

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Département : Biologie

Thème

Évaluation de l'activité génotoxique de deux contraceptifs féminins : « *Mercilon* et *Microgynon* »

Présenté par : - Aribi Kaouter

- Fertas Dounia Amani

- Madi Aya

Devant le jury composé de :

Président : KHALLEF M. M.C.A. Université de Guelma

Examineur : ABDAOUI W. M.C.B. Université de Guelma

Encadreur : BENOUARETH D.E. Pr. Université de Guelma

Juin 2023

Remerciements

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

Nous tenons à remercier vivement le DIEU le tout puissant qui à éclairer nos chemins et pour la patience et la force qu'il nous a donnée

C'est le grand moment à remercier notre professeur enseignant MR. Benouareth D. E. qui a dirigé ce travail, pour la confiance qu'il nous a accordée, pour ses multiples conseils judicieux, son encouragement, ça ne sera jamais suffisant pour lui exprimer notre grande considération,

Merci à Mme. Khallef Messaouda pour son assistance pratique et pour sa gentillesse

Ainsi que l'équipe technique du laboratoire, en nous disposant du matériel nécessaire et guide pratique

A la fin nous tenons à remercier aussi les membres de jury madame Khallef M. et madame Abdaoui Wissem qui sans hésitation ont pris la charge de l'évaluation de e modeste travail

Je dédie ce travail de mémoire

A l'être le plus cher de ma vie, ma mère Retem Linda

*A celui qui m'a fait de moi une courageuse femme, à mon cher père
Abedelouahab que dieu ait pitié de son âme*

A mon cher petit frère Ahmed amine

A mes chères tantes Fertas saliha et Retem chahira

*A mes amies Aya et Kaouther qui m'ont accompagné dans
l'accomplissement de cet humble travail et pour leur gentillesse et leur
encouragement*

A tous mes amis srтт Feriel Faten Khouloud

A Toute personne qui occupe une place dans mon cœur

A toute ma grande famille Fertas et Retem

Fertas Dounia Amani



Dédicaces

Avant tous je remercie ALLAH qui m'a donnée la volonté de continuer mes études et faire ce modeste travail, je le dédie à :

A celle qui m'a ouvert les portails et m'a donné la tendresse «ma chère Mère » A celui qui a fait des grands efforts pour mon bonheur A celui qui m'a orienté et m'a pris les secrets de la vie « mon cher Père » Je suis reconnaissant de leur soutien tout au long de mes études, Je souhaite que Dieu leur octroie une longue vie et qu'ils trouvent dans ce modeste travail le témoignage de ma reconnaissance et toutes mes affections.

A mes chers frères « Nasser », « chams addine ».

A ma chère grand-mère

A la femme de mon frère

A mes chères tantes et A mes oncles.

A mes très chères amies : youssra, Marwa, Loubna, wisseem, Imane, Kaouther, Hajar, Lina, Hana

A ma famille« Aribi »>

A Mon fiancé : Taki.

Merci à mes collègues « Aya », « Amani ».

A tous ceux qui ont participé et soutenu la réalisation de ce travail.

Aribi Kaoutar

Dédicaces

A mes très chers parents Mohamed et Wahiba Aucune ne dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de fons jours Lionne de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Chaque ligne de cette mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, l'estime le d'être parents.

A mes frères Moncef ; Saleh et Ismail et ma sœur Meriem Que Dieu illumine pour eux la voie du succès et de la réussite dans leurs études ;

A tous les membres de ma famille

A mon marie Saleh Pour tout l'encouragement, le respect que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme.

A mes amies Mayssa, Soulef, Amani, Kaouther

Madi aya

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumés

Introduction..... 1

Partie Bibliographique

Chapitre I

Les contraceptifs féminins

I.1 Historique sur les contraceptifs..... 4

I.2 Définition du contraceptif..... 4

I.3 Les différents types de contraceptif..... 5

I.3.1 Contraceptif naturel..... 5

I.3.2 Contraceptif médical..... 5

I.4 Le Mercilon..... 9

I.4.1 Mode d'action..... 9

I.4.2 Posologie..... 10

I.4.3 Les effets indésirables..... 10

I.5 Le Microgynon..... 10

I.5.1 Mode d'action..... 11

I.5.2 Posologie..... 11

I.5.3 Les effets indésirables..... 12

Chapitre II

La génotoxicité

II.1 Généralités..... 14

II.2 Les tests de génotoxicité..... 15

II.2.1 Test d'anomalies chromosomiques..... 15

II.2.2 Echanges entre chromatides sœurs (SCE)..... 15

II.2.3 Test de micronoyaux..... 15

II.2.4 Test Ames..... 16

II.2.5 Test de comète..... 17

II.2.6 Test Allium cepa..... 18

Partie expérimentale

I. Evaluation de la génotoxicité par le test Allium cepa 20

I.1 Matériel biologique..... 20

I.2 Préparation des oignons..... 20

I.4 Coloration des racines et préparation des lames 22

I.5 Examen microscopique 23

Résultats et discussion

I. Résultats du test Allium cepa 25

I.1 Observation macroscopique 25

I.3 Indice mitotique 29

I.4 Aberrations chromosomiques 35

Conclusion et perspectives 40

Références Bibliographiques..... 42

Annexes.....

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Valeurs des longueurs des racines après 48h	26
02	Valeurs des longueurs des racines après 72h	27
03	Valeurs des longueurs des racines après 96h	28
04	Moyenne de l'IM après 48 / 72 / 96h d'exposition	30
05	Pourcentages des phases de la division cellulaire après 48h	31
06	Pourcentages des phases de la division cellulaire après 72h	32
07	Pourcentages des phases de la division cellulaire après 96h	33
08	Moyenne des types d'AC après 48h	35
09	Moyenne des types d'AC après 72h	36
10	Moyenne des types d'AC après 96h	37

Liste des figures

Figures	Titres	Pages
01	Patch contraceptifs	6
02	Comment fonctionne le dispositif intra-utérin (DIU)	6
03	Mercilon comprimés 3*21	9
04	Microgynon comprimés 3*21	11
05	Les différents types de lésions de l'ADN après exposition à des agents généotoxiques	14
06	Principe du test des micronoyaux	16
07	Principe du test d'Ames	16
08	Principe de la mesure des cassures à l'ADN par le test de comètes	17
09	la culture des bulbes d'oignon	21
10	l'étape de prélèvement des racines	21
11	Coloration des racines par le Feulgen	22
12	lame prête pour l'observation microscopique	23
13	La morphologie des racines après incubation de 48h dans l'eau de robinet	25
14	Histogramme des longueurs des racines après 48/72/96h	29
15	Histogramme des moyennes de l'indice mitotique	31
16	Histogramme des phases de la division cellulaire après 48h	32
17	Histogramme des phases de la division cellulaire après 48h	33
18	Histogramme des phases de la division cellulaire après 96h	34
19	Histogramme des AC après 48h	35
20	Histogramme des AC après 72h	36
21	Histogramme des AC après 96h	37
22	Types d'AC marquées	38

Liste des abréviations

USA	Etats –Unis d'Amérique
DIU	dispositif intra-utérin
SIDA	Syndrome d'immunodéficience Acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
IST	Infection Sexuellement Transmissible
CHC	contraceptive hormonale combinée
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
SCE	Echanges entre chromatide sœurs
IM	Indice mitotique
HCl	Acide chlorhydrique
AC	Aberration chromosomique
K₂S₂O₅	Potassium Meta bisulfite

Résumé

L'objectif de ce travail est de déterminer la génotoxicité de deux contraceptifs féminins "Mercilon" et "Microgynon" à large utilisation en Algérie en utilisant l'oignon comme modèle biologique pour le test *Allium cepa*. A partir des observations microscopiques, nous avons détecté plusieurs perturbations au niveau des chromosomes, telles que des déviations et des pertes chromosomiques, ainsi que la présence de ponts et de noyaux réduits. Nous avons conclu que les contraceptifs féminins ont des effets génotoxiques.

Mots clés : Génotoxicité, *Allium cepa*, Aberration chromosomique, Mercilon, Microgynon.

Abstract

The objective of this work is to determine the genotoxicity of two female contraceptives, "Mercilon" and "Microgynon," widely used in Algeria, using onion as a biological model for the *Allium cepa* test. From microscopic observations, we detected several disturbances at the chromosome level, such as chromosomal deviations and losses, as well as the presence of bridges and reduced nuclei. We concluded that female contraceptives have genotoxic effects.

Key words: Genotoxicity, *Allium cepa*, chromosomic aberration, Mercilon, Microgynon.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تحديد الخصائص السامة لموانع الحمل الأنثوية "مرسيلون" و "مايكروجينون"، واللذان يستخدمان على نطاق واسع في الجزائر، باستخدام البصل كنموذج حيوي لاختبار الأليوم سيبا. من خلال الملاحظات المجهرية، لاحظنا عدة اضطرابات على مستوى الكروموسومات، مثل الانحرافات وفقدان الكروموسومات، بالإضافة إلى وجود جسور وأنوية متقلصة. استنتجنا أن لمانعي الحمل الأنثويين تأثيرات سامة على الجينات.

الكلمات المفتاحية: السمية الجينية، اليوم سيبا، شذوذ الصبغيات، ميرسيلون، ميكروجينون

Introduction :

La contraception désigne l'ensemble des moyens employés pour provoquer une infécondité temporaire chez la femme ou chez l'homme, c'est-à-dire les différentes méthodes qui ont pour but d'éviter une grossesse. [1]

Plusieurs tests ont été développés pour démontrer la génotoxicité et la mutagénicité. Test bactérien (test Ames, umu, SOS chromotest, Mutatox), test Aberration chromosomique de l'oignon et test du micronoyau des plantes supérieures. (El Fels, 2014).

L'importance de test allium cepa aide à comprendre la prévention de la toxicité environnementale. Oignon (*Allium cepa* L.) (Firbas and Amon, 2013) un biomarqueur potentiel pour les études de génotoxicité. Largement utilisé comme Indicateurs biologiques de génotoxicité dans différents milieux aquatiques. Ce test permet l'évaluation des mutagènes et Détecter les substances toxiques présentes dans l'environnement. (El-Shahaby et al., 2003).

Il est également connu sous le nom Évaluer les biomarqueurs essentiels de la pollution environnementale. (Bagatini et al., 2009 ; Leme and Marin-Morales, 2009) Relativement, l'oignon est l'un des nombreux moyens de détecter et de mesurer le degré Altération des systèmes affectés par des cancérigènes/mutagènes ou des agents chimiques causant des dommages et permettant la description Les effets de ces dommages sont compris en examinant les aberrations chromosomiques. (Cresencio, 2017)

En raison de l'utilisation massive de pilules contraceptives, le but de cette étude est de déterminer l'effet et l'activité mutagène des contraceptifs et l'évaluation de la génotoxicité de ces contraceptifs par le test *Allium cepa* et la recherche des aberrations Chromosomique.

Partie
Bibliographique

Chapitre I

Les contraceptifs féminins

I.1 Historique sur les contraceptifs

L'utilisation de contraceptifs remonte à l'antiquité où les femmes chez les romains comme chez et les égyptiens, utilisaient des plantes pour éviter une grossesse.

Au 20ème siècle avec l'invention de diverses méthodes de contraception efficaces et sûres et ceci après une grande bataille pour obtenir le droit à l'utilisation des méthodes de Contraception.

Ainsi, en 1921 Margert Sanger aux Etats Unis d'Amérique (USA), a commencé à promouvoir l'accès à la contraception.

En 1942, Gregory Pincus a mis en place des expériences montrant le blocage d'ovulation par des doses de progestatif.

En 1960 débuta la commercialisation des pilules estroprogestatives aux USA.

