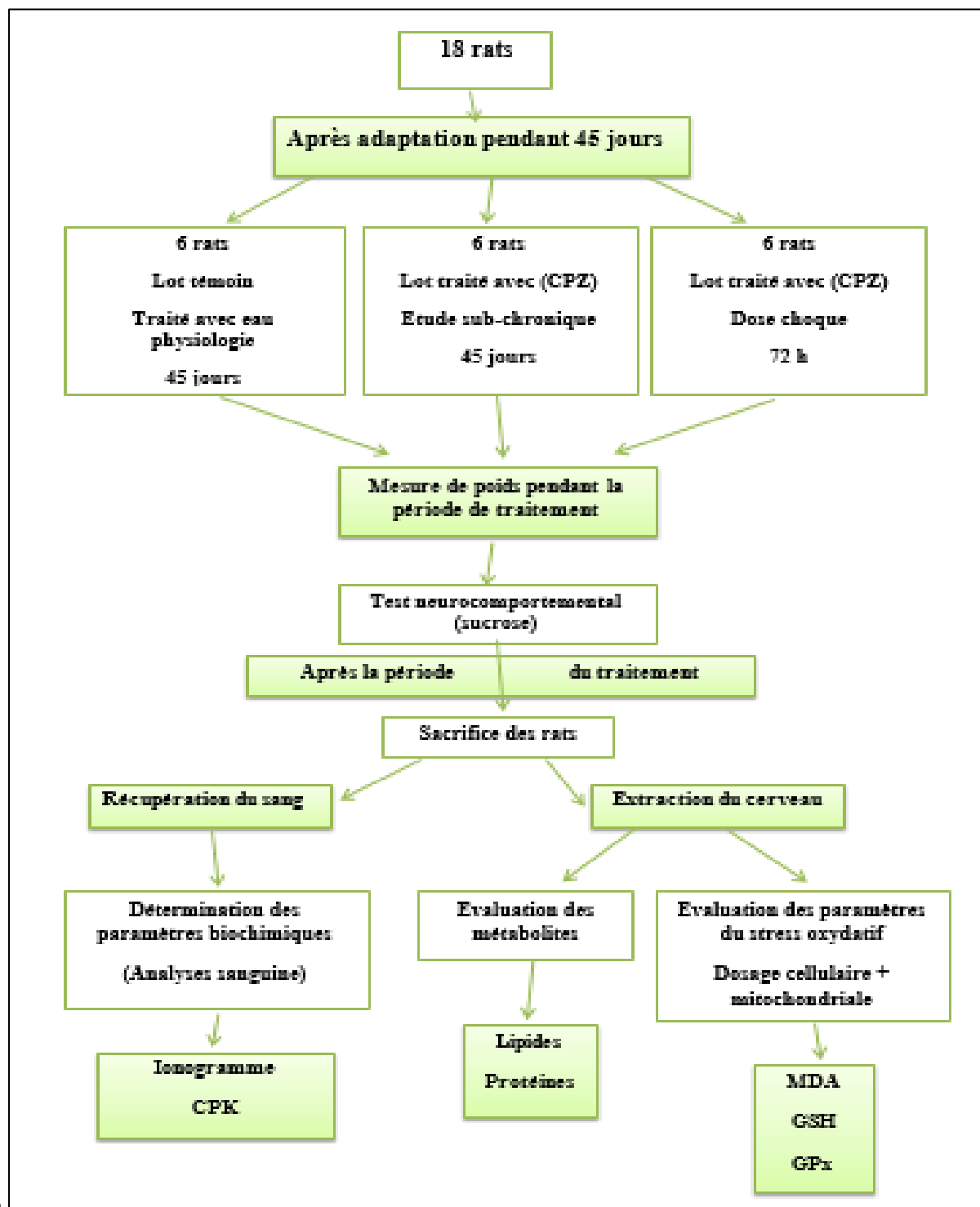


Figure 09 : schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation

Matériels et Méthodes

1.2.4. Evaluation de la neurotoxicité de chlorpromazine

Après 45 jours de traitements avec (CPZ), nous avons fait des tests pour évaluer et détecter l'effet neurotoxique de cette médicament ces tests sont comme suit :

- Mesure de poids
- Test de neuro comportement
- Technique de dissection (extraction du cerveau)
- Analyse sanguine
- Tests de paramètres de stress oxydatif
- Tests des paramètres des métabolites

1.2.4.1. Mesure de poids

Nous avons pesé les rats tous les jours pendant la période de traitement pour évaluer l'effet du médicament sur le poids des rats (**Figure 10**) à l'aide de petite balance.



Figure 10 : Mesure de poids des rats.

Matériels et Méthodes

1.2.4.2. Test neurocomportemental

- Test de succrose

Les chercheurs utilisent le test de succrose pour détecter l'état de dépression chez les rongeurs par ce que l'évaluation des maladies psychiatrique est difficile pour les animaux de labo à cause l'absence de langage. La méthode de ce test est de choisir deux bouteilles, la première contenant l'eau pure et la deuxième contenant une solution de saccharose (1000 ml de l'eau + 9g de sucre) (**Figure11**). Enfin, on mesure le volume d'eau dans les bouteilles chaque trois heures (**60**).



Figure 11 : La méthode de test de succrose.

Matériels et Méthodes

1.2.4.3. Technique de dissection (extraction du cerveau)

A la fin de l'expérimentation (après 45 jours), les rats sont sacrifiés sans anesthésie pour éviter les perturbations de coagulation de sang et aussi pour préciser les effets neurotoxiques du médicament étudié seulement.

Au moment du sacrifice, nous récupérons le sang immédiatement dans de tubes héparines dans une glacière pour éviter les réactions enzymatiques pour faire les bilans et pour le cerveau de chaque rat est soigneusement prélevé, lavé dans une solution de Na Cl 9% puis conservé à (-20 C) jusqu'au dosage.



Figure 12 : Technique de dissection (extraction du cerveau).

1.2.4.4. Analyses sanguines

Après le sacrifice de chaque rat nous avons récupéré le sang rapidement dans des tubes héparines puis on le placé dans une petite glacière pour de ne gâcher pas et maintenir le sang. Enfin, nous avons fait ces tests dans laboratoire d'analyse médicale Elite labm Tébessa. Ont fait les paramètres suivants : (Ionogramme, CK).

Les analyses ont été effectuées à l'aide des automates spéciales.

Matériels et Méthodes

1.2.4.5. Evaluation des paramètres de stress oxydatif

- **Préparation de l'homogénat**

- ✓ Nous pesons 300 mg du cerveau par balance de précision.
- ✓ Le broyage et homogénéisation des tissus dans le TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4).
- ✓ On a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (9000 tours/min, 4°C, 15 min). • Puis le surnageant obtenu est divisé dans des tubes Eppendorf puis conservés à -20°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

- **Préparation de l'homogénat mitochondriale**

- ✓ On mesure 200 mg du cerveau par balance de précision
- ✓ Le broyage et homogénéisation des tissus dans 1500 µl 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 µl de tampon d'isolement.
- ✓ Centrifuger dans les mêmes conditions.
- ✓ On mélange les deux surnageants et centrifuger pendant 20min les tours 15000 tours/min.

- **Dosage du Malondialdéhyde (MDA)**

- **Principe**

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode de (Esterbauer et al, 1992). (61).

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide Thio barbiturique (TBA) pour former un pigment (rose).

Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm.

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%)
- ✓ Agiter et Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.
- ✓ Prélever 400 µl du surnageant.
- ✓ Ajouter 80 µl du HCl 0.6 M.

Matériels et Méthodes

- ✓ 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.

- **Dosage du glutathion (GSH)**

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de **(Weckbeker et Cory, 1988)**. (62). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

- ✓ Prélever 0.8 ml de l'homogénat.
- ✓ 0.2 ml de la solution d'acide salicylique (0.25%).
- ✓ Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- ✓ Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- ✓ Prélever 0.5 ml du surnageant.
- ✓ Ajouter 1 ml du tampon Tris, pH 9.6.
- ✓ Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à

0.01 M.

Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

- **Dosage du Glutathion peroxydase (GPx)**

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **(Flohe et Gunzler, 1984)** (63). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) 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).

Matériels et Méthodes

- ✓ 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 H₂O₂ (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.

1.2.4.6. Evaluation des métabolites

- **Dosage des lipides**

Les lipides tissulaires sont évalués selon la méthode de (**Goldsworthy, 1972**). (64).

On utilise 200µl d'homogénat dans 5ml de l'acide trichloracétique 20% (TCA), on broie et on filtre ce mélange ; et directement on applique une centrifugation à 5000t/min pendant 10min. Le culot est gardé dans tube contient 1ml du mélange Ether/Chloroforme, et après centrifugé ce mélange a 5000t/min pendant 10min, on prélève 100µl du surnageant, auquel on ajoute 1ml de l'acide sulfurique et on 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 sulfophosphanillique à 85% (0.38g vanilline+195ml acide orthophosphorique+55ml H₂O) et laissé ce mélange 30min à l'obscurité, la lecture à une longueur d'onde 530nm.

- **Dosage des protéines**

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de (**Bradford, 1976**) qui utilise la BSA 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 (Bleu Brillant

Matériels et Méthodes

de Coumassie) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée). Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm (65).

1.3. Analyses statistiques

Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne de six répétitions (moyen \pm écart type), et pour mieux visualiser en utilisant l'office Excel 2013 pour représentés ces résultats sous forme des graphiques et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du Logiciel MINITAB.

La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test ANOVA I, et le résultat de comparaison comme suivant :

- $P > 0,05$ = la différence n'est pas significative
- (*) $0,05 > P > 0,01$ = la différence est significative
- (**) $0,01 > P > 0,001$ = la différence est hautement significative
- (***) $P < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

RESULTATS

Matériels et Méthodes

Résultats

1.1. Effet de Chlorpromazine sur les paramètres de la croissance des animaux

1.1.1. Gain du poids

Les résultats d'évaluation de poids corporel sont présentés par la **figure 13**. L'étude statistique révèle une diminution non significative $p > 0,05$ de poids des rats traités par CPZ et CPZa par rapport aux témoins.

