

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 de 8mai 1945 Guelma

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

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

Spécialité / Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Département : Biologie

Thème :

**Évaluation de l'activité génotoxique de deux médicaments
« Doliprane et novoformine »**

Présenté par :

- Alia Maroua
- Tobba Amira

Devant les jurys composé de :

Président	Mme. Khallef Messaouda	M.C.A.	Université de Guelma
Examineur	Mme. Braik Asma	M.C.B.	Université de Guelma
Encadreur	Mr. Benouareth Djamel Eddine	Pr.	Université de Guelma

juin 2023



Remerciements

Au terme de ce travail nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donné la patience, le courage et la force pour mener à bien ce modeste travail.

*Nous adressons particulièrement nos sincères et chaleureux remerciements à notre encadreur **Pr. BENOUARETH Djamel Eddine** pour sa confiance, ses encouragements ces conseils et pour être toujours présent tout au long de la réalisation de ce travail, nous*

Le remercions pour sa patience, son soutien et sa gentillesse, c'est vraiment un honneur de travailler avec vous,

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

*Nous exprimons nos sincères remerciements à **Mme KHALLEF Messaouda** pour nous avoir aidé à réaliser le test et le protocole expérimentale, pour son soutien et enfin pour avoir accepté de présider le jury. Vos critiques et vos orientations nous seront très utiles,*

*Nos chaleureux remerciements s'adresse également à **Mme BRAIK Asma** pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail. Votre présence va certainement valoriser la présente étude.*

*Nos remerciements vont aussi à toutes les techniciennes des laboratoires spécialement **Houda** la technicienne du laboratoire « 10 » pour sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de la période du travail.*

Nos remerciements vont enfin à tous les enseignants de la faculté qui nous ont enseigné et à toute personne qui a contribué de près ou loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace



Avec tout l'amour, l'appréciation et le respect, même si c'est incomparable avec tout ce qu'ils ont fait, et sans eux, ce travail n'aurait jamais été fait sans mon grenade plaisir que je dédie ce travail :

À l'homme : Meharek

Au plus cher et au plus gentil, à la grâce de Dieu, à mon père, sans qui je ne serai jamais arrivé ici. Tous les remerciements ne lui suffisent pas.

À la femme : Fatima a-Zohra

À celle qui a veillé pendant notre maladie et a travaillé dur pour que nous ne nous lassions pas à celle qui s'est sacrifiée pour que nous ne sacrifions pas à nos phares, ma chère mère, tu es la plus grande raison d'accomplir ce travail

À mes chères frère et sœur : Bouchra et Amir

La raison de mon bonheur, mon soutien en cas de besoin, sans votre aide je n'aurais jamais été capable de compléter ce travail.

À mes chères bonheurs sur quatre pattes à les engager de la terre à tous mes chats et ma tortue.

À toute ma famille de proche au loin

À tous mes amis et celle que j'aime :

Marcoua, Yousra, Amale, Anfale, Mayssa, Imane

À tous mes professeurs mais maître et maîtresse dès le primaire jusqu'à l'instant.

À la fin à tous que j'aime et à tous qui m'aiment

Amira



Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

À mes chères sœurs Houda, Takoua, Imane, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

À mes chers frères, Ishak, Khayer Eddine, Oussama, pour leur appui et leur encouragement,

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Maroua.

Résumé

Les médicaments jouent un rôle crucial en permettant de jouir d'un bon état de santé ou de se maintenir en bonne santé. Les tests de génotoxicité sont des méthodes qui permettent de détecter et d'évaluer le degré d'altérations du système soumis à des agents causant des dommages et aussi de décrire les effets de ces dommages les bulbes ont été incubé pendant 24, 48,72 et 96 heures dans des solutions contenant deux médicaments (doliprane 1000 mg et novoformine 850 mg). Les résultats ont montré une inhibition de la croissance des racines et au niveau cellulaire la présence de multiples aberrations chromosomiques et des IM faible on comparait avec le contrôle (-).