En plus de la révolution du cadre institutionnel de ces derniers travaux scientifiques, en raison du développement rapide des pilules, la recherche dans le domaine de la contraception hormonale a également connu une tolérance majeure et des résultats clinique et métabolique satisfaisants et par conséquent, le choix de la contraception a été considérablement élargi. Cependant, la crise du milieu des années 1990 était liée aux effets plus nocifs des contraceptifs dits de troisième génération (combinaison d'éthinylestradiol et de désogestrel ou gestodène), initialement limités dans leur portée. Ainsi, l'utilisation de ces contraceptifs a augmenté jusqu'en 2013, sapant les contraceptifs dits de deuxième génération. **(Geneviève et al., 2020)**

I.2 Définition du contraceptif

Le mot contraceptif vient du mot latin (contraception). C'est une opération pour éviter la grossesse. Toutes ces méthodes sont appelées des méthodes de contraception. Que ce soit par voie mécanique (préservatif masculin et féminin, dispositif Intra-utérin au cuivre), hormonale (pilule, implant, anneau vaginal, dispositif intra-utérin hormonal), méthodes naturelles et même abstinence. **(Pauline, 2017)**

I.3 Les différents types des contraceptifs

I.3.1 Contraceptif naturel

Par conséquent, cela s'appelle la contraception naturelle qui n'utilise aucun produit médical ou interférant dans le système de reproduction. Ils incluent toutes sortes de méthode pour déterminer les créatures. Ces méthodes sont anciennes et ont pris comme choix basé sur l'espace-temps par la motivation culturelle ou par la religion. Ces méthodes ne présentent aucune contre-indication ni effets indésirables. **(Hassoun, 2018)**

I.3.2 Contraceptif médical

❖ Contraceptif injectable

Les contraceptifs injectables sont des méthodes de contraception à base d'hormones administrées par injection intramusculaire. Les injections doivent être administrées régulièrement à intervalles réguliers (injection/3mois) pour assurer une protection contraceptive continue. Les contraceptifs injectables sont très efficaces pour bloquer l'ovulation. Cette méthode de contraception est pratiquée pour les femmes qui ne souhaitent pas utiliser des méthodes de contraceptions quotidiennes, mais elle ne protège pas contre les maladies sexuellement transmissibles. Il est important de connaître les avantages et les inconvénients des contraceptifs injectables et des antécédents médicaux pour déterminer l'efficacité de cette méthode de contraception. [2]

❖ Les patchs contraceptifs

La pilule contraceptive transdermique à base d'œstrogène (le patch) est une alternative à la pilule contraceptive orale (la pilule). L'appareil délivre une distribution continue d'hormones œstrogènes-progestatives, qui traversent la peau et atteignent la circulation sanguine. Aussi efficace que la pilule, le patch contraceptif réduit le risque d'oubli par rapport à la pilule. Le patch contraceptif contient de l'éthinylestradiol et un progestatif synthétique (norelgestromine) dans une combinaison similaire à une pilule combinée orale à faible dose. Une fois dans la circulation sanguine, elles affectent alors le cycle menstruel de la femme en empêchant l'ovulation comme la pilule contraceptive. Le patch contraceptif mesure plusieurs centimètres de long, il est carré ou ovale, de couleur chair ou transparent. Pour la première utilisation, le patch est placé sur la peau le premier jour des règles, il est changé une fois par semaine à jour fixe pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans pendant laquelle les règles

Surviennent. Le prochain patch doit être changé après une pause de 7 jours. Le patch contraceptif est aussi efficace parce qu'il fonctionne chaque semaine et il y a moins de risque d'oubli ou d'abus que la pilule, ce qui en fait une forme de contraception plus efficace. [3].

Fig. 1



Figure 1 : Patch contraceptif [4]

❖ Le dispositif intra-utérin

Un DIU ou "dispositif intra-utérin" est un moyen de contraception inséré dans l'utérus par le médecin ou la sage-femme. Il libère une hormone progestative appelée lévonorgestrel, il est en forme de T avec un fil de cuivre enroulé autour de la base avec des bras. Il présente plusieurs avantages, car il n'interfère pas avec les rapports sexuels et n'affecte pas l'allaitement et il n'a pas d'effets secondaires hormonaux. (Diallo, 2022). **Fig. 2**

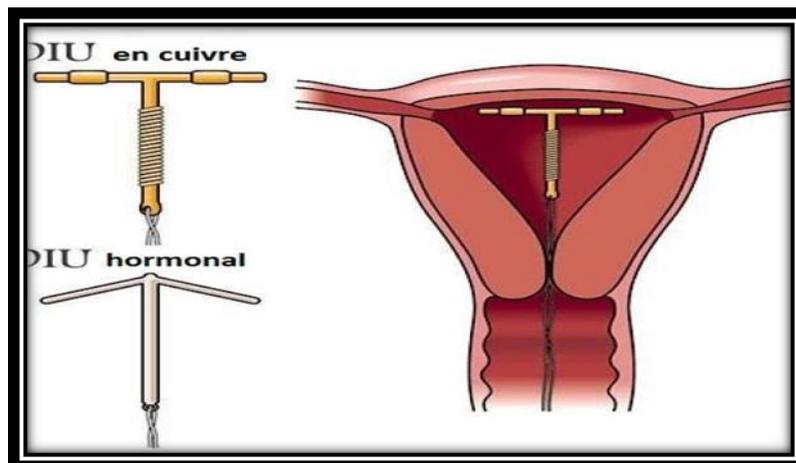


Figure 2 : Comment fonctionne le dispositif intra-utérin (DIU) [5]

❖ **Le préservatif**

✓ **Préservatif féminin**

Le préservatif féminin (femidom) est une gaine fine, flexible et transparente en polyuréthane (matière plastique) que la femme place dans son vagin avant les rapports sexuels pour se protéger de la grossesse et de l'infection par les IST/VIH (double Protection). **(Diallo, 2022)**

✓ **Préservatif masculin**

Un préservatif masculin est une gaine protectrice en latex ou en tissu animal utilisée pour recouvrir le pénis en érection. Il recueille le sperme lors de l'éjaculation ce qui forme une barrière au passage des spermatozoïdes et protège contre les IST/VIH/SIDA (double protection). **(Diallo, 2022)**

❖ **Contraceptifs chirurgicaux**

Les contraceptifs chirurgicaux sont des méthodes de contraception permanentes qui consistent en une intervention chirurgicale pour empêcher la fécondation. C'est une intervention qui consiste à la ligature des trompes, Cela implique de fermer ou de bloquer les trompes de Fallope qui transportent les ovules des ovaires vers l'utérus afin que les spermatozoïdes ne puissent pas atteindre les ovules. Cette intervention est généralement réalisée sous anesthésie générale. Cette méthode est généralement considérée comme permanente et ne doit être envisagée que si la femme ne souhaite plus avoir d'enfants. [6]

❖ **Les implants contraceptifs**

C'est une méthode contraceptive à longue durée d'action qui est l'une des méthodes contraceptives modernes et là moins utilisée dans le monde. Les implants sont de petits bâtonnets flexibles de quelques centimètres de long qui contiennent un progestatif, une fois implanté sous la peau à l'intérieur du bras d'une femme, l'implant libère une dose quotidienne soutenue d'étonogestrel ou de lévonorgestrel, selon la taille de l'implant choisie. Les implants doivent être posés et retirés dans des conditions d'asepsie strictes par des professionnels de santé. La pose de l'implant se fait sous anesthésie locale et le délai pour prévenir une grossesse non désirée est de 3 à 5 ans. L'effet contraceptif est obtenu en épaississant la glaire cervicale et en interférant avec le processus d'ovulation. **(Dick, 2021)**

❖ Les pilules

Le but de l'utilisation de la pilule contraceptive est de permettre aux femmes de réguler leur propre fertilité, limitant ainsi le risque de grossesse non désirée. Les pilules contraceptives utilisent de faibles doses d'hormones synthétiques pour empêcher l'ovulation, limiter les chances qu'un embryon s'implante dans l'utérus et affaiblir la puissance fertilisante du sperme. Les pilules ont des mécanismes d'action et de tolérance relativement différents :

- Les pilules oestro-progestatives à faible dose associent œstrogène et progestérone (dérivé de la progestérone) à prendre au moins 21 jours/28.
- Les pilules de micro progestatifs à administration continuë (journalière ininterrompue entre les plaquettes) et qui ne contiennent que de faibles doses de progestatif.

La pilule contraceptive est certainement l'un des facteurs majeurs de l'émancipation des femmes au XXe siècle, et un remède très couramment utilisé en gynécologie. [7]

Les pilules sont classées en 4 générations :

○ **Les pilules de la première génération**

Les pilules de la 1ère génération, également connues sous le nom de pilules contraceptives combinées, ont été introduites dans les années 1960. Elles contiennent une hormone œstrogénique synthétique, qui est des versions artificielles des hormones naturelles produites par le corps féminin. [8]

○ **Les pilules de la deuxième génération**

Les pilules de deuxième génération sont une classe de contraceptifs oraux qui ont été développés dans les années 1960 et commercialisés à partir des années 70 et 80. Elles contiennent une combinaison d'hormones synthétiques, généralement de l'œstrogène et de la progestérone, qui sont similaires aux hormones naturelles produites par le corps féminin. Les pilules de deuxième génération ont été développées pour améliorer l'efficacité et la sécurité des pilules de première génération. [9]

- **Les pilules de la troisième génération**

Les pilules de troisième génération sont une autre classe de contraceptifs oraux qui ont été développés pour améliorer encore plus l'efficacité et la sécurité des pilules de deuxième génération. Elles contiennent une dose encore plus faible d'œstrogène que les pilules de deuxième génération et une nouvelle forme de progestérone synthétique appelée progestatif de troisième génération. [9]

- **Les pilules de la quatrième génération**

Les pilules de la 4^{ème} génération sont une évolution des pilules de la 3^{ème} génération elles contiennent un nouveau progestatif synthétique appelée drospirirone qui est différente des hormones utilisées dans les générations précédentes. [8]

I.4 Le Mercilon

La pilule Mercilon est utilisée comme moyen contraceptif oral combiné (CHC) de troisième génération. Le Mercilon contient deux hormones synthétiques : l'éthinylestradiol (un estrogène) et le désogestrel (un progestatif). [10]. **Fig. 3**



Figure 3 : Mercilon comprimés 3*21 (Photo du groupe)

I.4.1 Mode d'action

Cette pilule agit en empêchant l'ovulation en épaississant la glaire cervicale pour empêcher les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus et aussi en modifiant la muqueuse utérine elle empêche l'implantation d'un œuf fécondé. [11]

I.4.2 Posologie

La pilule Mercilon est prise par voie orale, chaque jour à la même heure, pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une pause de 7 jours. Pendant cette période de 21 jours la prise du premier comprimé débute le premier jour des règles ou le cinquième jour de votre cycle menstruel. [10]

Si la prise de la pilule commence le premier jour des règles, la femme est immédiatement protégée contre la grossesse. Si la prise commence à un autre moment du cycle, la femme doit utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de la pilule pour être pleinement protégée contre la grossesse.

En cas d'oubli de prise d'un comprimé en moins de 12 heures il est obligatoire de prendre le comprimé oublié immédiatement suivi du comprimé à l'heure habituelle.

Si la durée d'oubli dépasse 24 heures, prendre le comprimé oublié dès que possible, avec possibilité de prise de deux comprimés en même temps, tout en continuant à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. [11]

I.4.3 Les effets indésirables

Les effets secondaires fréquents sont : dépression, acné, maux de tête, nausées, douleurs abdominales, sensibilité ou douleur mammaire, prise de poids.

Les effets indésirables peu fréquents sont : rétention d'eau, diminution de la libido, migraine, vomissements, diarrhée, urticaire, éruption cutanée, hypertrophie mammaire.