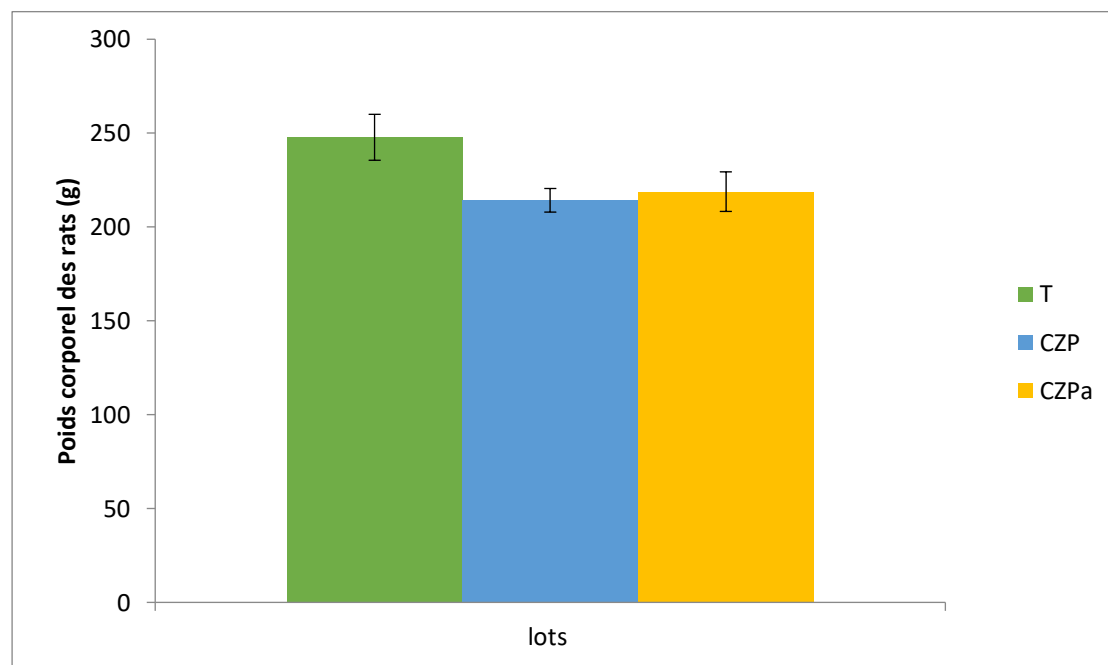


Figure 13 : Variation des données de taux de gain du poids chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.1.2. Test de sucrose

Les résultats de test de préférence de sucrose sont présentés par la **figure 14**. L'étude statistique révèle une diminution non significative ($p > 0,05$) de l'eau et de l'eau sucrée consommée après 3h chez les rats traités par CPZ et CPZa par rapport aux témoins.

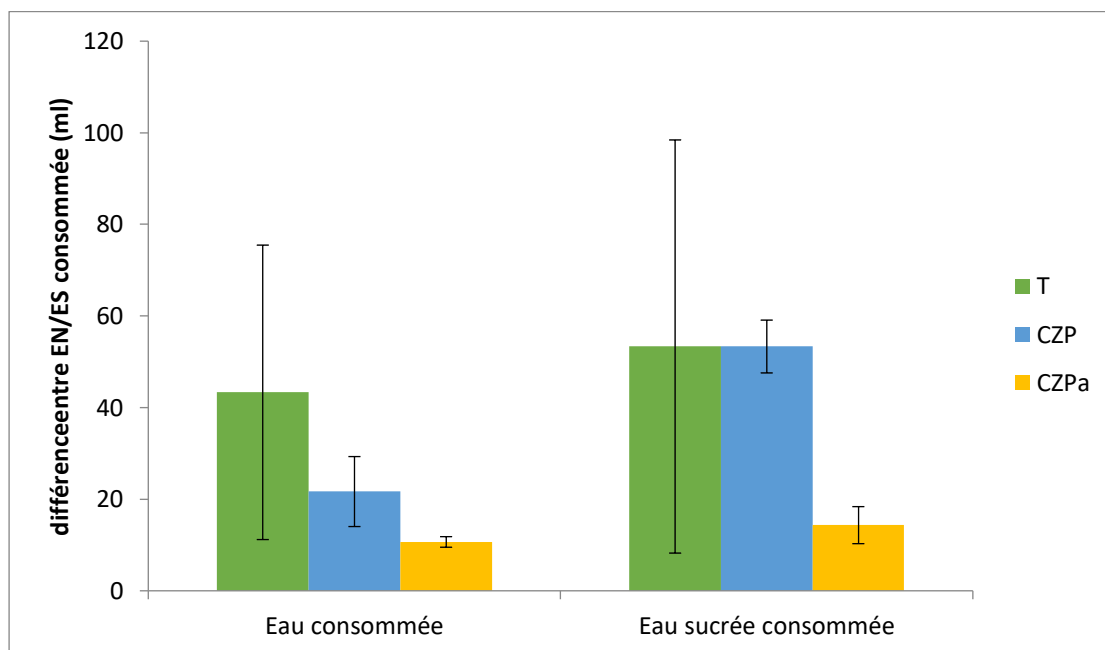


Figure 14 : Variation des données de test sucrose chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.2. Effet de Chlorpromazine sur les paramètres biochimiques dans le cerveau

1.2.1. Ionogramme

- **Sodium**

L'étude statistique enregistre :

- Diminution significative $p= 0.016$ chez les traités par CPZ par rapport aux témoins.
- Augmentation non significative $p=0.089$ chez les traités par CPZa par rapport aux témoins.

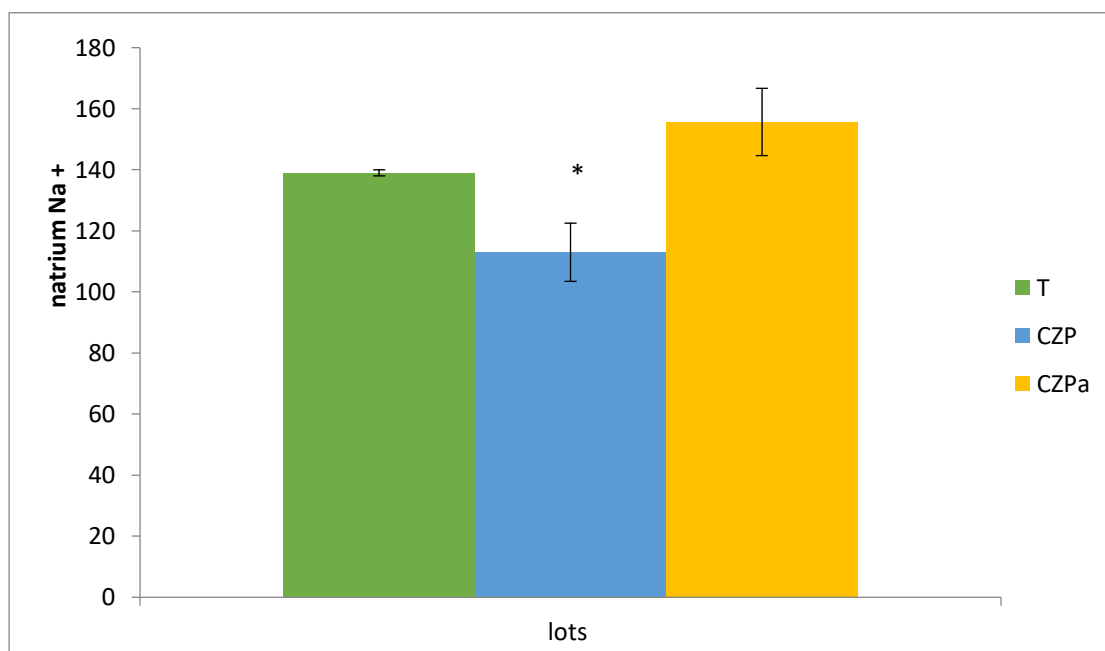


Figure15 : Variation de taux de natrium chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

- **Potassium (Kaliémie)**

L'étude statistique enregistre :

- Augmentation hautement significative $p= 0.007 (\leq 0.01)$ chez les traités par CPZ par rapport aux témoins.
- Augmentation non significative $p=0.99$ chez les traités par CPZa par rapport aux témoins.

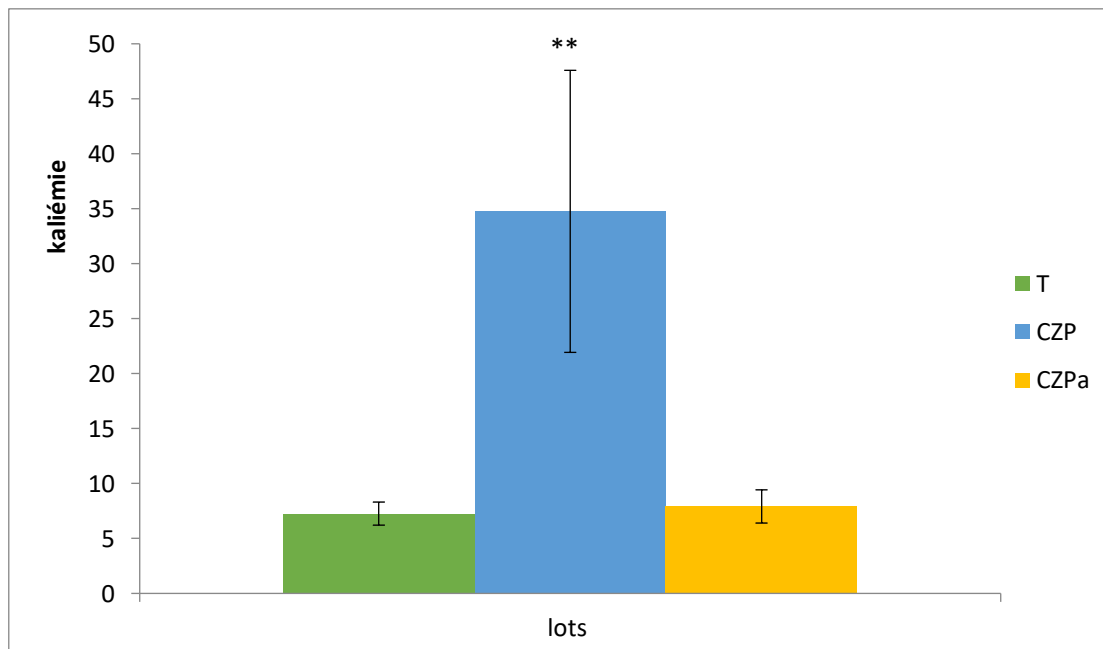


Figure 16 : Variation de taux de kaliémie chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

- **Chlore**

L'étude statistique enregistre :

- Diminution non significative ($p \geq 0.05$) chez les traités par CPZ par rapport aux témoins
- Augmentation significative $p=0.02$ (≤ 0.05) chez les traités par CPZa par rapport aux témoins.

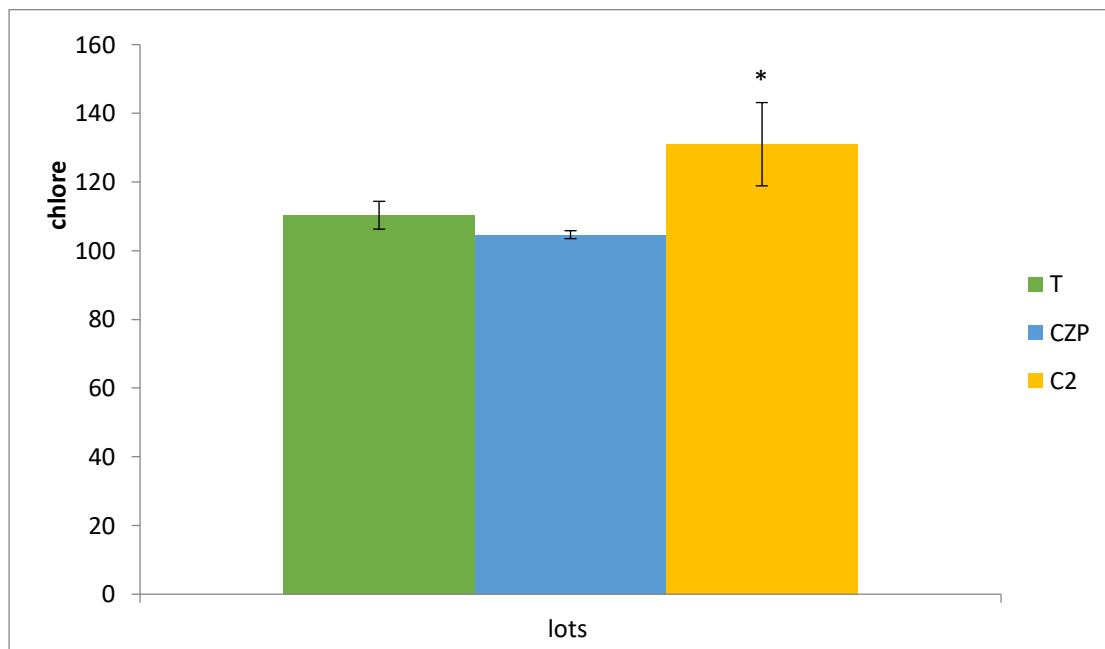


Figure 17 : Variation de taux de chlore chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.2.2. CPK sanguin

On a remarqué une augmentation de taux de CPK chez les rats traités par rapport aux témoins.