Mots clés : Allium cepa, génotoxicité, doliprane, novoformine, Aberrations chromosomiques.

Summary

Medicaments play a crucial role in achieving good health or maintaining it, Genotoxicity tests are methods that allow to detect and evaluate the degree of alterations of the system and to describe the effects of this damage. The bulbs were incubated for 24, 48.72 and 96 hours in solutions containing two drugs (doliprane 1000 mg and novoformin 850 mg). The results showed an inhibition of root growth and at the cellular level the presence of multiple chromosomal aberrations. And a low MI .

Key words : Allium cepa, genotoxicity, doliprane, novoformin, chromosomal aberrations.

ملخص

تلعب الأدوية دورًا حاسمًا في تحقيق صحة جيدة أو الحفاظ عليها، ولكن من الضروري أن يكون استخدامها عقلانيًا. اختبارات السمية الجينية هي طرق تسمح باكتشاف وتقييم درجة التغيرات والضرر في النظام وكذلك لوصف آثار هذا الضرر. حضرت البصيلات لمدة 24 و48.72 و96 ساعة في محاليل تحتوي على عقارين (دولبيران 1000 مجم ونوفو فورمين 850 مجم). أظهرت النتائج تثبيط نمو الجذر وعلى المستوى الخلوي وجود انحرافات صبغية متعددة مع انخفاض معدل الانقسام الخلوي مقارنة مع الشاهد.

الكلمات المفتاحية: اليوم سيبا، السمية الجينية، دولبيران، نوفو فورمين، الانحرافات الصبغية.

Liste des Figures

Figure	Titre	page
Figure 1	Doliprane Tabs 1000 mg Comprimé	01
Figure 2	Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique	05
Figure3	Métabolisme du paracétamol à dose suprathérapeutique	05
Figure 4	Présentation de la Novoformine 850 Mg	07
Figure 5	Mécanisme d'action de la metformine	09
Figure 6	Technique du test d'Ames	12
Figure 7	Technique du test de micronoyaux	13
Figure 8	Observation des comètes avec un témoin négatif	14
Figure 9	Différents types d'aberrations chromosomiques	15
Figure 10	L'échange de chromatides sœurs	16
Figure 11	La germination des bulbes d'oignon dans l'eau de robinet pour 48 h	19
Figure 12	Mesure de l'élongation racinaire	20
Figure 13	Les principales étapes pour l'observation microscopique	22
Figure 14	Histogramme des moyennes d'élongation des racines après 4 jours d'exposition	28
Figure 15	Histogramme des IM des cellules après 4 jours d'exposition	31
Figure 16	Histogramme des pourcentages des divisions cellulaires	32
Figure 17	Les différentes phases de la mitose (A : prophase, B : métaphase, C : anaphase, D : télophase)	33
Figure 18	Moyennes des aberrations après 24, 48,72et 96 h.	36
Figure 19	Type des aberrations les plus observée pendant 24 h, 48 h, 72 h et 96 h	37
Figure 20	Calque aberrations observé (A : C-Métaphase ; B : Bi-nucléaire ; C : avec pont ; D : polyploïdie).	38
Figure 21	les racines des bulbes après 96 h (doliprane, novoformine et contrôle (+) respectivement)	Anx 3
Figure 22	d'autres aberrations induites par les produits	Anx 3