Les effets secondaires rares sont : caillots sanguins dans les veines ou les artères entraînant une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire. [11]

I.5 Le Microgynon

La pilule Microgynon 30 est un moyen contraceptif hormonal combiné (CHC) de deuxième génération. Le Microgynon contient deux hormones synthétiques : le lévonorgestrel (une hormone à action progestative) et l'éthinylestradiol (une hormone à action oestrogénique). [12]. Fig. 4



Figure 4 : Microgynon comprimés 3*21 (Photo du groupe)

I.5.1 Mode d'action

Les pilules contraceptives Microgynon agissent de trois modes principales :

En empêchant l'ovulation (ovulation), en épaississant la glaire cervicale et en amincissant la muqueuse de l'utérus. Ces processus sont régis par les changements naturels des niveaux d'œstrogène et de progestérone qui se produisent tout au long du cycle menstruel. [11]

I.5.2 Posologie

Microgynon 30 contient 21 comprimés dans chaque plaquette. Chaque pilule contient les deux hormones.

La pilule est à prendre en même temps pendant 21 jours. Ensuite, après 21 jours une pause de 7 jours sans prise de pilules. Cela permet un saignement de privation, qui simule les règles régulières.

Après le 7^e jour sans pilule, une nouvelle prise de la pilule peut être entamée.

En cas d'oubli de prise d'un comprimé en moins de 12 heures il est obligatoire de prendre le comprimé oublié immédiatement suivi du comprimé à l'heure habituelle.

Si la durée d'oubli dépassé 12 heures, prendre le comprimé oublié dès que possibilité de prise de deux comprimés en même temps, tout en continuant à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. [11]

I.5.3 Les effets indésirables

Le Microgynon peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont légers et disparaissent d'eux-mêmes lorsque votre corps s'adapte aux changements hormonaux.

Les plus fréquents :

- Se sentir mal à l'aise
- Maux d'estomac
- Gain de poids
- Mal de tête
- Humeur dépressive et sautes d'humeur
- Seins fermes
- Changements dans la taille des seins
- Changements dans la libido

Effets secondaires rares :

- Le cancer
- Les caillots sanguins (thrombose). [11]

Chapitre II

La génotoxicité

II.1 Généralités

La génotoxicité est un terme utilisé pour décrire la capacité d'une substance à causer des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN)/ou l'acide ribonucléique (ARN) (matériel génétique) dans les cellules vivantes. Les dommages à l'ADN peuvent entraîner des mutations génétiques, qui peuvent avoir des effets nocifs sur la santé, y compris le développement de cancers et d'autres maladies. Les agents génotoxiques peuvent agir de différentes manières, notamment en provoquant des cassures, des modifications chimiques ou des perturbations du processus de réplication de l'ADN. Ces dommages peuvent être causés par divers agents tels que les radiations, les produits chimiques et les erreurs lors de la réplication du matériel génétique. (Sharmista et al., 2021)

Par contre il existe un ensemble de mécanismes cellulaires qui permettent de faire la réparation découverte pour la première fois en 1949 par Albert Kelner et Renato Dulbecco. Il y a 3 voies de réparation

- 1) Les réparations du dommage nucléotidiques et simple brin
- 2) Les réparations des lésions réplcatives
- 3) La réparation des cassures doubles brin. [13]. Fig. 5

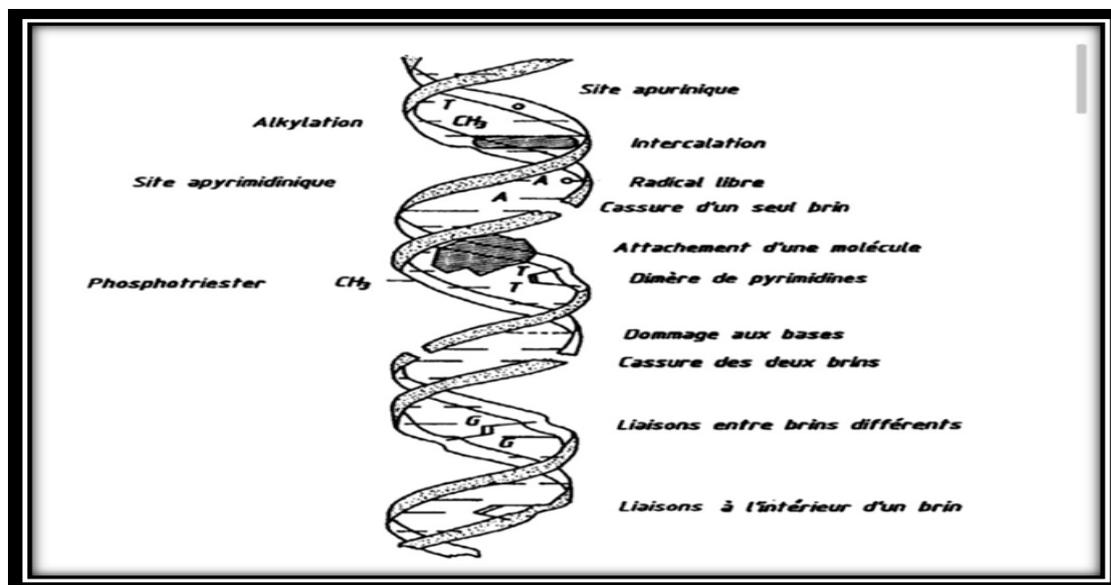


Figure 5 : Les différents types de lésions de l'ADN après exposition à des agents génotoxiques. (Lemiere, 2004)

II.2 Les tests de génotoxicité

Un test de génotoxicité est un type de test utilisé pour évaluer la capacité d'une substance à endommager l'ADN. Ils comprennent plusieurs types de tests, tels que les tests *in vitro* (effectués en utilisant des cellules cultivées en laboratoire) et les tests *in vivo* (effectués sur des animaux de laboratoire). (Balderik, 2021)

Parmi les tests de génotoxicité les plus couramment utilisés :

II.2.1 Test d'anomalies chromosomiques

C'est un test qui détermine les anomalies chromosomiques qui affectent la structure, le nombre de chromosomes ou les deux en même temps dans une cellule. Le test peut être effectué sur différents types de cellules, comme les cellules sanguines, les cellules de la peau ou les cellules fœtales. Il existe différentes méthodes pour effectuer le test des anomalies chromosomiques, mais la plus courante est la méthode de caryotype. Cette méthode consiste à colorer les chromosomes d'une cellule, puis à les examiner au microscope pour déterminer leur nombre et leur structure. (Dimassi et al., 2017)

II.2.2 Echanges entre chromatides sœurs (SCE)

C'est une méthode très sensible, simple et rapide pour déterminer la génotoxicité d'une substance ou d'un agent environnemental. Il est considéré comme un test cytogénétique important pour surveiller les dommages cytogénétiques causés par les agents environnementaux mutagènes. (Berardino et al., 1997)

II.2.3 Test de micronoyaux

Le test de micronoyaux est une méthode de détection des dommages de l'ADN. Ce test est largement utilisé en toxicologie et en génotoxicité pour évaluer les effets des agents environnementaux sur les cellules. Il consiste à examiner les cellules en division qui présentent des micronoyaux, qui sont de petites structures circulaires ou irrégulières contenant de l'ADN qui se sont détachées du noyau principal pendant la division cellulaire. Le test de micronoyaux est un outil sensible fiable est largement utilisé dans la recherche sur le cancer, la toxicologie environnementale, la radioprotection, la médecine légale, etc. (Leonardi et al. 2020). Fig. 6

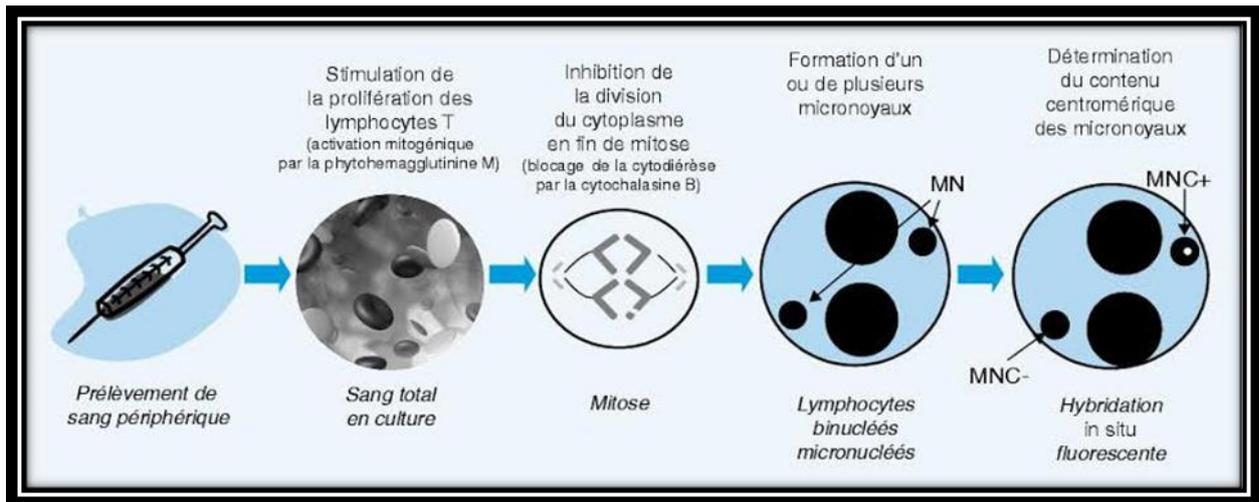


Figure 6 : Principe du test des micronoyaux (Boumaaza, 2017)

II.2.4 Test Ames

Le test d'Ames est un test de mutagenèse simple, rapide basée sur l'utilisation de différentes souches de *Salmonella typhimurium*, utilisé pour déterminer le potentiel mutagène d'un produit ou d'une substance. (Urvashi et al., 2018). Fig. 7

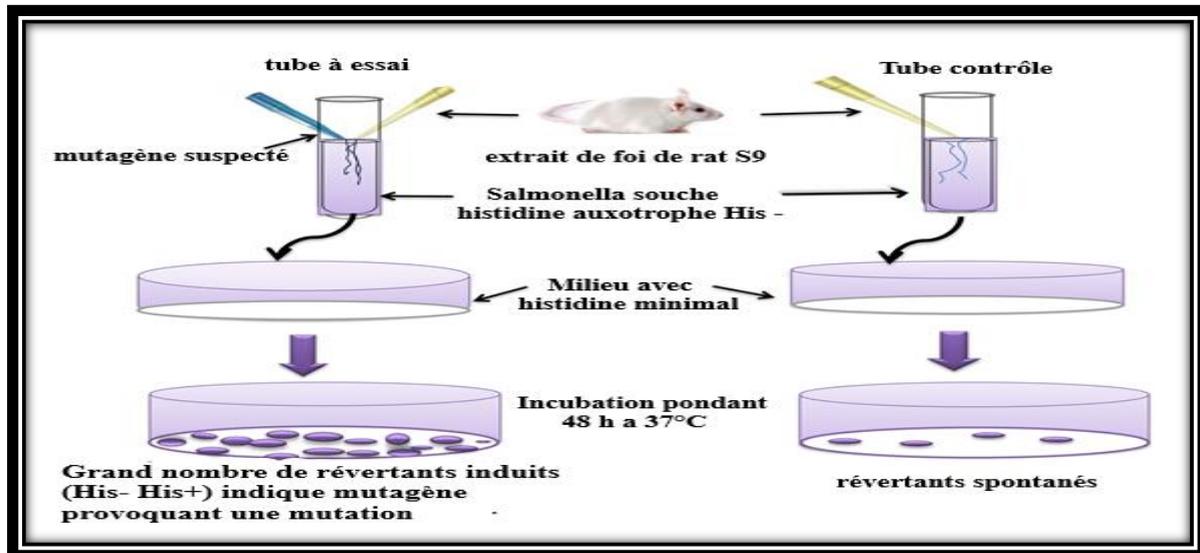


Figure 7 : Principe du test d'Ames. (Editorial time, 2022)