L'étude statistique enregistre :

- Augmentation très hautement significative $p= 0.000$ ($P < 0,001$) chez les traités par CPZ par rapport aux témoins.
- Augmentation non significative $p=0.94$ ($p > 0,05$) chez les traités par CPZa par rapport aux témoins.

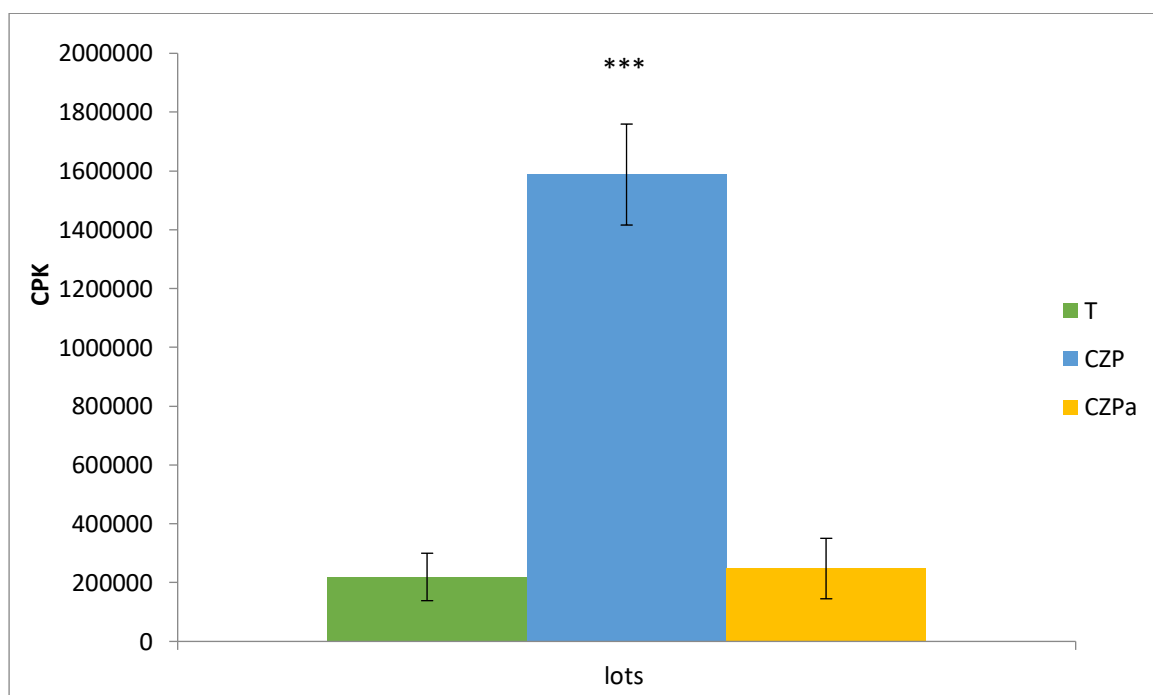


Figure 18 : Variation de taux de CPK chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3. Effet de Chlorpromazine sur les paramètres de stress oxydatif dans le cerveau

1.3.1. Malondialdéhyde (MDA)

Augmentation très hautement significative chez les rats traités par CPZa ($p \leq 0.001$) par rapport aux témoins, On enregistre une diminution non significative chez les rats traités pendant CPZ ($p \geq 0.05$) par rapport aux témoins.

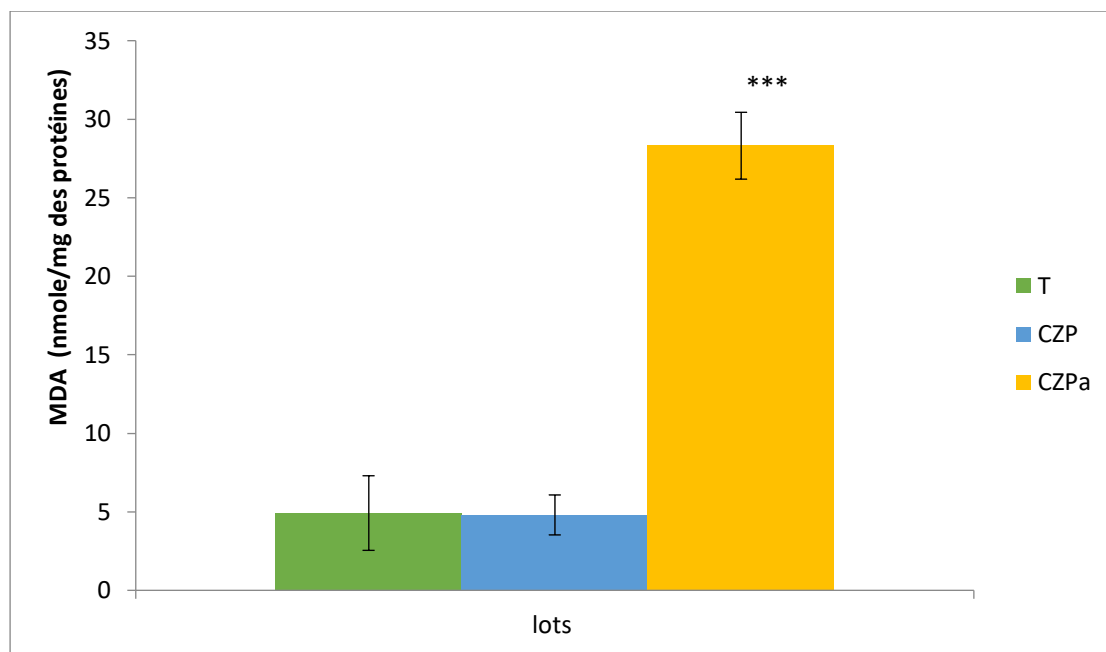


Figure 19 : Variation de taux de MDA chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3.2. MDA mitochondrial

On remarque une augmentation de taux des malondialdéhyde mitochondriale, l'analyse de la variance trouve que cette élévation est significative chez les traités par CPZa par rapport aux témoins ($p=0.038$) tandis que la différence est non significative entre les autres groupes.

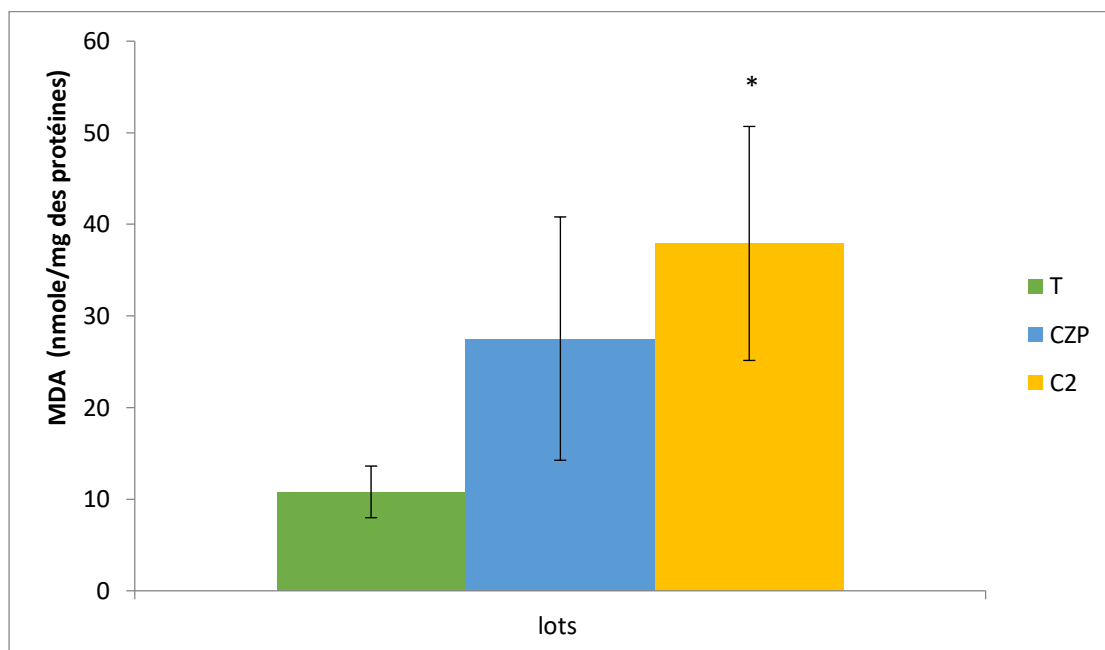


Figure 20 : Variation de taux de MDA mitochondriale chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3.3. Glutathion (GSH)

IL y a une diminution très hautement significative chez les rats traités par CPZ avec un $p=0.000$ par rapport aux témoins, tandis que la différence est non significative avec $p = 0.432$ chez les traités par CPZa par rapport aux témoins.

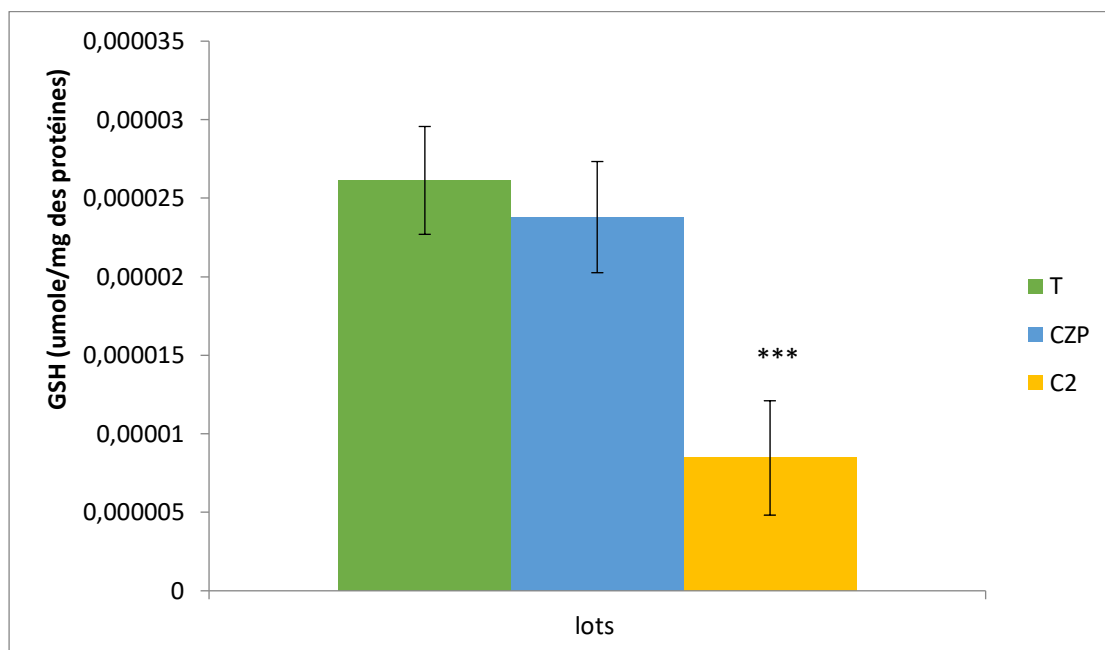


Figure 21 : Variation de taux de GSH chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3.4. GSH Mitochondrial