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Composition et forme de doliprane 1000 mg	03
Tableau 2	Composition et dosage de défèrent forme de la Novoformine	08
Tableau 3	Fréquence des effets indésirable de la Novoformine	10
Tableau 4	Classification de l'allium cepa	18
Tableau 5	Résultats d'élongation racinaire des bulbes après 24 h	24
Tableau 6	Résultats d'élongation racinaire des bulbes après 48 h	25
Tableau 7	Résultats d'élongation racinaire des bulbes après 72 h	26
Tableau 8	Résultats d'élongation racinaire des bubes après 96	27
Tableau 9	IM et pourcentages des échenillions après 24 h	30
Tableau 10	IM et pourcentages des échantillons après 48 h	30
Tableau 11	IM et pourcentages des échantillons après 72 h	30
Tableau 12	IM et pourcentages des échenillions après 96 h	31
Tableau 13	Moyennes des aberrations après 24 h	34
Tableau 14	Moyennes des aberrations après 48 h	34
Tableau 15	Moyennes des aberrations après 72 h	35
Tableau 16	Moyennes aberrations après 96 h	35
Tableau 17	Type des aberrations les plus observée	37
Tableau 18	le poids et la moyenne des utilisé dans le test allium cepa	Annexe 1
Tableau 19	poids des comprimées et quantité d'eau utilisé	Annexe 1
Tableau 20	L'élongation des racines pendant 24/48/72/96 hours	Annexe 1

Liste des Abréviations

Abréviation	
MG	Milli gramme
ADN	Acide désoxyribonucléique
His	Histidine
MN	Micro noyau
MNC	Micro nucléole
SGCE	Single Cell Gel Electrophoresis (gèle électrophorèse d'une cellule singulière)
SCE	sister chromatide exchange (échange entre chromatide sœurs)
ACs	aberrations chromosomiques
A. cepa	Allium. cepa
HCl	Acide chlorhydrique (à l'état normal)
IM	Indice mitotique

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

IntroductionI

Partie bibliographique

Chapitre I : Introduction sur les médicaments

1- Généralités sur doliprane 1000 mg	01
2- Définition	01
3- Voies d'administration et composition	02
3-1-Voies d'administration	02
3-1-1 Voies orales	02
3-1-2 Doliprane voies rectale	02
3-2- Composition	02
4- Caractéristiques du doliprane 1000 mg	04
4-1- Principe actif	04
4-2- Originalité	04
4-3- Indications.....	04
4-4- Posologie.....	04
5-Métabolisme du paracétamol.....	04
5-1- A dose thérapeutique	04
5-2- A dose supra thérapeutique	05
6- Mécanismes de toxicité et facteurs de risque	06
7- Les effets indésirables	06
7-1- Symptômes	07
8- Généralités sur novoformine 850mg	07

9- Définition	08
10- Formes d'administration et composition	08
10-1- Forme	08
11- Mécanisme d'action.....	09
12- Effets indésirables	10

Chapitre II : La génotoxicité

1- Généralités	11
2- Définition.....	11
3- Les agents génotoxiques	11
4- Génotoxicité des produits pharmaceutiques	12
5- Tests de la génotoxicité	12
5-1- Test Ames	12
5-2- Test de micronoyau	13
5-3- Test des comètes	13
5-4- Détection d'aberration chromosomique	14
5-5-Test de l'échange entre chromatides sœurs.....	15
5-6-Test Allium cepa	16
5-6-1- Indice mitotique	16
5-6-2- aberration chromosomique (ACs)	17

Matériel et méthodes

1- Matériel	18
1-1- Matériel biologique	18
1-2- Classification de la plante	18
1-3- Matériel de laboratoire	18
1-4- Les Solutions	18
1-5- Les produits chimiques	19
2 - Méthodes	19

2-1- Germination des bulbes d'Allium cepa	19
2-2- Elongation racinaire	20
2-3- Fixation d'extrémités racinaires	20
3- Préparation des lames pour l'observation microscopique	20
3-1- L'hydrolyse des racines.....	20
3-2- Coloration des racines par le réactif de feulgen	21
3-3- Préparation des lames	21
3-4- L'observation microscopique	21

Résultats et discussion

1- Longueur des racines	23
1-1- L'élongation racinaire après 24 h.....	23
1-2- L'élongation racinaire après 48 h.....	24
1-3- L'élongation racinaire après 72 h.....	25
1-4- L'élongation racinaire après 96 h.....	26
2- L'observation microscopique	29
2-1- L'indice Mitotique.....	29
2-2- Aberrations chromosomiques.....	33