II.2.5 Test de comète

Le test de Comètes est une méthode de détection des dommages de l'ADN au niveau moléculaire. Il consiste à exposer des cellules à une substance toxique ou à une irradiation, puis à extraire leur ADN. L'ADN est ensuite déposé sur une lame de microscope, mélangé à un gel de faible point de fusion puis soumis à une électrophorèse pour déplacer les fragments d'ADN dans le gel. Les fragments d'ADN à simple brin s'étirent dans la direction du champ électrique, formant une "queue" de comète. Les queues de comète sont ensuite visualisées au microscope et analysées pour déterminer le niveau de dommage de l'ADN. (Tair-Abbaci, 2016). Fig. 8

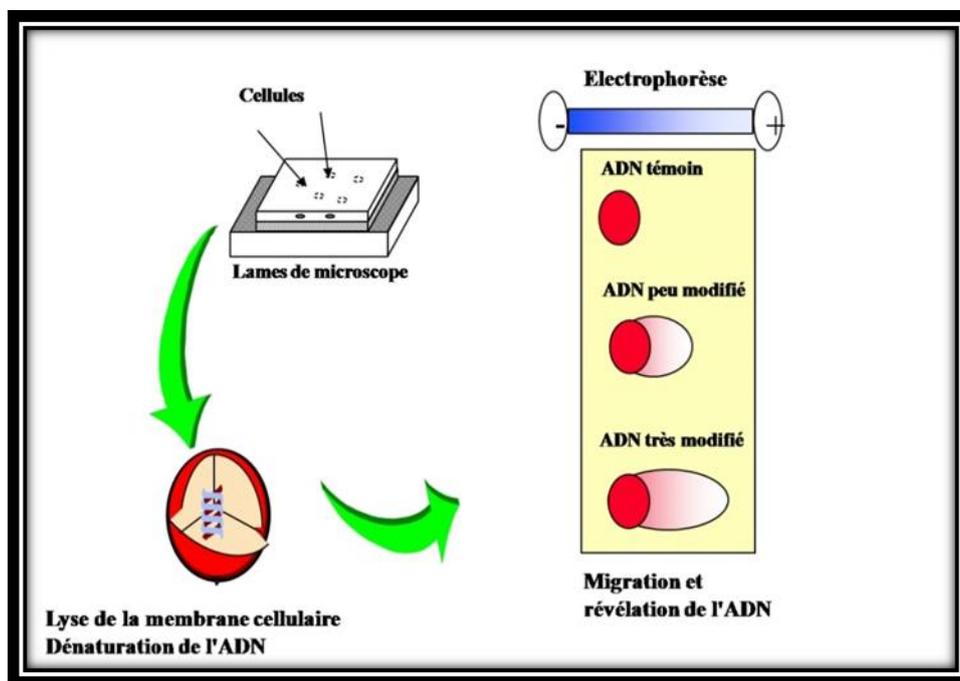


Figure 8 : Principe de la mesure des cassures à l'ADN par le test de comètes (Tarantini, 2009).

II.2.6 Test *Allium cepa*

Le test *Allium* est un test qui utilise l'espèce végétale *Allium cepa* (oignon) pour évaluer le potentiel de toxicité et de génotoxicité des substances chimiques et autres agents présents dans l'environnement (biologique, physique et chimiques). Le test *Allium cepa* a une grande histoire depuis la première enquête de, jusqu'à la manière la plus complète de Fisksjo (1985) et enfin. Ce test permet d'évaluer les effets des agents qui ont la capacité de provoquer des changements sur les chromosomes. (Papini, 2018).

➤ **Importance du test *Allium cepa***

Le test est important car il est rapide, peu coûteux et facile à mettre en œuvre de plus, il est très sensible et peut détecter des effets toxiques à des concentrations très faibles de substances chimiques. Il peut donc être utilisé pour évaluer la toxicité potentielle d'un grand nombre de substances, y compris les produits chimiques industriels, les pesticides, les médicaments, les produits cosmétiques, etc. Enfin, le test *Allium* peut également être utilisé comme un outil éducatif pour sensibiliser le public aux effets des produits chimiques et toxiques sur l'environnement et la santé humaine.

Partie expérimentale

I. Evaluation de la génotoxicité par le test *Allium cepa*

L'ensemble des expériences, des tests et des observations sont réalisés dans le laboratoire pédagogique de la faculté.

➤ **Matériel et méthodes**

I.1 Matériel biologique

Oignon ou *Allium* ($2n=16$) est un genre de plantes de la famille des Amaryllidaceae sous famille Alliioideae. Ce genre comprend de nombreuses espèces, dont certaines sont largement cultivées pour leur valeur culinaire, médicinale (agent anti inflammatoire et antioxydant) car il est riche en flavonoïdes (**Mariangela, 2019**).

I.2 Préparation des oignons

Les oignons (*allium* $2N= 16$) d'un poids moyen de (104.15 g) et qui n'ont subi aucun traitement chimique. La préparation des oignons commence par un nettoyage et élimination des parties extérieures et des vieilles racines. La série des oignons qui présente une moyenne de croissance racinaire la plus élevée est conservée pour notre étude.

Les échantillons testés sont :

Echantillon 01 : comme contrôle positif

Echantillon 02 : Mercilon

Echantillon 03 : Microgynon

Echantillon 04 : comme contrôle négatif

Les échantillons à des concentrations différentes sont testés pendant, 48h, 72h et 96h dans un environnement sombre. **Fig. 9**



Figure 9 : la culture des bulbes d'oignon (Photo du groupe)

I.3 Fixation des bulbes

Les deux derniers centimètres de chaque racine sont coupés (5 racines de chaque bulbe, 25 racines pour chaque échantillon) puis sont les fixés dans une solution de Carnoy pendant 24h à 4°C. **Fig. 10**



Figure 10 : Le mode de prélèvement des racines (Photo du groupe)

I.4 Coloration des racines et préparation des lames

La préparation commence par l'hydrolyse des racines avec HCl de 1N dans un tube de verre. Ensuite les rincer dans l'eau distillée pendant 5.min. 3 fois de suite.

Les racines sont colorées par le Feulgen dans une boîte de Pétri en verre couverte par du papier aluminium. Les racines sont ensuite placées dans l'eau distillée pendant 2 min. **Fig. 11**

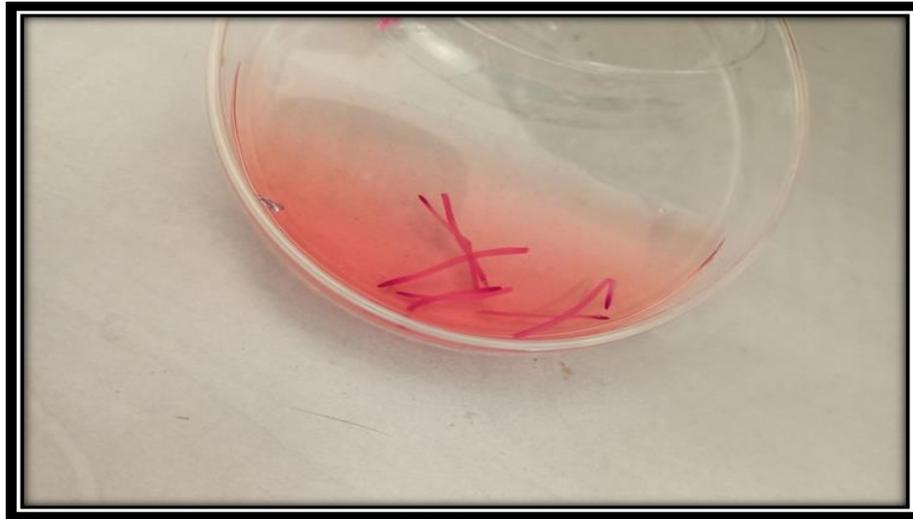


Figure 11 : Coloration des racines par le Feulgen. (Photo du groupe)

Ensuite les racines sont séchées avec du papier wattman puis placées sur une lame avant de couper la partie foncée en très petit morceaux.

Mettre sur chaque racine une goutte d'acide acétique glacial à 45 % et couvrir par une lamelle et appuyer soigneusement par le papier wattman pour exclure les bulles d'air. **Fig. 12**

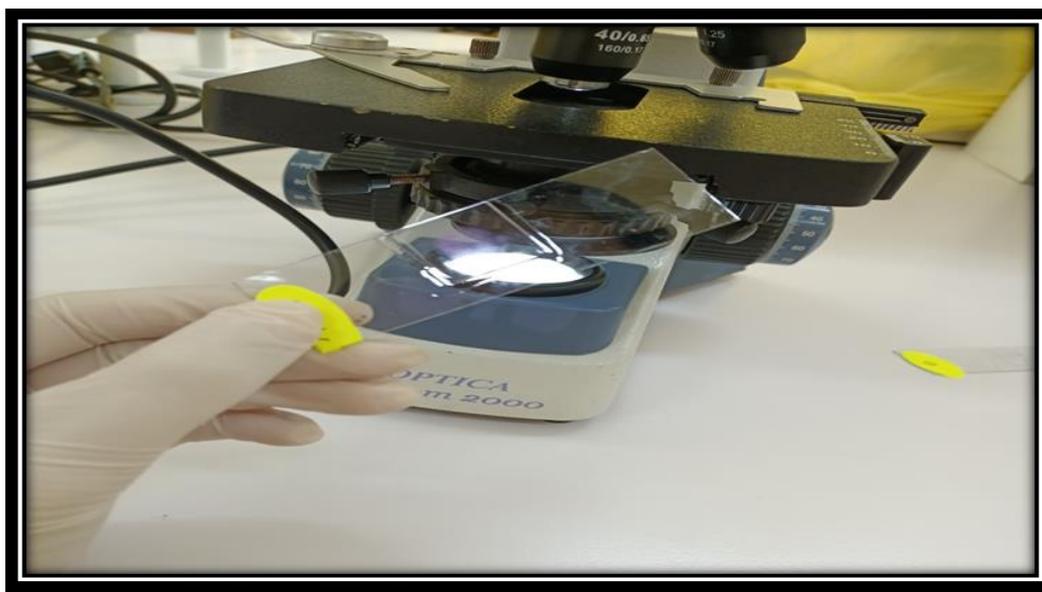


Figure 12 : Lame préparé pour l'observation microscopique (**Photo du groupe**)

I.5 Examen microscopique

*Les lames sont observées au microscope optique de la marque optika avec l'objectif (X40) pour déterminer l'indice mitotique (IM). Il s'agit du nombre de cellules en mitose cellules classées en prophase (P) métaphase (M) anaphase (A) et télophase (T) pour chaque lame,

*Pour le pourcentage des aberrations chromosomiques (AC), on travaille avec différents types d'anomalies (C-mitose, fragments, perte chromosome, pont, perturbation du noyau, etc.)

Résultats et discussion

I. Résultats du test *Allium cepa*

I.1 Observation macroscopique

L'observation de l'état des racines des bulbes d'*Allium* à l'œil nu incubées dans l'eau de robinet après 48h a montré une croissance normale des racines (aucune anomalie observée).

Fig. 13



Figure 13 : Morphologie des racines après incubation de 48h dans l'eau de robinet (**Photo du groupe**)

La seule différence remarquée entre les quatre échantillons est la longueur des racines de chaque bulbe.

I.2 La longueur des racines

La longueur des racines d'*allium* est mesurée après traitement par les contraceptifs Mercilon et Microgynon, ce critère macroscopique peut être un des paramètres cytogénétiques.