Une augmentation non significative ($p \geq 0.05$) chez les traités par rapport aux témoins

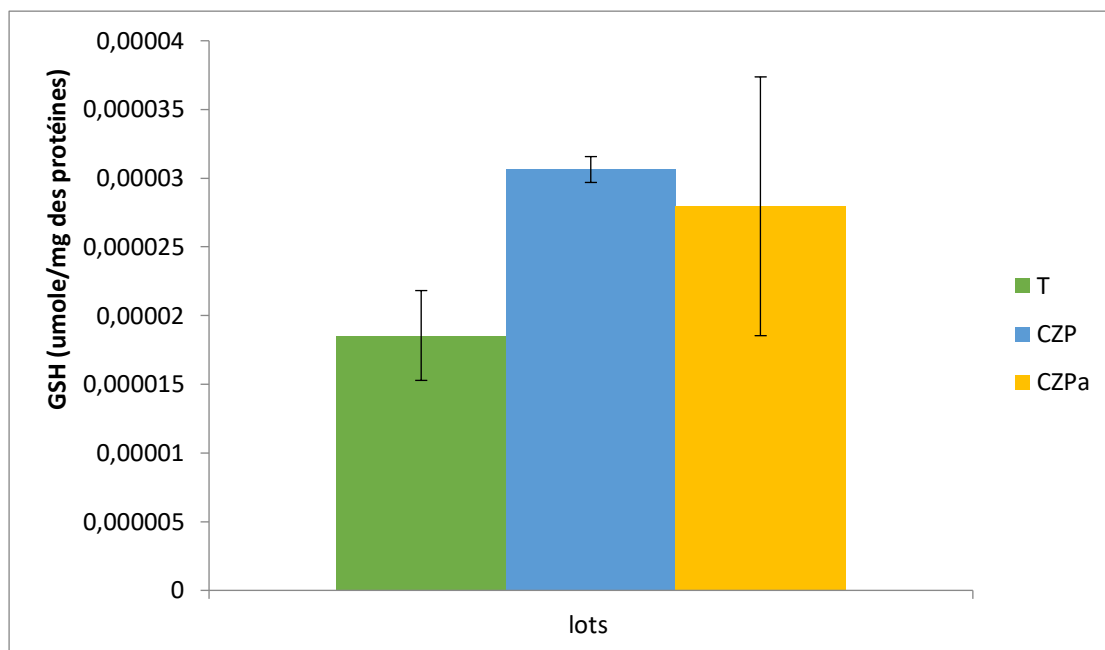


Figure 22 : Variation de taux de GSH mitochondrial chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3.5. Glutathion peroxydase (GPx)

On remarque une augmentation de l'activité de GPx chez les traités par rapport aux témoins.

Une augmentation très hautement significative est enregistrée chez les traités CPZ pendant 45J par rapport aux témoins ($p=0.000$).

Tandis que cette augmentation est non significative chez les traités par CPZa pendant 72h par rapport aux témoins ($p= 0.576$).

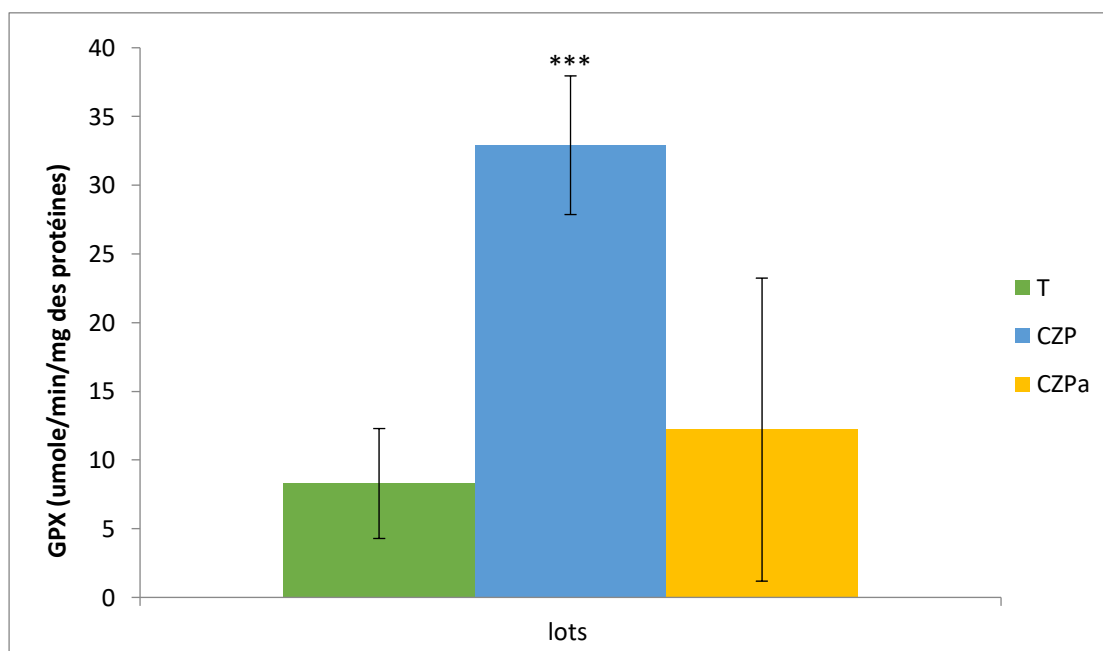


Figure 23 : Variation de taux de GPx chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.3.6. GPx mitochondriale

On remarque une augmentation de l'activité de GPx chez les traités par CPZ par rapport aux témoins, et une diminution de GPx chez les traités par CPZa par rapport aux témoins. Tandis que ces différences sont non significatives ($p \geq 0.05$).

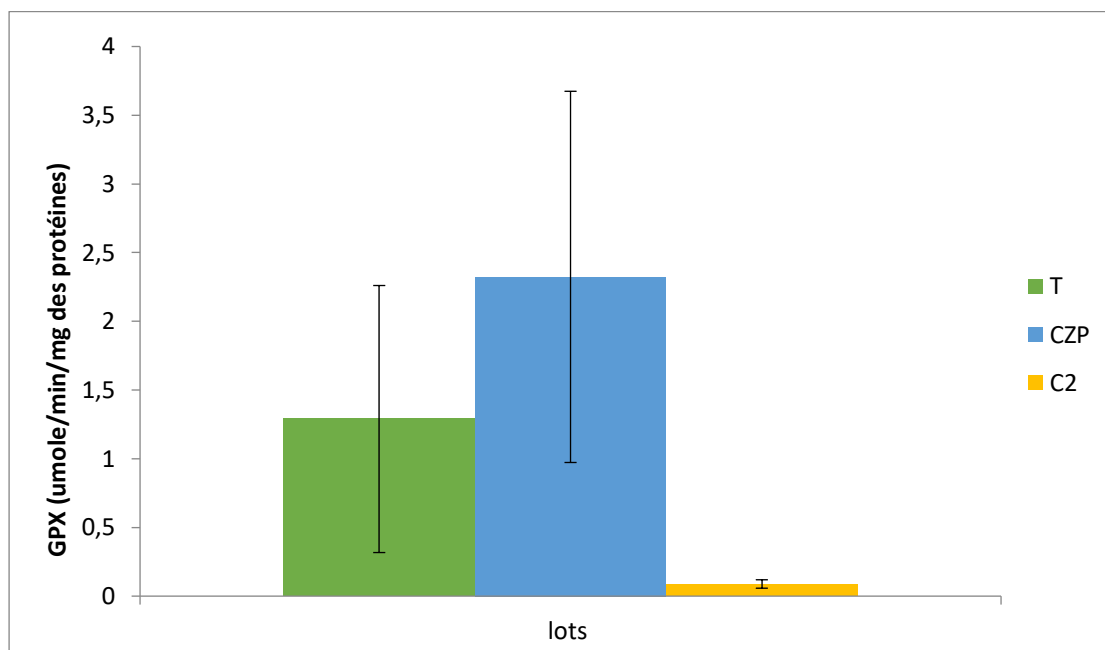


Figure 24 : Variation de taux de GPx mitochondrial chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Matériels et Méthodes

1.4. Effet du Chlorpromazine sur les métabolites dans le cerveau

1.4.1. Taux des lipides

On remarque une augmentation de taux des lipides, l'étude statistique illustre une augmentation significative ($p \leq 0.05$) chez les traités par CPZa pendant 45 J par rapport aux témoins.

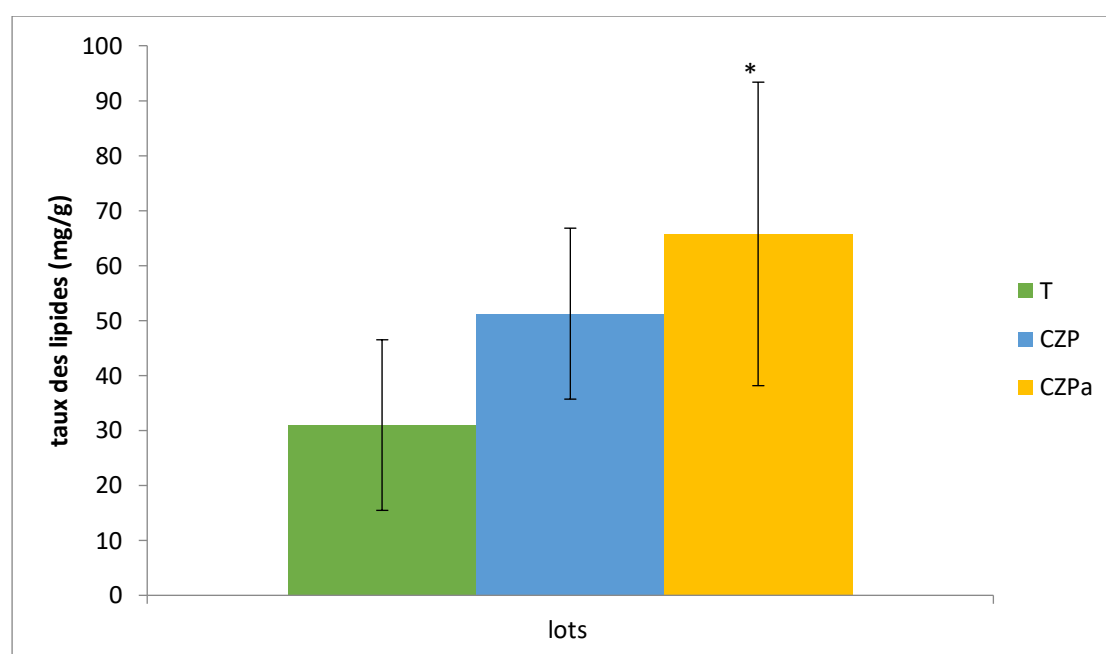


Figure 25 : Variation de taux des lipides chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

Résultats

1.4.2. Taux des protéines

On a remarqué une augmentation de taux des protéines, l'étude statistique indique une différence non significative entre les différents groupes de l'expérience.