Discussion	39
-------------------------	----

Conclusion et prospectives	41
---	----

Références bibliographiques

Annexes



Introduction

Introduction

Les maladies peuvent être décelées à partir de signes très variés, touchant une ou plusieurs parties du corps : ce sont les symptômes de la maladie. Certains symptômes sont bien visibles (toux, boutons, gonflement, ...), d'autres peuvent se manifester par une douleur ou une gêne ressentie par le malade (fatigue, chaleur, frissons, mal de tête ou de ventre, ...). Il est important d'être attentif à l'apparition de ces symptômes afin de pouvoir réagir le plus tôt possible face à une maladie. **(Leem, 2021)**

Les médicaments peuvent jouer un rôle crucial en permettant de jouir d'un bon état de santé ou de se maintenir en bonne santé, mais il est essentiel que leur usage soit rationnel. Si un patient a besoin d'un traitement, il doit avoir accès au bon médicament, à la bonne posologie et pendant une durée appropriée **(Mintzes et al., 2009)**

La Novoformine 850 mg est un médicament fréquemment utilisé par les patients atteints le diabète type I pour équilibrer la glycémie dans le corps.

Galéga officinalis est une plante déjà utilisée en Egypte antique et en Europe médiévale pour le traitement du diabète. Son principe actif, la galéguine, un dérivé guanidique, est la base des premiers agents antipaludéens. Cette plante permet de produire un second dérivé guanidique dans les années 1950, la phenformine, qui fut retirée du marché en 1977 en raison de l'incidence élevée d'acidose lactique. La metformine, seule biguanide actuellement disponible sur le marché est, en l'absence de contre-indications, le traitement oral de choix du diabète de type 2. Elle devrait être instaurée avec les mesures hygiéno-diététiques au moment du diagnostic selon le consensus de 2006 de l'American Diabète Association et de l'European Association for the Study of Diabetes, mis à jour en 2009. **(El Khoury et Décosterd.2013)**

Quant au Doliprane 1000 mg, c'est l'un des médicaments les plus consommés en raison de son efficacité contre de nombreux symptômes, dont les plus connues sont la fièvre, les maux de tête et les douleurs articulaires.

Harmon Northrop Morse synthétisa dès 1878 une substance baptisée acétylaminophénol¹⁴, sans toutefois lui attribuer une quelconque propriété médicale. C'est cinquante ans plus tard qu'elle fut commercialisée comme médicament sous le nom de paracétamol. À cette époque, d'autres produits sont utilisés comme remède contre la douleur et la fièvre. Le nom « paracétamol » vient de la contraction de para-

Introduction

acétyl-amino-phénol. Acétaminophène quant à lui provient de N-acétyl-para-aminophénol. Il est appelé acétaminophène dans les pays utilisant la dénomination USAN.(Gormley.1996)

Bien que leur capacité thérapeutique prouvée, il représente néanmoins un danger pouvant entraîner des complications plus graves.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'étendue de ses effets négatifs de ces deux médicaments sur l'homme à travers la recherche des effets toxique, à partir du test l'allium cepa.

Notre travail se compose de deux parties :

Une partie bibliographique de deux chapitres :

Chapitre I, qui traite les concepts initiaux et des généralités sur les médicaments novoformine 850 mg et doliprane 1000 mg et leur propriété, avec la montions de leur classification, composition, utilisation, dosage, sur dosage, et leurs effets secondaires indésirables.

Chapitre II, qui contient des informations sur les tests de la génotoxicité en général, avec la description du test l'allium cepa et les déférents critères associés à ce test comme l'indice mitotique et les aberrations chromosomiques.

Une partie expérimentale, qui s'articule autour les différentes démarches expérimentales du test d'allium cepa, suivie par les résultats obtenus et leur discussion pour finir avec une conclusion.