- **Après 48h :**

Les racines du contrôle négatif sont les plus long avec une moyenne de longueur : 3.676 ± 0.456 suivie par le Mercilon : 2.862 ± 0.456 ensuite le contrôle positif : 1.942 ± 0.341 et en dernier le Microgynon : 1.824 ± 0.286 . **Tab. 1**

- **Après 72h :**

Les racines du contrôle négatif sont toujours les plus long avec un moyen de longueur : 5.83 ± 0.58 suivie par le Mercilon : 2.456 ± 0.2 ensuite le contrôle positif : 2.2 ± 1.34 et en dernier le Microgynon : 2.21 ± 0.14 . **Tab. 2**

• **Après 96h :**

Les racines du contrôle négatif présentent toujours une moyenne élevée de la longueur : 6.324 ± 2.37 suivie par le Mercilon : 3.55 ± 2.08 , ensuite le Microgynon : 3.21 ± 1.27 et enfin le contrôle positif : 1.375 ± 0.68 . **Tab. 3**

Tableau 1 : Valeurs des longueurs des racines après 48h

	Bulbes	Moyenne des longueurs	Moyenne total/ ET	Inhibition De la longueur racinaire
Contrôle négatif	1	2.73	3.676 ± 0.55	/
	2	4.46		
	3	3.83		
	4	3.53		
	5	3.83		
Mercilon	1	2.56	2.862 ± 0.456	22.12%
	2	3		
	3	2.76		
	4	2.33		
	5	3.66		
Microgynon	1	1.93	1.824 ± 0.286	50.39%
	2	1.7		
	3	2.3		
	4	1.76		
	5	1.43		
Contrôle positif	1	2.03	1.924 ± 0.341	47.67%
	2	1.33		
	3	2.13		
	4	2.33		
	5	1.80		

ET : écart type

Tableau 2 : Valeurs des longueurs des racines après 72h

	Bulbes	Moyenne des longueurs	Moyenne total/ ET	Inhibition de la longueur racinaire
Contrôle négatif	1	5.63	5.83±0.58	/
	2	6.33		
	3	5.86		
	4	4.83		
	5	6.5		
Mercilon	1	2.46	2.456±0.2	57.88%
	2	2.5		
	3	2.46		
	4	2.76		
	5	2.1		
Microgynon	1	2.2	2.21±0.14	62.1%
	2	2.3		
	3	2.4		
	4	2.26		
	5	1.9		
Contrôle positif	1	1.76	2.24±0.58	61.58%
	2	4.9		
	3	1.56		
	4	1.73		
	5	1.25		

ET : écart type

Tableau 3 : Valeurs des longueurs des racines après 96h

	Bulbes	Moyenne des longueurs	Moyenne total/ ET	Inhibition de la longueur racinaire
Contrôle négatif	1	5.26	6.324±2.37	/
	2	7.33		
	3	5.9		
	4	5.3		
	5	7.83		
Mercilon	1	3.66	3.55±2.08	43.87 %
	2	3.06		
	3	4.3		
	4	2.06		
	5	4.7		
Microgynon	1	2.26	3.21±1.27	49.39%
	2	3.46		
	3	2.93		
	4	3.5		
	5	3.93		
Contrôle positif	1	1.1	1.375±0.68	78.26%
	2	1.3		
	3	1.9		
	4	1.2		
	5			

ET : écart type

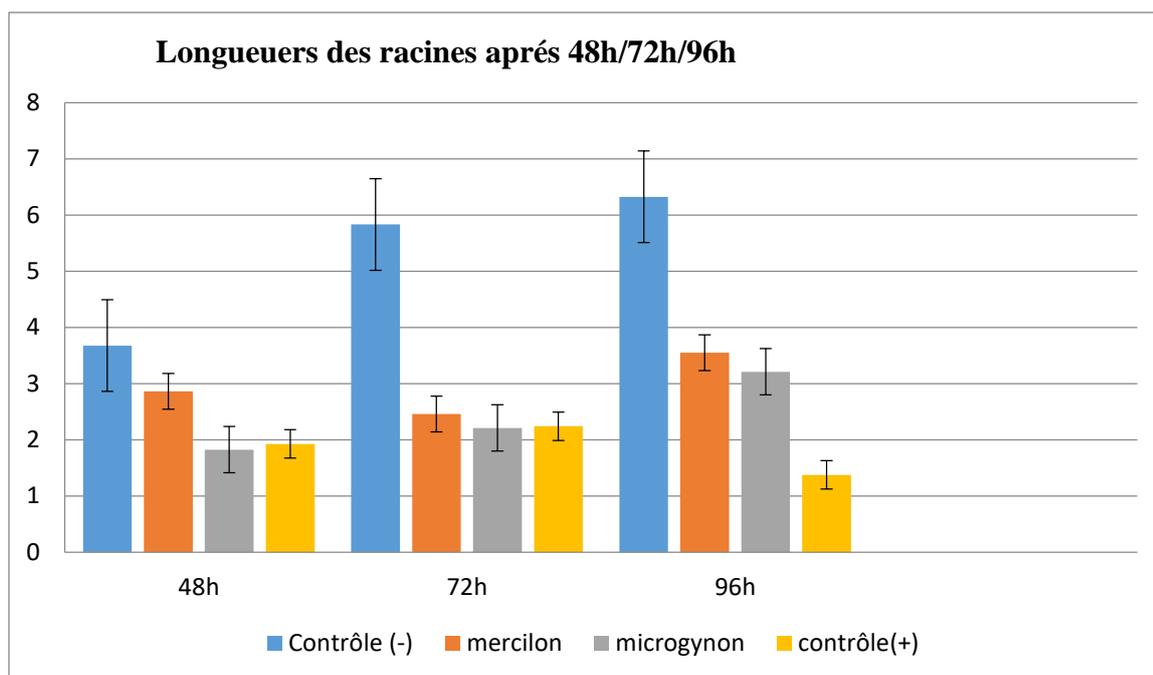


Figure 14 : Histogramme des longueurs des racines après 48/72/96 h

D'après ces résultats, le taux de croissance des racines incubées dans l'eau de robinet est le plus élevé avec un taux d'inhibition = 0, en revanche, le taux de croissance des racines incubées dans c (+) est le plus bas avec un taux d'inhibition le plus élevé : 62.50.

Les résultats des échantillons de Microgynon ont un taux de croissance inférieur à celui des échantillons de Mercilon avec un taux d'inhibition plus élevé que celui du Mercilon : 53.96 et 45.29 respectivement.

Selon Tabet, (2015), l'inhibition de la croissance des racines obtenue dans cette étude est associée à l'activité méristématique apicale net à l'allongement de la cellule au cours de sa différenciation.

I.3 Indice mitotique

Le niveau de toxicité d'un composé test peut être déterminé sur la base d'une augmentation ou d'une diminution de l'IM, qui peut être utilisé comme paramètre de génotoxicité dans des études de bio surveillance environnementale.

Les effets du Microgynon et du Mercilon sur l'indice mitotique des racines d'*Allium cepa* après 48h d'incubation ont donné des scores plus élevés après celui des racines d'oignons exposées au contrôle négatif : $24,77 \pm 16,39$, $23,02 \pm 09,33$ avec le Mercilon, $21,20 \pm 2,83$ avec le Microgynon et enfin $9,16 \pm 1,73$ pour le contrôle positif.

Les effets après 72h d'incubation ont donné comme score le plus élevé avec le Microgynon : $28,27 \pm 15,76$, suivi par le Mercilon : $27,58 \pm 10,52$ ensuite le contrôle négatif : $20,51 \pm 05,55$ et en dernier le contrôle positif : $0,19 \pm 6,01$.

Les effets après 96h d'incubation, l'indice mitotique le plus faible est toujours celui du contrôle positif : $8,07 \pm 7,35$. Celui du Microgynon est le plus élevé : $30,99 \pm 09,98$ suivi par celui du Mercilon : $22,80 \pm 03,78$ et en dernier le contrôle négatif avec une moyenne de $17,55 \pm 09,61$.

Nos résultats sont en accord avec les travaux de **(khanna et sharma, 2013)** qui ont montré une augmentation de l'indice mitotique par rapport au contrôle négatif, donc il y'a une division cellulaire accrue provoquée par ces deux produits ce qui démontre un effet génotoxique.

Les valeurs faibles avec le contrôle positif indiquent un effet cytotoxique ces résultats sont soutenus par ceux de **(Bohrer et al. 2022)** et ceux de **(Salamone, 1994)** où le contrôle positif est un puissant produit mutagène parce qu'il inhibe la synthèse des protéines nécessaire à la réplication de l'ADN.

L'ensemble de ces résultats sont présentés dans le tableau 4 et la figure 15

Tableau 4 : Moyenne de l'IM après 48 / 72 / 96h d'exposition

Heures	Contrôle (-)	Mercilon	Microgynon	Contrôle positif
48h	24.77 ± 16.39	23.02 ± 9.33	21.2 ± 2.83	9.16 ± 1.73
72h	20.51 ± 5.55	27.58 ± 10.52	28.27 ± 15.76	8.42 ± 1.53
96h	20.32 ± 9.35	22.8 ± 3.78	30.99 ± 9.88	8.07 ± 7.35

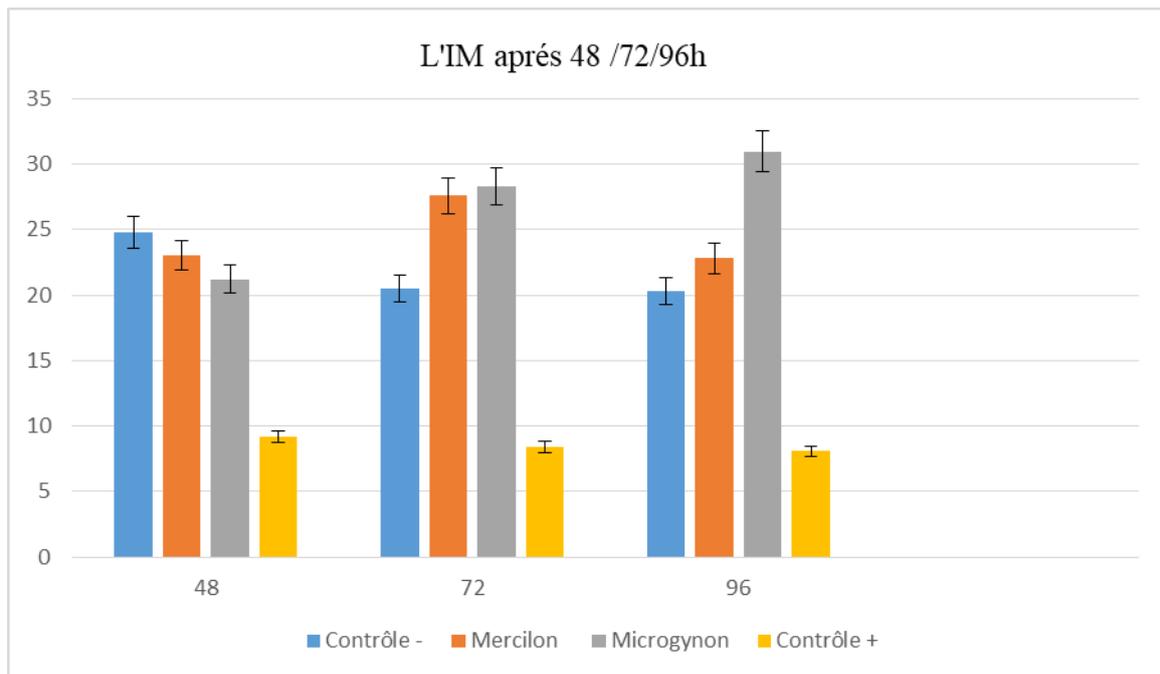


Figure 15 : Histogramme des moyennes de l'Indice mitotique

Le taux d'indice mitotique est élevé dans le stade de prophase avec l'ensemble des produits testés.