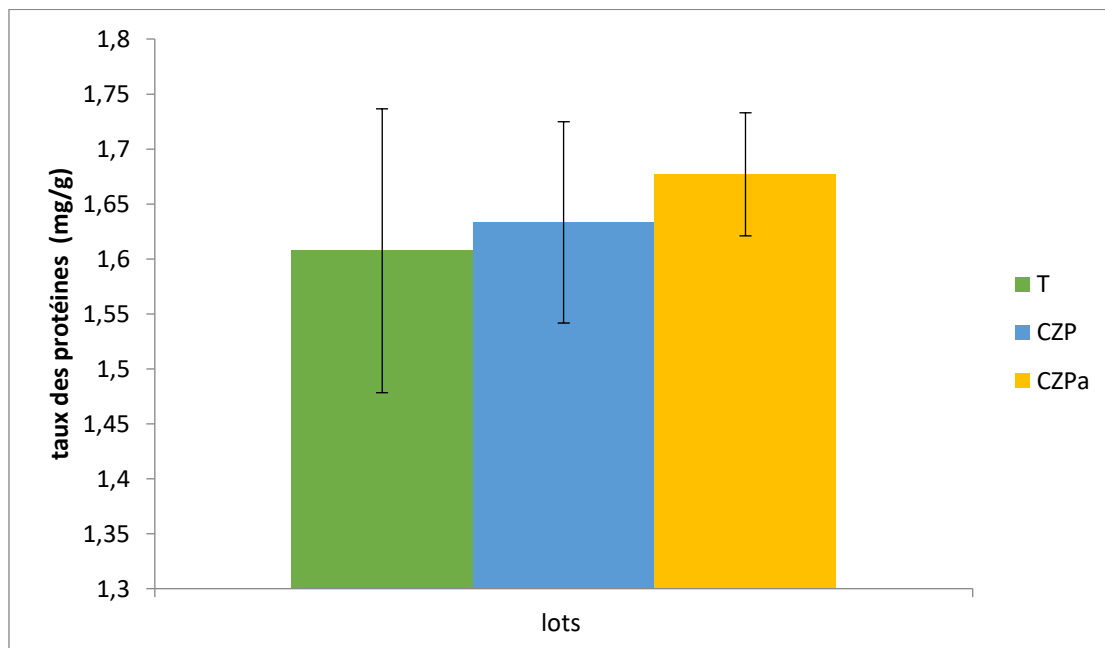


Figure 26 : Variation de taux des protéines chez les groupes de rats traités par CPZ après 45j et 72h

DISCUSSION

2. Discussion

La découverte de la chlorpromazine au début des années 1950 a révolutionné le traitement clinique de la schizophrénie, a galvanisé le développement de la psychopharmacologie et des protocoles standardisés utilisés pour tester l'efficacité clinique des antipsychotiques. De plus, la chlorpromazine a élargi notre compréhension du rôle de la messagerie chimique dans la neurotransmission et réduit la stigmatisation associée à la maladie mentale chez (Derbal *et al.*, 2019) (75).

Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence d'un éventuel effet neurotoxique sur le cerveau chez les rats exposés à de dose élevés de CPZ pendant 45j et 72h on a fait quelques tests : neurocomportementale, biochimique et enzymatique (75).

2.1. L'effet du CPZ sur paramètre de la croissance globale

- **Gain du poids**

Le gain de poids diminue d'une façon non significative d'une semaine à l'autre durant toute la période du traitement par chlorpromazine. Cette diminution est accord avec les travaux (Robertson *et al.*, 1980) (76), de qui à montrer la signification biologique de cet effet est incertaine. Mais généralement ,et les mécanismes moléculaires responsables de la prise de poids induite par les antipsychotiques sont inconnus, le CPZ causé l'obésité après une longue période du traitement ces derniers résultats sont en accord avec les travaux de (Sabina *et al.*, 2003 ;Takahiro *et al.*, 2006) (77,78), qui ont signalé Les antipsychotiques induisent une prise de poids et des anomalies métaboliques Le CPZ pourrait exercer des effets plus nocifs sur le taux de glucose et la résistance à l'insuline que sur d'autres facteurs, ce qui pourrait être l'un des mécanismes responsables du syndrome métabolique induit par les agents antipsychotiques.et à partir des travaux de (Wesley *et al.*,2003) (79), qui à montrer que les neurotransmetteurs sont responsable de la prise du poids précisément l'antagoniste des récepteurs de l'histamine H1 à action centrale sont connus pour induire une prise de poids lors d'une utilisation chronique et que les affinités pour les récepteurs de l'histamine H1 sont positivement corrélées avec la prise de poids parmi les antipsychotiques typiques et atypiques.

2.2. L'effet du CPZ sur paramètre neurocomportementale

- **Test de sucrose**

Le test préférence du saccharose est une tache simple qui est utilisée pour évaluer la motivation la dépression et l'anxiété et les états émotionnels associés chez les modèles de rongeurs, il est également utilisé pour des modèles plus complexes tels que la dépression post parfum et le sevrage des médicaments chez (**Overstreet D, 2011**) (80).

Dans notre expérimentation on à observer un diminution non significatif de la consommation de saccharose chez les traité par CPZ par apport au témoins, cette diminution est accord avec (**juan C et al., 2006 ;Vladimir Z et al., 2019**) (81,82) montrent que l'absence d'anxiété et dépression à cause la consommation du CPZ à court termes ,mais ces résultats sont désaccord avec (**Qingli M et al., 2018 ;Lukas M et al., 2020**) (83,84), qui signifient que la consommation absolue de saccharose interpréter en terme d'hypothèse de saillance inactive de la fonction dopaminergique.

2.3. Effets du CPZ sur les paramètres biochimiques

L'ionogramme sanguin est un test extrêmement commun et l'un des plus demandés, qui correspond au dosage des principaux constituants ioniques du sang (ou électrolytes). A savoir le sodium (Na), le potassium (K), le calcium (Ca), le chlore (Cl), le magnésium (Mg), les bicarbonates (CO₃) (**Lung-Chih T, 2000**) (85).

Dans notre étude on a observé une diminution non significative de chlore chez les rats traité par CPZ et augmentation significative de chlore chez CPZa signifie par baisse de l'apport en sodium donc à long terme d'exposition de CPZ peut déclencher des problèmes les troubles nerveux tels que crises d'épilepsie ou de tétanie, agitation permanente accompagnée d'une fatigue intense voire un coma profond en cas de carence prolongée.et l'augmentation du chlore causé par la consommation à forte dose de CPZ (**Mariem S, 2020**) (86),

L'augmentation hautement significatif de POTASSIUM chez les rats traité par CPZ et non significatif chez les traités par CPZa montre que la prise des antipsychotique en fin la diminution significative de sodium chez CPZ et non significatif chez CPZa peut être signale des œdèmes cérébraux on peut certitude ces résultats avec d'autres paramètres sanguins et LC MS/MS, (**Khelfi A, 2018**) (87).

L'augmentation très hautement significative de CK chez les rats traité par CPZ et non significative chez les rats traité par CPZa, (**Khelfi A, 2018**) (87), signifie que l'activité de la CK dans les échantillons de plasma étaient significativement élevée chez les rats à des niveaux élevés de CPZ par rapport au témoin par ce que la consommation des doses élevés des neuroleptiques provoque une activité enlevée de CK et après l'administration à long terme provoque des problèmes cérébrale et peut être résultent la rigidité musculaire.

2.4. L'effet de CPZ sur les paramètres de stress oxydatif

Le MDA est généré par la peroxydation des acides gras polyinsaturés membranaires (Le MDA est également produit dans le processus de synthèse des prostaglandines, il est présent à la fois sous forme de monomère et d'oligomères d'ordre supérieur, et la détection du MDA a traditionnellement été utilisée comme indicateur principal de la peroxydation lipidique (**Roede JR and KS. Frits, 2015**) (88).

Il y'a une diminution non significatif de malonalaldéhyde (MDA) chez les rats traité par CPZ pendant 45j (**Jack Y and Maurice B ,1979 ; Bindoli A et al., 1987**) (89,90) .CPZ sont des inhibiteurs très efficaces de la formation de MDA induite par thrombine , Et une augmentation très hautement significatif pour les rats traité pendant 72h (**Paudel K et al., 2010**) (91), signifie une peroxydation lipidique cérébrale aigue ,On a une augmentation non significatif de MDA mitochondriale pour les rats traités pendant 45j et significatif pour les traités pendant 72h ces en accord avec les travaux de (**Jiangan L et al., 2006**) (92), l'accumulation de MDA en raison d'un dysfonctionnement mitochondrial ,MDA a montré l'inhibition dose-dépendante sur le rapport ADP a diminué à partir des concentrations de protéines.

l'augmentation très hautement significatif de GPx chez les rats traité par CPZ et non significatif chez les traités par CPZa (**Kahayachi E et al., 2020**) (93), ils signifient leurs résultats que il y'a une augmentation de l'expression génique de ces enzymes antioxydants pourrait être de biomarqueurs potentiel de la phase maniaque de trouble .cette interprétation est confirmé par la diminution de GPx mitochondrial ,en accord avec les travaux de (**Daniel et al., 2018**) (94), qui montrent que Lors d'états de stress cellulaire et oxydatif accrus, les gènes codant pour des enzymes antioxydants, telles que GPx, peuvent augmenter leur expression dans une tentative de restauration de l'homéostasie cellulaire. Le stress oxydatif peut endommager l'intégrité cellulaire et, s'il n'est pas contrôlé, peut conduire à une mise en danger cellulaire ou à l'apoptose. Cette hypothèse est conforme à plusieurs études précliniques

Discussion

rapportant que GPx peut protéger contre la mort cellulaire apoptotique et oxydative dommages à l'ADN mt induits par le stress.

Le glutathion est un tri peptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine : γ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine). Pratiquement toutes les cellules en contiennent une concentration élevée. On le représente de manière simplifiée par GSH (forme réduite) ou GSSG (forme oxydée), la fonction thiol lui conférant ses principales propriétés biochimiques. (**Geaojian L et al., 2018**) (95).

Dans notre résultat, on a observé une diminution non significative de glutathion SH (**Bratislav D et al., 2021**) (96). Ils signifient que La réduction de glutathion est rendue possible par la glucose-6-phosphate déshydrogénase, une enzyme de la voie des pentoses phosphates. De fait, une carence en cette enzyme peut avoir des effets similaires à une carence en glutathion au point de vue de la lutte contre les radicaux libres, et aussi on a une augmentation non significative de GSH mitochondriale telle que (**Adriana A et al., 2021**) (97) signifie la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) maintient l'équilibre redox dans une variété de types de cellules et est essentielle pour la résistance des érythrocytes au stress oxydatif. Le déficit en G6PD, causé par des mutations du gène G6PD, y compris le métabolisme du glutathion (GSH), les voies de production compensatoires du NADPH.