Partie Bibliographique



Chapitre I :
Généralités sur les médicaments

1- Généralités sur doliprane 1000 mg

Le Doliprane est le nom commercial du paracétamol. Cette molécule a été inventée en 1878 par le chimiste américain Harmon Northrop Morse, Le Doliprane est sans doute l'anti-douleur et l'anti-fièvre le plus vendu aujourd'hui, en raison de sa large prescription par les médecins et surtout l'auto-médication par ce médicament. Des recherches ont affirmé que cette molécule est toxique, voire dangereuse pour les reins. Dans les années 1950, cette molécule a fait sa réapparition, confirmant ses bienfaits et son impact négatif sur les reins, en raison de sa mauvaise tolérance pour les reins. (Meredith et Gouldin, 1980).Fig. 1



Figure 1 : Doliprane Tabs 1000 mg Comprimé (photo du groupe)

2- Définition

C'est un médicament utilisé comme antalgique et antipyrétique. Il contient du paracétamol, utilisé pour faire baisser la fièvre, ou pour soulager les douleurs comme les maux de tête, les douleurs dentaires, les règles douloureuses ou encore à l'occasion d'un état grippal. Il peut également être prescrit pour traiter les douleurs liées à l'arthrose la concentration 1000 mg est prescrite pour l'adulte et l'enfant pesant plus de 50 kg chaque comprimé de doliprane contient 1000 mg de paracétamol. Les excipients sont composés de povidone, d'amidon pré gélatinisé, de carboxyméthyl amidon sodique (type a), de talc et de stéarate de magnésium. [1]

3- Voies d'administration et composition**3-1-Voies d'administration****3-1-1- Voies orales**

Comprimé : Boîte de 8, sous plaquette.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette.

Comprimé effervescent sécable : Tube de 8.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous film thermosoudé.

Gélule : Boîte de 8, sous plaquette.

Poudre pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 8.

Sirop pour enfants : flacon de 125 ml.

3-1-2- Doliprane forme rectale

Suppositoires adulte : Boîte de 8, sous film thermosoudé. (Serono, 2022)

3-2- Composition Tab. 1

Tableau 1 : Composition et forme de doliprane 1000 mg

	Par produit	Excipients
Comprimé : Paracétamol	1000 mg	povidone, amidon pré gélatinisé, carboxyméthyl amidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.
Comprimé effervescent sécable : Paracétamol	1000 mg	acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, leucine, arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine). <i>Excipient à effet notoire : sodium (409 mg/cp).</i>
Gélule : Paracétamol	1000 mg	povidone, amidon pré gélatinisé, carboxyméthyl amidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000. Enveloppe : gélatine, azorubine (E122), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172). <i>Excipient à effet notoire : azorubine (E122) (0,135 mg/gélule).</i>
Poudre pour solution buvable : Paracétamol	1000 mg	benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), saccharose. <i>Excipients à effet notoire : benzoate de sodium (11,8 mg/sachet-dose), saccharose (2,70 g/sachet-dose) (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).</i>
Sirop pour suspension buvable	2,4%	Sorbitol, glycérol, benzoate de sodium et potassium.
Suppositoire	100, 150 ,200 et 300 mg.	glycérides hémi synthétiques solides

4- Caractéristiques du doliprane 1000 mg

4-1- Principe actif :

Paracétamol

4-2- Originalité

Il s'agit d'une forme sèche dosée à 1000 mg de paracétamol.