Dans le stade de métaphase on a constaté que le Mercilon présente le taux le plus faible que le reste des produits testés.

Au stade anaphase l'ensemble des produits testés donnent des scores de l'IM plus faible que le stade précédent.

Au stade de télophase, la chute du score de l'IM se poursuit sauf avec le contrôle positif où on a assisté à une légère augmentation du score de l'IM. **Tab 5, 6, 7. Fig. 16, 17, 18**

Tableau 5 : Pourcentages des phases de la division cellulaire après 48

	Contrôle négatif	Mercilon	Microgynon	Contrôle positif
Prophase	84,31%	88,29%	95%	96,95%
Anaphase	3,47%	3,84%	1,73%	0,50%
Télophase	3,06%	1,60%	1,58%	0,36%

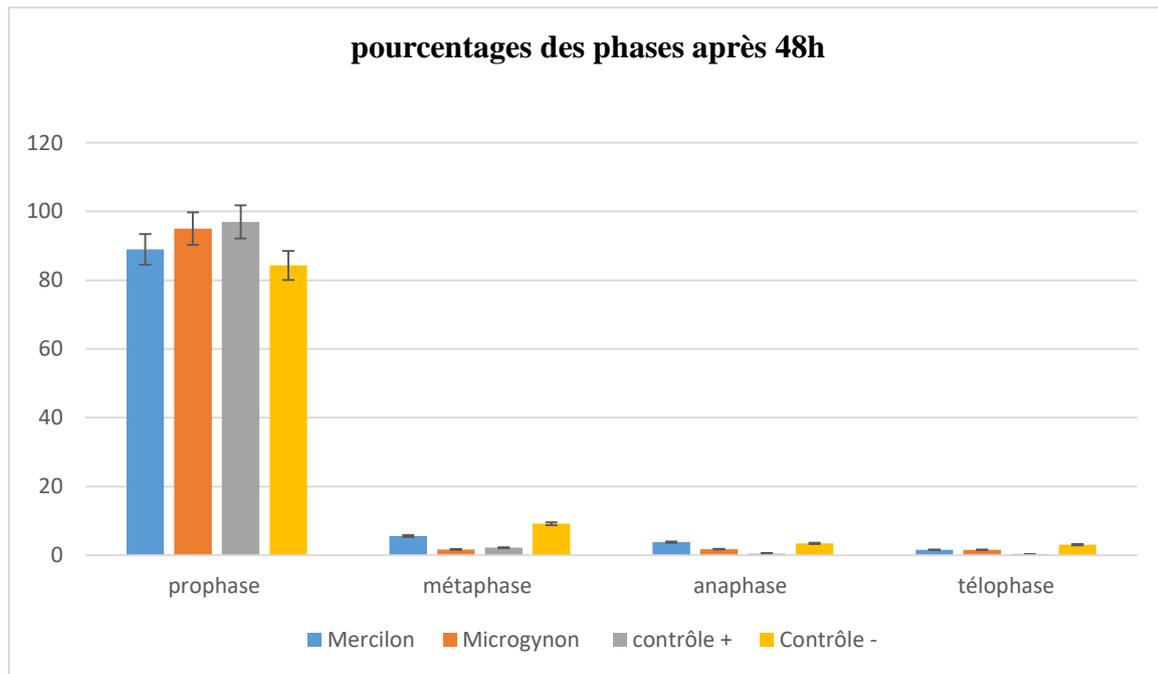


Figure 16 : Histogramme des phases de la division cellulaire après 48h

Tableau 6 : Pourcentages des phases de la division cellulaire après 72h

	Contrôle négatif	Mercilon	Microgynon	Contrôle positif
Prophase	82,46%	80,29%	85,75%	87,51%
Métaphase	5,28%	14,19%	7,43%	2,03%
Anaphase	3,99%	3,30%	3,94%	10%
Télophase	8,27%	2,20%	2,88%	0,46%

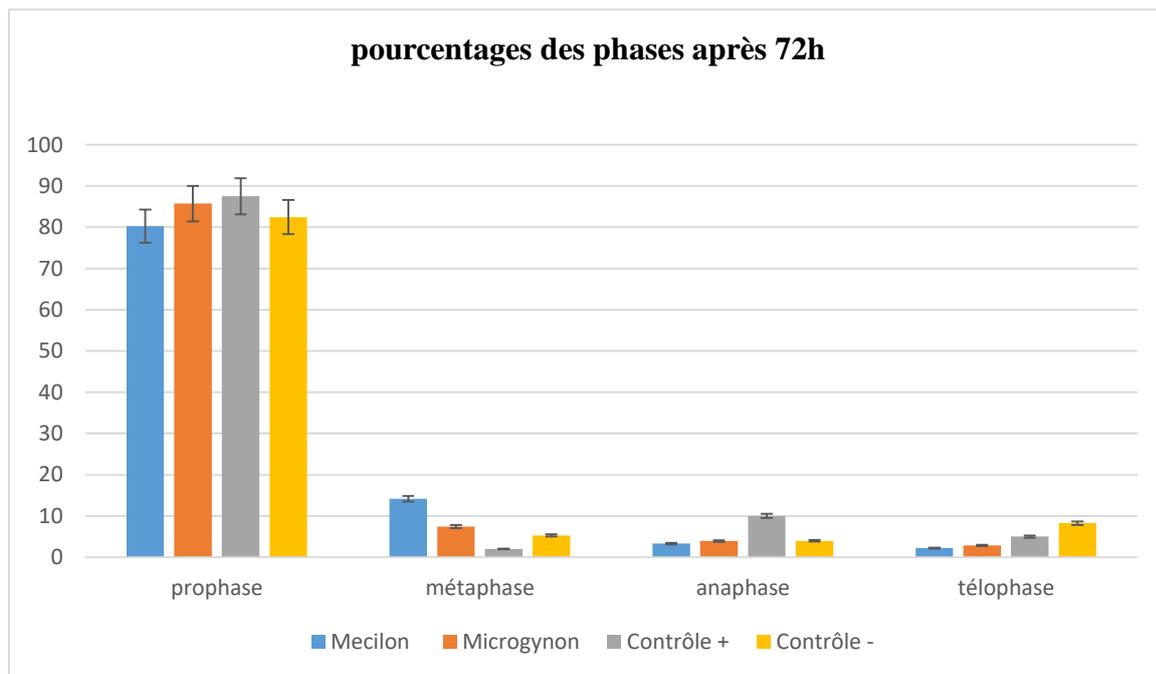


Figure 17 : Histogramme des phases de la division cellulaire après 72h

Tableau 7 : Pourcentages des phases de la division cellulaire après 96h

	Contrôle négatif	Mercilon	Microgynon	Contrôle positif
Prophase	91,65%	92,90%	93,77%	87,28%
Métaphase	5,24%	4,08%	5,41%	8,65%
Anaphase	1,33%	2,03%	1,31%	0,24%
Télophase	1,77%	0,99%	0,95%	3,83%

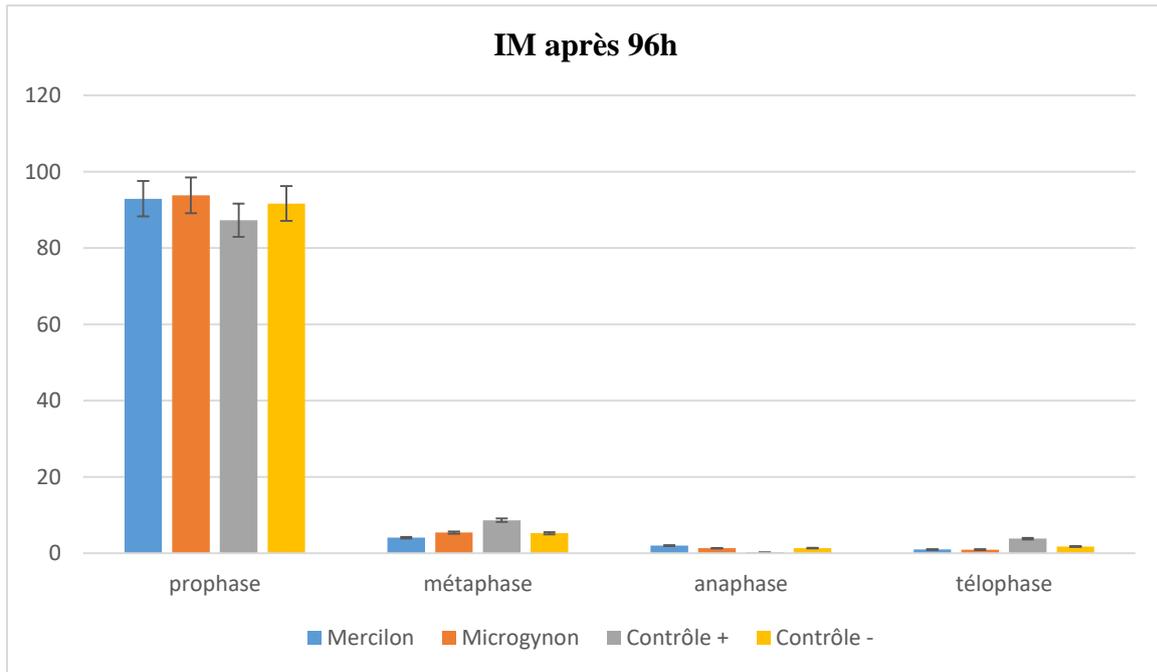


Figure 18 : Histogramme des phases de la division cellulaire après 96h

I.4 Aberrations chromosomiques

L'évaluation des anomalies chromosomiques existantes chez les cellules d'oignons se fait en considérant les différentes AC présentes dans les différentes phases du cycle cellulaire (prophase, métaphase, anaphase et télophase). L'étude des résultats de ce test nécessite une compréhension précise des anomalies retrouvées à tous les stades de la division cellulaire.