2.5. L'effet de CPZ sur les métabolites

l'augmentation non significative de lipides chez les rats traité par CPZ pendant 45 j et significative pendant 72h , ces résultats en accord avec les travaux de (**Dina M, 2019**) (98) ils sont interpréter par CPZ provoque les lipides après les premiers 4h jusqu'à 9h,et après 24h de la consommation ,l'effet de CPZ sur la teneur en lipides disparu à cause de mécanisme d'adaptation des rats au stress chimique .et l'augmentation non significative de protéine chez les rats traité par CPZ quel que soit après 45j ou 72h (**Viot V, 2020**) (99) signifient que le mauvais sommeil causé par les troubles de l'humeur ,traitement psychotrope ,Il y'a une interaction bidirectionnelle entre la régulation de sommeil et la transcription d'acide aminé (**Li h, 2022**) (100).

CONCLUSION

Conclusion

Dans notre travail nous avons évalués la neurotoxicité chez les rats Wistar induite par un neuroleptique « Chlorpromazine » après un surdosage sub-chronique (45 jours) et une autre dose choque (72 heures) qui nous a permis d'aboutir à des résultats intéressants. À partir des résultats obtenus on conclut :

- Le gavage au chez les rats Wistar à une dose 50mg/kg/j pendant une période de 45 jours pour l'étude sub chronique et 3j pour la dose choque a induit des dommages neuro-dégénératifs.
- Les résultats de test de neurocomportemental (Test sucrose) ont montré pas des perturbations au niveau de cerveau (l'anxiété et la dépression).
- L'exposition au surdosage d'un neuroleptique (CPZ) à marquer un changement au niveau de la croissance corporelle.
- Nous étions intéressées à poursuivre notre travail sur les paramètres biochimique (ionogramme, CPK) qui ont marqués un problème cérébral,
- L'augmentation de protéine et lipide signifie des problèmes de sommeil prolongés
- D'après nos résultats on a remarqué aussi la relation entre le surdosage de neuroleptique et le stress oxydatif, se traduit par augmentation du taux (GPx GSH mitochondrial et MDA mitochondriale). Diminution au niveau de (GSH MDA GPx mitochondrial) chez CPZ sub chronique En revanche, les résultats du traitement CPZa montrent une augmentation du taux (GPx GSH MDA).
- A partir de notre résultat la chlorpromazine attaque les mitochondries généralement à long terme d'utilisation
- Pour comparer l'effet de CZP après 45j et 72h : l'effet de CZP déclenche dès la première dose administrée et après 45 j les rats sont adaptés.

Les effets secondaires de ce médicament sont nombreux, notre étude peut être complété par d'autres études plus mécanistiques et comme perspective on propose de :

- Déterminer les effets indésirables de Chlorpromazine sur le cerveau après une exposition Sub chronique ainsi les dosages de paramètres de neurotransmetteurs (GABA, Sérotonine, Dopamine.....).
- Compléter les études pour évaluer l'effet de « Chlorpromazine » sur la perturbation de glucose et l'insuline.

REFERENCES

1. A.Bindoli M.P.Rigobello L.Cavallini, A.DallaLibera, L.Galzigna, (1987) Decrease of serum malondialdéhyde in patients treated with chlorpromazine.Clinica chimica acta:229_232
2. Abderrezak Khelfi, Mohammed Azzouz, Rania Abtroun, Mohammed Reggabi, Berkahoum Alamir, (2018) Antipsychotic-induced disorders: Reported cases and prospective study on muscle biomarkers after high exposure to haloperidol. National Center of Toxicology, Avenue petit Staouali Delly Brahim, 16062, Algiers, Algeria: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.015>
3. Adriana A, Débora DL, Lucia Lee, Daria M, Julio C, Batista F, (2021). Mitochondrial Fusion, Fission, and Mitophagy in Cardiac Diseases: Challenges and Therapeutic Opportunities. ;36(13-15):844-863.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (2017). Médicaments - ANSM : <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments>
5. Apps, R., and Hawkes, R. (2009). Cerebellarcortical organization : a one-map hypothesis. Nat. Rev. Neurosci. 10, 670–681
6. Atkin, M. A., Gasper, A., Ullegaddi, R., & Powers, H. J. (2005). Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma : response to antioxidants in vitro and to antioxidant supplementation. Clinical chemistry, 51(11), 2138-2144.
7. BA and Crapo JD (1981) Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. J Biol Chem 256 : 10986-10992
8. Banks WJ. (1993). Applied Veterinary Histology. 3^o edition. Edited by Reinhardt RW. Mosby Year Book, St Louis,
9. Barahmat A, Delage V, Jancot N, Bendjilali Y. (2018) vidal 2018 le dictionnaire. P1595-1597.
10. Ben Ameer W, Trabelsi S, El Megdiche Y, Ben Hassine S, Barhoumi B, Hammami B, Eljarrat E, Barceló D, Driss M, (2013). Concentration of polychlorinated biphenyls and organ chlorine pesticides in mullet (*Mugilcephalus*) and sea bass (*Dicentrarchuslabrax*) from Bizerte Lagoon (Northern Tunisia). Chemosphere. 90(9) : 2372-2380.
11. Berger, M. M. (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. Nutrition clinique et métabolisme, 20(1), 48-53.

12. Bradford M. M. (1976) Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram
_BABA AISSA F, (2000). Les plantes médicinales en Algérie Edit. Diwan, Alger,
ISBN Ibis Press ;368.
13. Bratislav Dejanović, Vesna Begović-Kuprešanin², Ivana Stevanović, Irena Lavrnja⁴,
Branka Šošić-Jurjević, Milica Ninković and Svetlana Trifunović (2021) Agmatine
reduces chlorpromazine prooxidant effects in rat hippocampus and striatum. the
Serbian Biological Society :353_360
14. Brooks, P. J. (1997). DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity—a review.
Alcoholism : Clinical and Experimental Research, 21(6), 1073-1082.
15. cardiovascular diseases. Journal of hypertension, 18(6), 655-673
16. Christen Y. 2000. Oxidative stress and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr. févr
;71(2):621S - 629S.
17. Cordier L, Laplaza V, (2022). Les toxiques les plus courants et les plus dangereux p
844.
18. Costentin J, Petit M, Dolifus S. Les neuroleptiques. Edition Ellipses; 1987.p :7-9.
19. D. Vital D, C. le jeune, ouvrage couronné par l'académie nationale de médecine.
(2017). Guide pratique des médicaments 2017. P 1622-1623.
20. Damjanov I. (1996). Histopathology : A colour Atlas and Textbook. International
edition. Edited by Velker J. Williams and Wilkins, Baltimore,
21. Daniel Lindqvist, Owen M. Wolkowitz , Martin Picard, Lars Ohlsson , Francesco S.
Bersani,Johan Fernström, Åsa Westrin, Christina M. Hough, Jue Lin , Victor I. Reus,
Elissa S. Epel and Synthia H. Mellon (2018) Circulating cell-free mitochondrial DNA,
but not leukocyte mitochondrial DNA copy number, is elevated in major depressive
disorder.Neuropsychopharmacology:1557_1564
22. Debra Boyd-Kimball, Katelyn Gonczy, Benjamin Lewis, Thomas Mason, Nicole
Siliko, and Jacob Wolfe (2019) Classics in Chemical
Neuroscience.Chlorpromazine.ACS chemical neuroscience.
23. Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres et
stress oxydant (aspects biologiques et pathologiques).
24. Demily C, Franck N. (2010). Les neuroleptiques en médecine générale. Première
partie : mode d'action et indications. Médecine. 6(8) : 358- 61.

25. Deviers Alexandra. (2013). Evaluation morphologique des lésions nerveuses induites par un produit chimique : validation chez le rat. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 79 p.
26. Dina MUHIEDDINE, Mohamad MOUGHNIÉ, Ziad ABDEL-RAZZAK (2019) Short communication: Chlorpromazine causes a time-dependent decrease of lipids in *Saccharomyces cerevisiae*. *Toxicology*:41_44
27. Djeddi R, Bouaoud A, (2017). Processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmaco thérapeutique neuroleptiques : Cas de SULPUREN 50mg
28. Djellouli, F. (2013). Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides dans la région de Tlemcen (Doctoral dissertation).
29. Duguay R. Précis pratique de psychiatrie. Edition Paris : Maloine ; 1981.p:6-10.
30. E. Kahyaci Kilic, R. Köse C, inar b, Y. Görgülüb, M. Sönmez (2020) Increased mitochondrial and cytosolic antioxidant enzymes in manic episodes. *The european journal of psychiatry*:181_188
31. Enayati, A. A., Ranson, H., & Hemingway, J. (2005). Insect glutathione transferases and insecticide resistance. *Insect molecular biology*, 14(1), 3-8.
32. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, et al. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992 ;13 :341-90.
33. Exbrayat, J-M. (2012). Une courte histoire de la neurobiologie1.
34. Fabiau J, (2018). Analyse histologique et cytologique de prélèvement cérébraux échoguidés. Sain thèse Pour obtenir le grade de docteur veterinaire diplome d'état présentée et soutenue publiquement devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse p 40
35. Flohe, Gunzler. Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984 ;29(105) :114-121.
36. Franck N, Fromager F, Thibaut F, Editors. (2015). Prescrire les antipsychotiques : Propriétés et Modalités D'utilisation : Elsevier-Masson ; [accessed 2016 Jan 12].
37. Franck N, Thibaut F. (2005). Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. [Accessed 2016 Jan 13] ;2(4) :300–339. Doi : 10.1016/j.emcps.2005.08.001
- cheryl L. Klein and Joseph M. CONARD III. (1986). Structure of a New

- Crystallographic Form of Chlorpromazine Hydrochloride Hemihydrate. C42, 1083-1085
38. Franck N, Thibaut F. (2005). Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatre. 2(4) :282- 99
 39. Franck N. (2015). Neuroleptiques. www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt
 40. Gaojian Lian, JN Rashida Gnanaprakasam, Tingting Wang, Ruohan Wu, Xuyong Chen, Lingling Liu, Yuqing Shen, Mao Yang, Jun Yang(2018) Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. Immunology and Inflammation : <https://doi.org/10.7554/eLife.36158>
 41. Gaudreault-morin s. (2010). Incorporation de cellules de schwann dans un guide nerveux reconstruit par génie tissulaire
 42. Gelder M.G, Mayou R, Cowen P. Traité de psychiatrie. Edition Paris: Flammarion médecine-science ; 2005.p :50-60
 43. Ginest D, Paille F, Massol J, Brion N, Martin P. (2005). Prescription des psychotropes. Paris : Maloine ; 1 vol. (XV-384. ISBN : 9782224026721.
 44. Goldsworthy GJ, Mordue W, Guthkelch J, (1972) Studies on insect adipokinetic hormones. Genr. Compar.Endocrinol. 18 : 545-551.
 45. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. Encéphale 2000; 26:62-72
 46. Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1993). Invited review free radicals in disease processes : a compilation of cause and consequence. Free radical research communications, 19(3), 141-158.
 47. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1990). Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, USA.
 48. Hozawa, A., Jacobs, D. R., Steffes, M. W., Gross, M. D., Steffen, L. M., & Lee, D. H. (2007). Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. Clinical chemistry, 53(3), 447-455
 49. <https://genius.com/Human-physiology-structure-and-function-of-the-nervous-system-i-annotated>.