4-3- Indications

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

4-4- Posologie

Cette présentation est réservée à l'adulte (à partir de 15 ans). La posologie unitaire usuelle est de un comprimé de 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. ^[2]

5-Métabolisme du paracétamol

5-1- A dose thérapeutique

Le point essentiel est que le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée (< 3 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (surtout l'isoforme CYP-2E1, accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinoneimine (NAPQI). Celui-ci, produit en quantité infime à dose thérapeutique, est cependant conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine. (Seirafi et al, 2007) Fig. 2

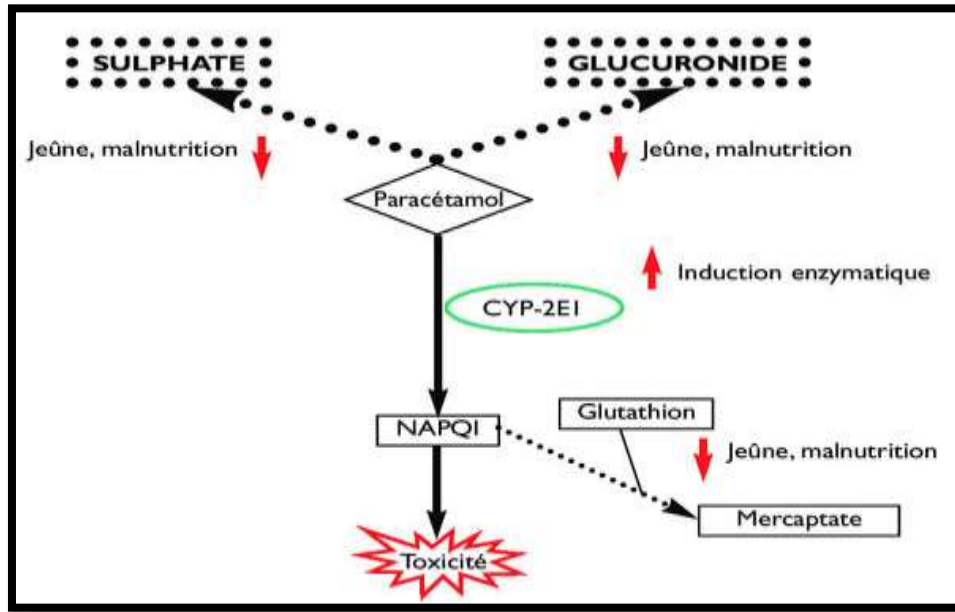


Figure 2 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (Seirafi et al, 2007)

5-2- A dose supra thérapeutique

Il se produit une saturation des voies de glucuronidation et de sulfation, de telle sorte qu’une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centrolobulaire (nécrose de zone 3 du lobule hépatique). (Seirafi et al, 2007) Fig. 3