Tab. 8, 9, 10. Fig. 20, 21 et 22

Tableau 8 : Moyenne des types d'AC 48h

	Nombre des cellules	C-métaphase	Bi-nucléaire	Bridge
Contrôle négatif	5863	8.2± 4.92	9.62±1.47	3.8±3.35
Mercilon	5187	44.6±13.79	2.2±2.86	5±7.7
Microgynon	5206	11.2±7.19	1.42±1.07	17.2±4.15
Contrôle positif	5340	11.61±4.19	36.20±34.14	36.23±4.14

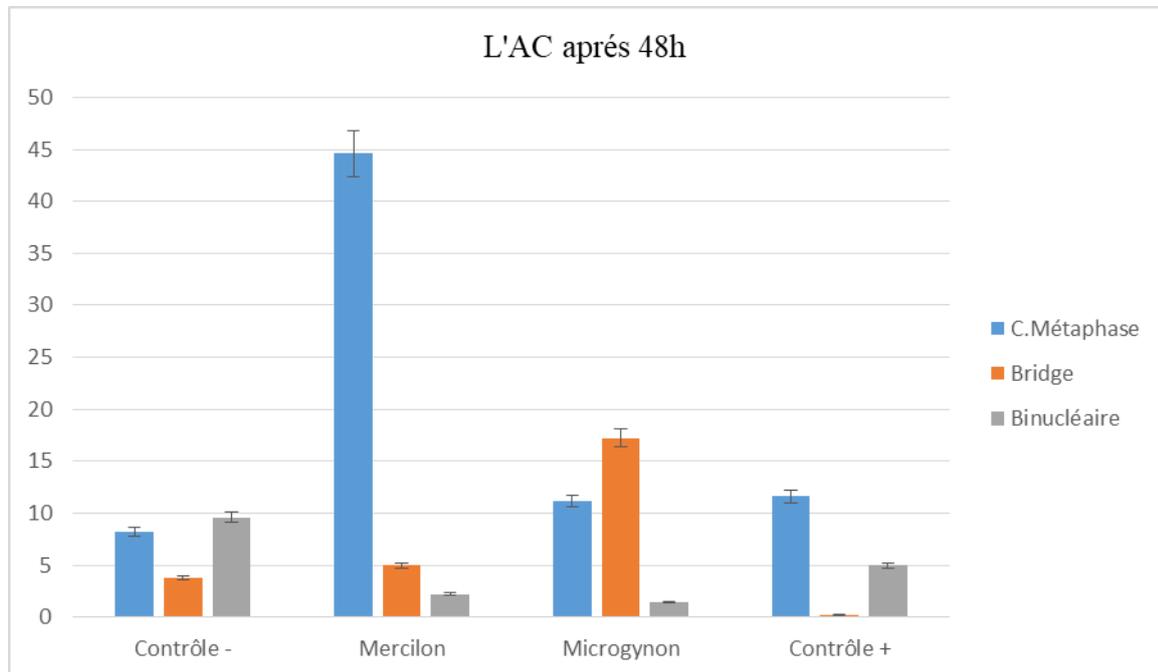


Figure 19 : Histogramme des AC après 48h

Le type d'AC le plus rencontré est la C-Métaphase avec une valeur moyenne : 44,6 ±13,79 avec le Mercilon et une valeur plus faible avec le contrôle négatif : 8,2±4,92. En deuxième

position, l'aberration Bi-nucléaire où la valeur la plus élevée est obtenue avec le contrôle positif : $36,20 \pm 34,14$ et la plus faible avec le Microgynon avec : $1,4 \pm 21,07$. Enfin, l'AC bridge (le pont chromosomique) avec comme valeur la plus élevée est avec le Microgynon : $17,2 \pm 4,15$ et la plus faible avec le contrôle positif : $0,20 \pm 0,45$.

Tableau 9 : Moyenne des types d'AC 72h

	Nombre des cellules	C-Métaphase	Bi-nucléaire	Bridge
Contrôle négatif	5265	11.2±3.27	1.4±2.07	1.6±2.19
Mercilon	5260	40,4 ±23,8	2.8±9.76	7.6±7.8
Microgynon	5242	21±8	4.6±8.5	1±0.7
Contrôle positif	5261	0.8±0.84	10.4±7.33	0±0

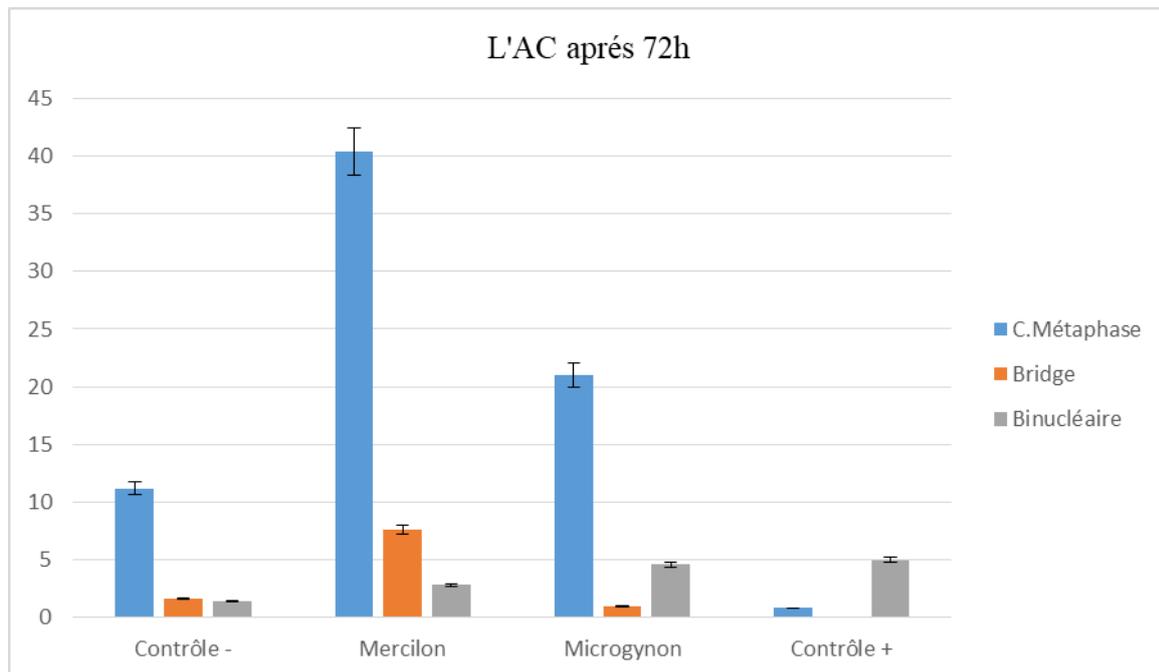


Figure 20 : Histogramme des AC après 72h

Le type d'AC le plus rencontré est la C-Métaphase avec une valeur moyenne : $40,4 \pm 23,8$ avec le Mercilon et une valeur plus faible avec le contrôle positif : $0,8 \pm 0,84$. En deuxième position, l'aberration Bi-nucléaire où la valeur la plus élevée est obtenue avec le contrôle positif : $10,4 \pm 7,33$ et la plus faible avec contrôle négatif avec : $1,4 \pm 21,07$. Enfin, l'AC bridge

(le pont chromosomique) avec comme valeur la plus élevée est avec le Mercilon : $7,6 \pm 7,8$ et la plus faible avec le contrôle positif : 0.

Tableau 10 : Moyenne des types d'AC 96h

	Nombre des cellules	C-Métaphase	Bi-nucléaire	Bridge
Contrôle négatif	5414	9.6 ± 3.15	3.2 ± 3.45	0.2 ± 0.45
Mercilon	5325	16.8 ± 7.85	15.2 ± 12.7	1.6 ± 1.34
Microgynon	5245	231 ± 1.45	1.2 ± 2.68	2.6 ± 2.7
Contrôle positif	5078	11.40 ± 14.36	6 ± 6.67	1.80 ± 4.02

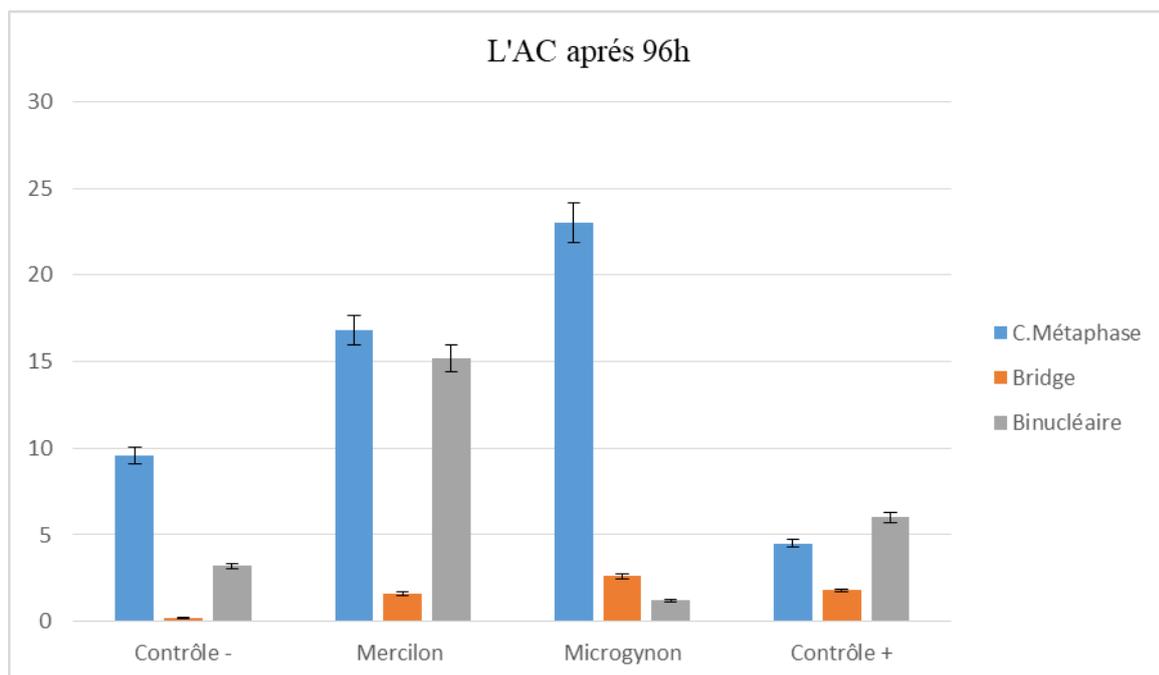


Figure 21 : Histogramme des AC après 96h

Le type d'AC le plus rencontré est la C-Métaphase avec une valeur moyenne : $23 \pm 1,45$ avec le Mercilon et une valeur plus faible avec le contrôle négatif : $9,6 \pm 3,15$. En deuxième position, l'aberration Bi-nucléaire où la valeur la plus élevée est obtenu avec le Mercilon : $15,20 \pm 12,7$ et la plus faible avec le Microgynon avec : $1,2 \pm 2,68$. Enfin, l'AC bridge (le pont

chromosomique) avec comme valeur la plus élevée est avec le Microgynon : $2,6 \pm 2,7$ et la plus faible avec le contrôle positif : $0,20 \pm 0,45$.

Les résultats de cette partie ont montré plusieurs types d'AC, tout en retenant que les aberrations les plus dominantes. (C. Métaphase, Bridge, Bi-nucléaire) **Fig. 22**

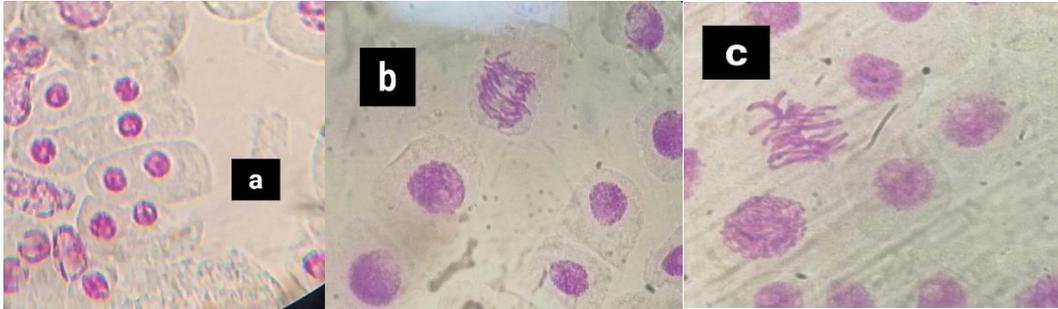


Figure 22 : Les types d'AC les plus rencontrés

(a) Bi-nucléaire (b) Bridge (c) C- Métaphase

Les AC sont caractérisés par des changements du nombre et/ou de la structure des chromosomes. Ces changements résultent de l'exposition à des produits chimiques mutagènes. Les AC sont classés dans les différents stades de la division cellulaire (prophase, métaphase, anaphase et télophase) et sont groupées en 2 catégories, Clastogène et physiologie aberration.

Clastogène : with bridge, micronoyaux etc...

Physiologie : C. métaphase bi-nucléaire etc...

Le Mercilon et le Microgynon, suite aux résultats de notre étude, peuvent avoir des effets génotoxiques. D'après les résultats de (**Kuras et al. 2006**), la présence de C-métaphase suggère un effet sur l'organisation de la chromatine, qui peut être lié à des déséquilibres protéiques responsables de la structure de la chromatine nucléaire.