50. <https://sante-pratique-paris.fr/medicament/surdosage-medicaments>.
51. <https://www.vetcompendium.be/fr/node/3609>
52. Hwang O. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* Mars 2013 ;22(1) :11-7. Genius Media Group, « Structure and Function of the Nervous System I, » [En ligne].
53. J.R. Roede, K.S. Fritz (2015) Hepatotoxicity of Reactive Aldehydes. Reference Module in Biomedical Sciences : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02113-9>
54. Jack Y. Vanderhoek And Maurice B. Feinstein (1979) Local Anesthetics, Chlorpromazine and Propranolol Inhibit Stimulus-Activation of Phospholipase A₂ in Human.M. Platelet. *Molecular pharmacology*:171_180
55. Jean-Noël Missa, (2006). Naissance de la psychiatrie biologique : Histoire des traitements des maladies mentales au XX^e siècle, Presses universitaires de France, Paris.
56. Ji, LL., Fu, R., Mitchell, EW. (1992). Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle : effects of fiber type and exercise intensity. *Journal of Applied Physiology*, 73(5), 1854-1859.
57. JiangangLong,XueminWang,HongxiangGaoZhiLiu, ChangshengLiu ,MingyongMiao ,JiankangLiu (2006). Malonaldehyde acts as a mitochondrial toxin: Inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria. *Life science*:1466_1472
58. Johansson, L. H., & Borg, L. H. (1988). A spectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples. *Analytical biochemistry*, 174(1), 331-336.
59. Juan Carlos Brenes Sáenz,Odir RodríguezVillagra ,JaimeFornaguera Trías (2006) Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats . *Behavioural Brain Research* :57_65
60. K. Nawal, (2014). Toxicité des Neuroleptiques
61. Kelly, F., 2003. Oxidative stress : its rôle in air pollution and adverse health effects. *Occup. Environ. Med.* 60, 612–616. Doi :10.1136/oem.60.8.612
62. Kerrouchi Nawel Azza, (2014/2015). *Les neuroleptiques*.
63. KP Paudel,S Kumar,SK Meur,A Kumaresan (2010) Ascorbic Acid, Catalase and Chlorpromazine Reduce Cryopreservation-induced Damages to Crossbred Bull

Spermatozoa.Reproduction in domestic animals: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01278.x>

64. LiHui¹SamiAboudhiaf¹ChristelleAnaclet²MagaliPerier¹NathalieStrazielle³Jean-FrançoisGherssi-Egea³SandrineParrot⁴Jian-shengLin¹LaurentSeugnet¹(2020) Rôle du transport des acides aminés dans la régulation du cycle veille sommeil chez la drosophile.Medecine du sommeil :47p
65. LukasMeyerolbersleben,ChristineWinter ,NadineBernhardt (2020) Dissociation of wanting and liking in the sucrose preference test in dopamine transporter over expressing rats. Behavioural Brain Research : <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112244>
66. Lung-Chih Tsa (2000) Ionogram analysis using fuzzy segmentation and connectedness techniques.s enter for Space and Remote Sensing:1173_1186
67. Macàsek J; Zeman M., Vecka M., Vávrovà L., Kodydková J., Tvrzická E.& Iak A., (2011). Reaktivník ys likové a dusikovéslouceniny v klinickémediciné. Casopislékaruceskych 150(8).
68. 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
69. Marner L, Nyengaard JR, Tang Y, Pakkenberg B. (2003). Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. J Comp Neurol. 462(2) :144-52)
70. Martfnez-Cayuela M (1995) Oxygen free radicals and human disease. Biochimie 77 : 147-161
71. Meng Y, Chun-Yu Yin, Li-Juan Z, Xian-Hui Z, Chu X, Hongshan C, Dong-Ya Z (2018) Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice :13p
72. Millet B, Vanelle J, Benyaya J, Editors. (2014). Prescrire les psychotropes : Elsevier ;
73. 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.
74. Oldham, K. M., & Bowen, P. E. (1998). Oxidative stress in critical care : is antioxidant supplementation beneficial ? Journal of the American Dietetic Association, 98(9), 1001-1008.

75. Olié J, Dalery J, Azorin J. (2001). Médicaments antipsychotiques : Évolution ou révolution. Paris : ETICOM-Acanthe ; XV ; 733. ISBN : 229400891X.
76. Overstreet,D,H (2001) Modeling depression in animal Model.psychiatric disorders:125_144
77. Packer, L., Tritschler, H. J., & Wessel, K. (1997). Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -lipoic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(1), 359-378.
78. Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K., & Defraigne, J. O. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydant. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 233-239.
79. Popesko P, Rajtova V, Horak J. A Colour Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals. Vol.2 : rat, mouse, golden hamster. Wolfe Publishing Ltd, 1990.
80. Prescrire rédaction" troubles graves du rythme ventriculaire, morts subites et - neuroleptiques".*Rev Prescr* 2002 ; 22(227) :276-28 1.
81. Qingli Meng, Rong qinLi ,Feng Hou ,Qiulan Zhang(2018) Effects of chlorpromazine on sleep quality, clinical and emotional measures among patients with schizophrenia.*Clinical Neurology and Neurosurgery* :134_138
82. QUENET B. (2013). Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques : quelles différences entre les deux générations de traitements. P14.
83. Robertson.R, Majka A, Peter P,Bokelman D (1980) effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behavior of rats. *Toxicology and applied pharmacology* :541_549
84. Rodrigo, R. (2009). *Oxidative stress and antioxidants : their role in human disease.* Nova Biomedical Books. *
85. Sabina A,Sreenivasa M,Bhaskara M(2003)From chlorpromazine to clozapine antipsychotic adverse effects and the clinician's Dilemma.*The Canadian journal of psychiatry* : <https://doi.org/10.1177%2F070674370304801107>
86. Satoshi et al, (2014). Effect of chlorpromazine on rat placenta development. (*Experimental and Toxicologic Pathology*) 66 (2014) 41–47.
87. Serge Przedborski DD. Brain superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1996 ;39(2) :158-65.
88. Skidmore-Roth L. Nancy Légaré, B. Pharm., M. Sc. (2016). *Le Guide des médicaments ÉDITION FRANÇAISE.* P217-218.

89. Stahl M. (2002). Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 1^{ère} édition. Paris : Flammarion Médecine Science ; ISBN : 2-257-15566-1.
90. Takahiro A, Toshio k, Sachiko N, Nakaya M, yoshimitsu T, Shinichi K (2006) the elucidation of the mechanism of weight gain and glucose tolerance abnormalities induced by chlorpromazine. journal of pharmacological: 213p
91. Thannickal VJ and Fanburg BL (2000) Reactive oxygen species in cell signaling. Am Journal Physiol Lung Cell Mol Physiol 279 : 1005-1028
92. Tribolet S, Paradas C. (2000). Guide pratique de psychiatrie. 5e éd. Thoiry : Ed. Heures de France ; 382 p. (Collection réflexes). ISBN : 2853852377.
93. Trottet L, Cane F, Hofmeister J, Duran A, Jarlborg P, Godel M, Lepeu G, TP 1 Introduction au système nerveux central p8.
94. Viot V (2020) Les conséquences d'un temps de sommeil long sur la mortalité et le risque cardiovasculaire Consequences of long sleep duration on cardiovascular risk and mortality. médecine du sommeil : 244_250
95. Vladimir Zeldetz, Dmitry Natanel, Matthew Boyko, Alexander Zlotnik, Honore N. Shiyntum , Julia Grinshpun , Dmitry Frank , Ruslan Kuts, Evgeni Brotfain , Jochanan Peiser (2019) A New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats. Journal of Visualized Experiments : 1_8
96. Weckberker G., Cory G. 1988. Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione depleted mouse leukemial 1210 cells in vitro. Cacer letters 40 : 257-264p
97. Wesley k , Sandra J, Popadak B, Renock S, Steinberg S, pau E, Karu J, Herbert M, Bryan R (2003) H1-Histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs . Neuropsychopharmacology: 519_526
98. Yves A, Magistretti P, (2018). L'Homme glial. Une révolution dans les sciences du cerveau, Odile Jacob, 208 p
99. Zhenzhen Y, (2019). Etude de la morphologie et de la distribution des neurones dans le cerveau de macaque par microscopie optique.

ANNEXES

Annexes

Annexe I ;

Tableau 8 : variation du taux de poids corporel chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Poids corporel	247,77±12,23	214,22±6,28	218,81±10,53

Tableau 9 : variation du taux de l'eau consommé et l'eau sucré chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Sucrose	10,66±14,33	±12,79	218,8 ±12,87

Tableau 10 : variation du taux de natrium chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Natrium	139±1	113±9.53	155.66±11.01

Tableau 11 : variation du taux de kaliémie chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Kaliémie	7.26±1.05	34.75±12.82	7.91±1.50

Annexes

Tableau 12 : variation du taux de chlore chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres		Groupes des rats traités	
	T	CPZ	CPZa
Chlore	110.33±4.04	104.66±1.15	131±12.12

Tableau 13 : variation du taux de CPK chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres		Groupes des rats traités	
	T	CPZ	CPZa
CPK	219300±80700	1587850±171650	247900±102800

Tableau 14 : variation du taux de MDA chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres		Groupes des rats traités	
	T	CPZ	CPZa
MDA	4.92±2.37	4.79±1.27	28.31±2.12

Tableau 15 : variation du taux de MDA mitochondriale chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres		Groupes des rats traités	
	T	CPZ	CPZa
MDA mitochondrialz	10.79±2.82	27.52±13.27	37.91±12.77

Annexes

Tableau 16 : variation du taux de GSH chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
GSH	2.61±3.43	2.37±3.54	8.45±3.64

Tableau 17 : variation du taux de GSH mitochondrial chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
GSH mitochondrial	1.85±3.26	3.06±2.79	2.79±9.41

Tableau 18 : variation du taux de GPx chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
GPx	8.28±4.00	32.90±5.04	12.21±11.02

Tableau 19 : variation du taux de GPx mitochondrial chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
GPx mitochondrial	1.28±0.97	2.32±1.35	0.08±0.03

Annexes

Tableau 20 : variation du taux des lipides chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Lipides	30.97±15.51	51.25±15.55	65.75±27.61

Tableau 21 : variation du taux des protéines chez les rats traités durant 45 jours et 72h par CPZ

Paramètres	Groupes des rats traités		
	T	CPZ	CPZa
Proteines	1.60±0.12	1.67±0.09	1.67±0.05

Annexe II :