Nos résultats s'alignent à ceux de (**khanna et Sharma, 2013**), qui ont montré que la présence des cellules bi-nucléaires témoigne d'un effet génotoxique résultant de l'inhibition du processus de cytokinesis.

Tabet (**2015**), a montré que la présence des ponts chromosomiques lors des translocations où l'échange de chromatides est inégal ou dû à la présence de chromosomes di-centriques ou une perturbation de la fusion des chromosomes et des chromatides. Ces ponts conduisent à des mutations chromosomiques.

Conclusion et perspectives

Conclusion

Il ne fait aucun doute que les contraceptifs féminins, en particulier les pilules, sont devenus une partie importante de la culture de la planification familiale dans notre société actuelle, notamment les contraceptifs "Mercilon" et "Microgynon". C'est dans ce contexte que notre étude s'est concentrée sur la génotoxicité de ces deux types des pilules contraceptives, en prenant en compte des études internationales précédentes sur le sujet.

Concernant l'effet cytotoxique, les résultats de ce travail ont montré en plus de l'inhibition de l'élongation racinaire, une modification marquée de l'aspect des bulbes d'oignon (pourrissement racinaire), avec des taches blanches sur les bulbes exposés au Mercilon et au Microgynon. Cependant, les bulbes des témoins négatifs n'ont montré aucune anomalie, ni dans la croissance des racines ni dans l'aspect externe des bulbes d'oignons.

Nous avons démontré également que les contraceptifs Mercilon et Microgynon présentent une génotoxicité et ceci après calcul de l'IM, où le Microgynon a donné un effet plus prononcé que le Mercilon. Même constatation après l'observation des aberrations chromosomiques où Mercilon par contre a montré des valeurs d'aberration plus élevés que le Microgynon. Ces deux produits peuvent être considéré comme de potentiel produits génotoxiques.

Comme perspectives, d'autres types des tests de génotoxicité utilisant d'autres modèles expérimentaux sont recommandés pour fournir des informations plus perspicaces et détaillées sur les mécanismes de la génotoxicité des contraceptifs en général et surtout les pilules Mercilon et Microgynon.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Bagatini MD., Vasconcelos TG., Laughinghouse HD IV., (2009). Biomonitoring hospital effluents by *Allium cepa* L test. *Bulletin of Environmental Toxicology and Contamination*, v: 82, p590-592.

Baldrick P. (2021). Genotoxicity test battery –An assessment of its utility in early drug development. *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v:503388, p868-869.

Bohrer G-K., Santos A-P D., Perszel A., Gomes E-M V., Dusman E., (2022). Cytotoxicity and mutagenicity of female contraceptives in *Allium cepa*. *Research, Society and Development*, v:11(3), p2525-3409.

Brigitte R. T., Geneviève P. B. (2020). L'histoire de la contraception s'est écrit encore. *m /s médecine / science*, v : 36 (8-9), p 687-688.

Bonciu E., Firbas P., Fontanetti S C., Wusheng G., Karaismailoglu M C., Liu D., Menicucci F., Pesnya D S., Popescu A., Romanovsky A V., Schiff S., Slusarczyk G., Cleiton P de Souza., Srivastava A., Sutan A., Papini A., (2018). An evaluation for the standardization of the *Allium cepa* test as cytotoxicity and genotoxicity assay. *Caryologia: international journal of cytology, cytosystematics and cytogenetics*, v:71(3), p191-209.

Boumaza A. (2017). Etude analytique et épidémiologique de la toxicité des pesticides utilisés dans l'Est Algérien. Thèse de doctorat, Université Frères Mentouri de Constantine. P92

Diallo D J. (2022). Pratique des méthodes modernes de contraception au centre de santé communautaire de Moribabougou dans le district sanitaire de Kati. Thèse de doctorat Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali. P59

Dick N. (2021). La contraception, ou une révolution pharmaceutique au service du développement des pays du sud par le biais de la planification familiale : cas de quatre pays d'Afrique de l'Ouest. Thèse de doctorat Université de Lorraine, France. P95

Dimassi S., Tilla M., Sanlaville D., (2017). Anomalies chromosomique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, v :30(5-6), p249-270.

Cresencio C., Cabuga Jr., Julene Joy Z., Abelada., Rene Rose Q. Apostado., Brent Joy H., Hernando, John Erick C., Lador., Owen Lloyd P., Obenza., Christian James R., Presilda.,

El Fels L. (2014). Suivi physico-chimique, Microbiologique et Ecotoxicologique du compostage de boues de step Mélanges a des déchets de palmier : validation de nouveaux indices de maturité. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse. P217.

El-Shahaby AO., Abdel Migid HM., Soliman MI., Mashaly IA., (2003). Genotoxicity screening of industrial wastewater using the *Allium cepa* chromosome aberration assay. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, v: 6(1), p 23-28.

Firbas P., Amon T. (2013). *Allium* chromosome aberration test for evaluation effect of cleaning municipal water with Constructed Wetland (CW) in Sveti Tomaž, Slovenia. *Journal of Bioremediation and Biodegradation*, v: 4(4), p 189.

Honelyn C., Havana., (2017). *Allium cepa* test: An evaluation of genotoxicity. *Proceedings of the international Academy of ecology and environmental sciences*, v:7(1), p 12-19.

Hassoun D. (2018). Méthodes de contraception naturelle et méthodes barrières. RPC contraception CNGOF. Natural Family Planning methods and Barrier: CNGOF contraception Guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie*, v :46, p873-882.

Kuras M., Mowakowsha J., Sliwinska E., Pilarski., IaszR., Tykaskat., Zobel A., Gulwicz K., (2006). Change in chromosome structure, mitotic activity and nuclear DNA content from cells of *Allium* Test induced by bark water extract of in *Uncariatonentosa* (willd.) DC. *Journal of Ethnopharmacology* .107: 211 – 221.

Leonardi S., Poma A., Colafarina S., D'Aloisio F., Scatigna M., Zarivi O., Mastrantonio R., Tobia L., Fabiani L., (2020). Early genotoxic damage through micronucleus test in exfoliated buccal cells and occupational dust exposure in construction workers: a cross-sectional study in L'Aquila, Italy. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v :203, p1-6.

Leonard A. (1990). Les Mutagène de l'environnement et leurs effets biologique, *Masson, paris* pp :306.

Lemiere S. (2004). Intérêt du test des comètes pour l'évaluation de la génotoxicité environnementale. Thèse de doctorat Université de Metz–UFR Sci. F. A., France. P130

Pauline M. (2017). Méthodes de contraception naturelles : pour quelles raisons certaines femmes les choisissent, quelles sont leurs représentations de la contraception, quelle place pour le médecin généraliste ? (Thèse de doctorat) Université Paris Descartes, France.61

Pradeep B., Prashanth S., Priyanka M., Sonal G., Urvashi V., (2018). Microbial Mutagenicity Assay: Ames Test. *Bio-Protocol*, v: 8(6), e2763.

Salamone J.D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res*,V: (2)P 117-33

Sharmistha Ch., Taruneet K., Sapna J., Chandresh S., Shailendra A., (2021). Genotoxicity in connection to infertility and cancer. *Chemico-Biological Interactions*,345

Sharma S., Pal Vig A. (2012). Antigenotoxic effects of Indian Mustard Brassica juncea (L.) Czern aqueous Seeds extract against mercury (Hg) induced genotoxicity. *Scientific Research and Essays*, v: 7(13), p 1385-1392.

Sharma S., Pal Vig A. (2013). *Allium Cepa* Root Chromosomal Aberration Assay: A Review. *Indian j. Pharm. Biol. Res*, v:1(3),2320-9267.

Singh N P., Danner D B., Tice R., Pearson J D., Brant L J, Morrell C H., Schneider E L., (1991). Basal DNA damage in individual human lymphocytes with age, *Mutat Res*, v:256(1) p,1-6.

Tabet M. (2015). Etude physico-chimique et microbiologique des eaux usées et évaluation du traitement d'épuration. Thèse de doctorat Université 08 Mai 1945-Guelma. P118

Tarantini A. (2009). Modulation de la Genotoxicite Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) en Melanges. Thèse de doctorat Ecole doctorale Ingénierie pour la santé, la Cognition et l'environnement. P168

Urvashi V., Gupta S., Mathur P., Suravajhala P., Bhatnagar P., (2018). Microbial Mutagenicity Assay: Ames Test.*bio-protocol*, v:8(6),2763.

Sites web

[1] La contraception, qu'est-ce que c'est ? (2021).

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.filsantejeunes.com/qu-est-ce-que-c-est-5924&ved=2ahUKEwim46fflKz_AhVVTaQEhcOxClk4ChAWegQIDhAB&usg=AOvVaw0idITrwO-JcMJmQweH4chK .(Consulté le : 21.05.2023).

[2] Albe-ly S. (2021). Injection contraceptive : avantages et inconvénients.

<https://www.zavamed.com/fr/injection-contraceptive.html> .(Consulté le : 18.05.2023).

- [3] Maruani G. (2021). Patch Contraceptif : comment fonctionne cette contraception ?
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.passeportsante.net/sexualite-g159/Fiche.aspx%3Fdoc%3Dpatch-contraceptif-contraception&ved=2ahUKEwiloOWOvf_AhWI7aQKHATIAAsMQFnoECCMQAQ&usg=AOvVaw2bTMrcCFfoYHzD1GXJFHWe.
(Consulté le : 23.04.2023).
- [4] Trojanowski T. (2019). Patch contraceptif : efficacité et mode d'action.
<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2537880-patch-contraceptif-efficacite-mode-d-action-fonctionnement-marque-prix/>. (Consulté le : 23.08.2023).
- [5] Caprais J. (2017). Comment fonctionne le dispositif intra-utérin (DIU).
<https://relations.toutcomment.com/article/comment-fonctionne-le-dispositif-intra-uterin-diu-2120.html>. (Consulté le :18.05.2023).
- [6] Amat L., Bulach A., Leclercq M., Mesrine S., Scheffler F D S., & Scheffler M., (2018). Bénéfices non contraceptifs des contraceptions. RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.013>.(Consulté le :13.04.2023).
- [7] Robin B, Letombe B, Rousst-Jablonski CH, Nisand I., (2017) Faut-il vraiment avoir peur de la pilule contraceptive ? <https://syngof.fr/wp-content/uploads/2017/09/piluleCNGOF.pdf>.
(Consulté le 24.04.2023).
- [8] Amsellem G. (2019). Journal des femmes Santé-Actualités et magazine santé.
<https://sante.journaldesfemmes.fr/>. (Consulté le : 05.05.2023).
- [9] Giorgetta G. (2021). Journal des femmes Santé-Actualités et magazine santé.
<https://sante.journaldesfemmes.fr/>.(Consulté le : 09.05.2023).
- [10] Dhimoléa M. (2021). ZAVA.
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.zavamed.com/fr/Mercilon-pilule-contraceptive.html&ved=2ahUKEwjPtvaLg4T_AhXJUKQEHSiZARoQFnoECDAQAQ&usg=AOvVaw1uEA0pkJZMrcLS2a1S7trs. (Consulté le : 28.04.2023).

[11] Donald S. (2023). Mercilon-Pilule contraceptive combinée- euroClinix.
<https://www.euroclinix.net/fr/contraception/pilule-combinee/Mercilon>. (Consulté le :
03.05.2023).

[12] Verhoog A. (2023). Un traitement avec Microgynon 30-Ordonnance par
Dokteronline.<https://www.dokteronline.com/fr/produit/Microgynon-30/>
(Consulté le :29.04.2023).

[13] Fallet E. (2014). Les dommages à l'ADN et leur réparation. <https://planet-vie.ens.fr>.
(Consulté le : 04.04.2023).