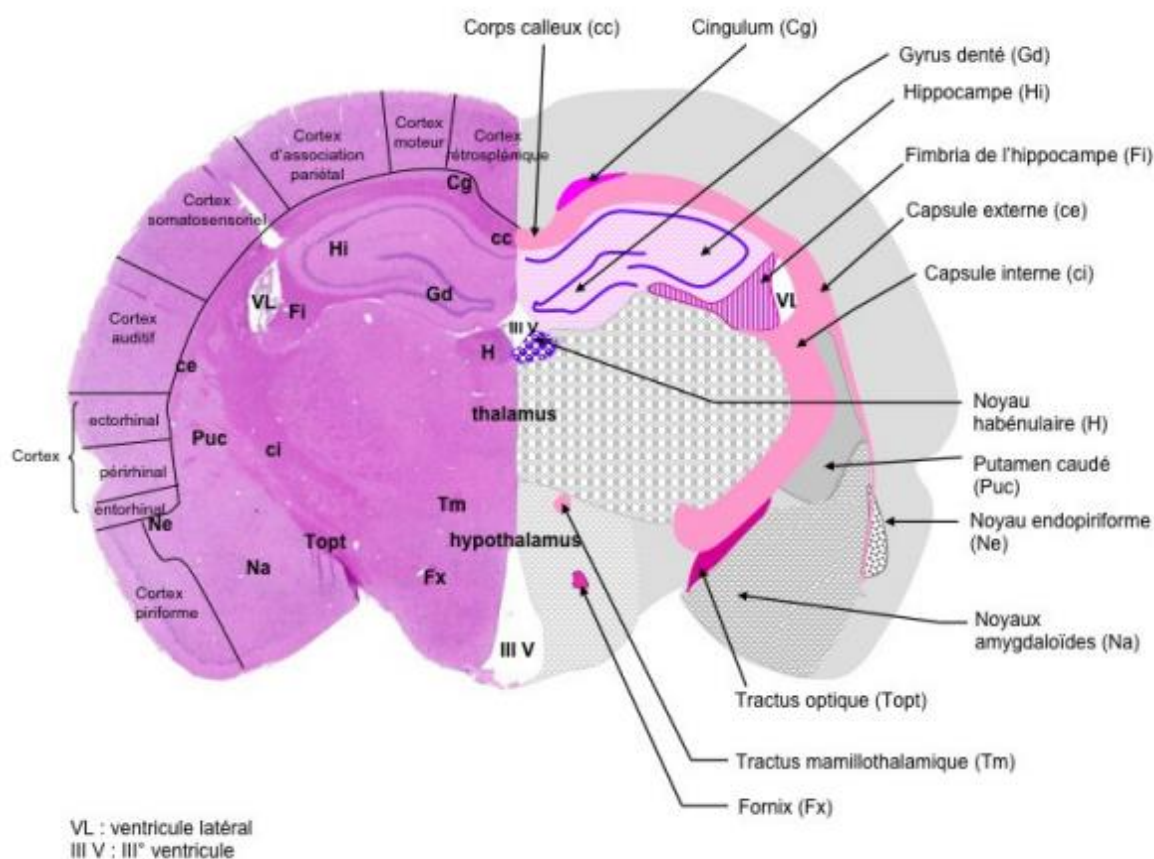


Figure 27 : NIVEAU CEREBRAL 1 : Cerveau moyen (27).

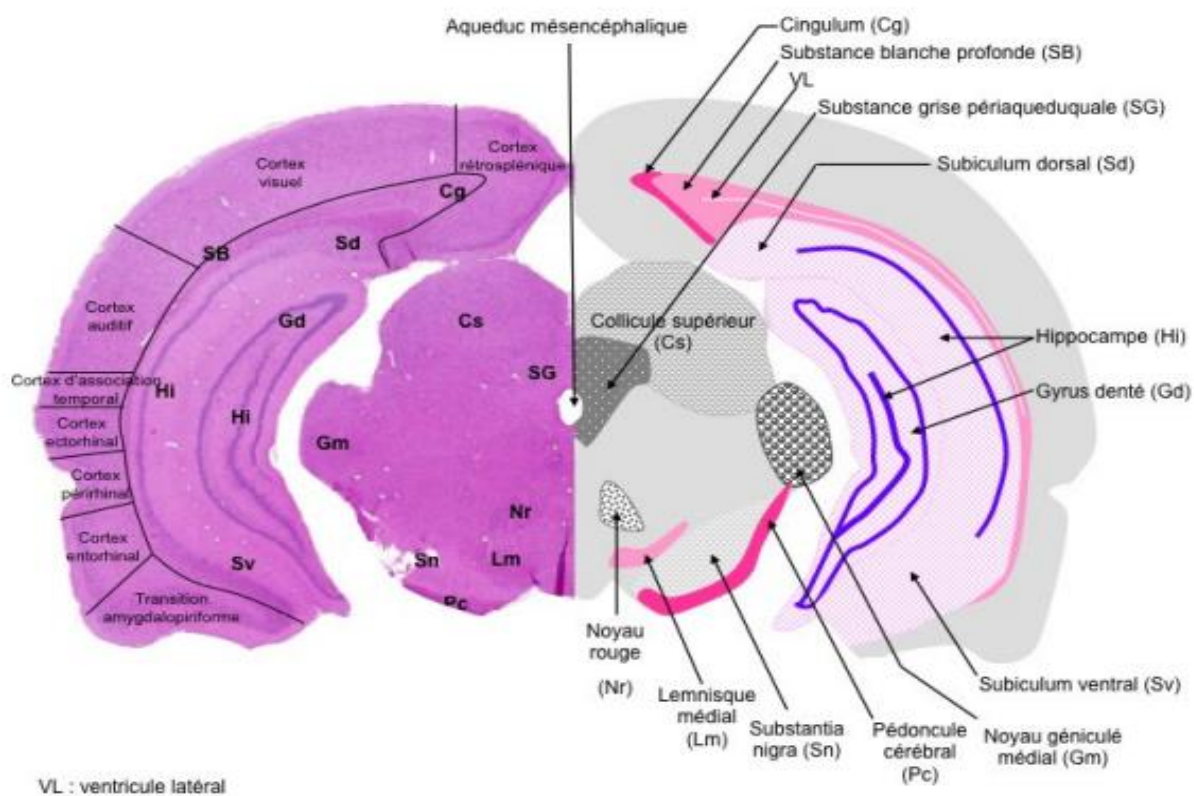


Figure 28 : NIVEAU CEREBRAL 2 : Mésencéphale (27).

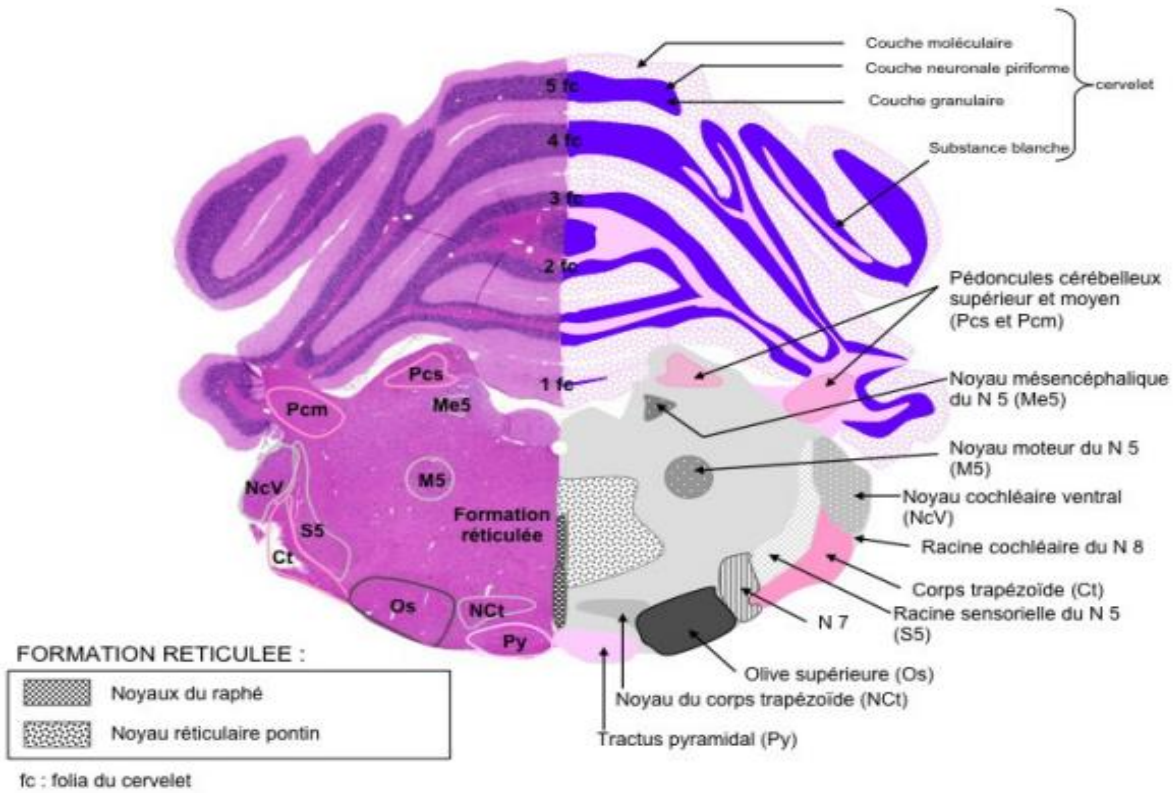


Figure 29 : NIVEAU CEREBRAL 3 : PONS/CERVELET (27).

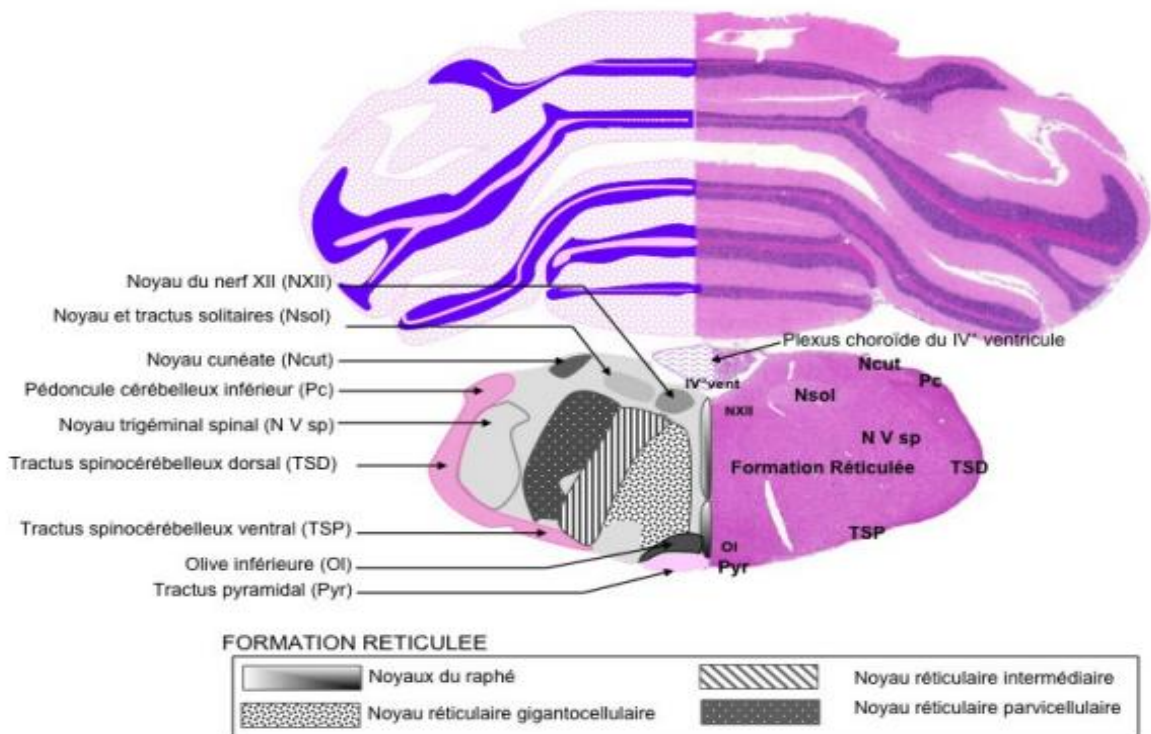


Figure 30 : NIVEAU CEREBRAL 4 : MYELENCEPHALE ET CERVELET (27).