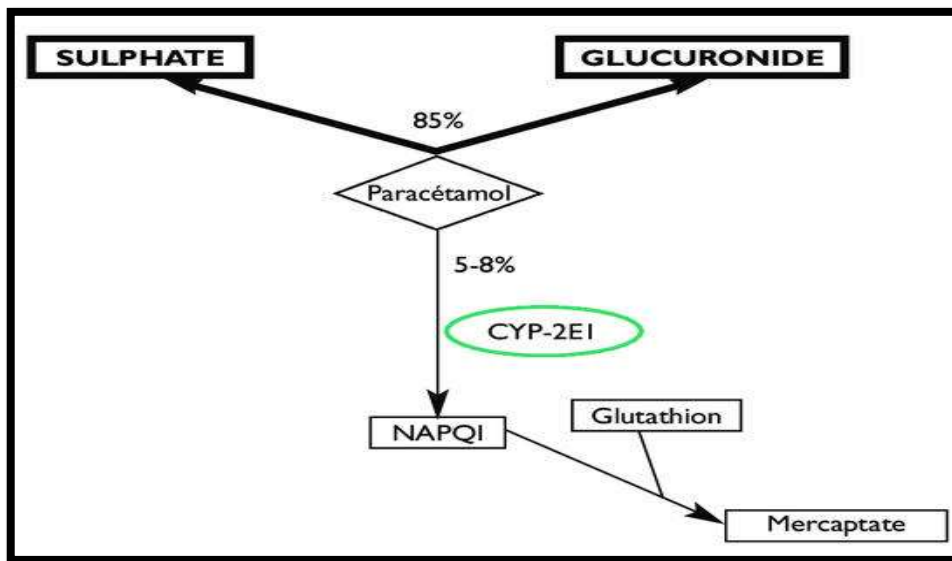


Figure 3 : Métabolisme du paracétamol à dose suprathérapeutique

6- Mécanismes de toxicité et facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque, isolés ou combinés, affectent la susceptibilité individuelle au paracétamol et le risque d'hépatotoxique. Le prescripteur doit les rechercher avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée, ainsi que devant une élévation inexplicquée des transaminases chez les consommateurs de paracétamol.

Le jeûne, la malnutrition

Consommation d'alcool : chronique ou aiguë

Consommation régulière de paracétamol

Prise de préparations combinées

Interactions avec les médicaments

Hépatopathies chroniques

Variabilités interindividuelles et interethniques. (Seirafi et al, 2007)

7- Les effets indésirables

Comme tous les produits chimiques, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde. Rarement, une réaction allergique peut survenir :

Boutons et/ou des rougeurs sur la peau.

Urticaire.

Brusque gonflement du visage et du cou pouvant entrainer une difficulté à respirer (œdème de Quincke).

Malaise brutal avec baisse importante de la pression artérielle (choc anaphylactique).

Exceptionnellement, ce médicament peut diminuer le nombre de certaines cellules du sang : globules blancs (leucopénie, neutropénie), plaquettes (thrombopénie) pouvant se manifester par des saignements du nez ou des gencives.

Dans ces cas il faut immédiatement arrêter de prendre ce médicament et consulter

Rapidement un médecin. Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, Chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique. [3]

7-1- Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie. [3]

8- Généralités sur novoformine 850 mg

La metformine est utilisée pour traiter le diabète de type 2 (aussi appelé « diabète non insulino-dépendant ») lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls n'ont pas suffi à contrôler le taux de glucose sanguin. Il est particulièrement utilisé chez les patients en surpoids. (Sarl, 2018) Fig. 4



Figure 4 : Présentation de la Novoformine 850 Mg (photo du groupe)

9- Définition

C'est un médicament utilisé pour traiter le diabète. Il appartient à la classe des Médicaments appelés les biguanides. Il est prescrit en cas d'une insuffisance de Production de l'insuline dans le corps. Ce médicament aide à faire baisser le taux de glucose sanguin jusqu'à un niveau aussi normal que possible. Chez l'adulte en surpoids, la prise à long terme permet également d'aider à limiter les risques de complications associées au diabète. Il est associé à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids. Les patients adultes et les enfants de 10 ans et plus peuvent prendre ce médicament seul ou avec d'autres médicaments contre le diabète (des médicaments à avaler ou de l'insuline).^[4]

10- Formes d'administration et composition

10-1- Forme

Comprimé pelliculé à 500 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 850 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 1000 mg (ovale, biconvexe, avec une barre de cassure sur les deux faces, l'une étant gravée « 1000 » ; blanc). (Serono, 2022)

Il est composé principalement de Metformine chlorhydrate, avec comme exception :

Povidone K 30, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose ; macrogol 400 et macrogol 8000 (cp à 1000 mg). (Serono, 2022). **Tab. 2**

Tableau 2 : Composition et dosage de différentes formes de la Novoformine

(Serono, 2022)

Composition	par comprimé
Metformine chlorhydrate	500 mg
Metformine chlorhydrate	850 mg
Metformine chlorhydrate	1000 mg
(soit en metformine : 390 mg/cp à 500 mg ; 662,9 mg/cp à 850 mg ; 780 mg/cp à 1000 mg)	

11- Mécanisme d'action

La metformine diminue la résistance à l'insuline et n'induit pas d'hypoglycémies. Elle augmente l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (foie et muscle squelettique). La metformine diminue la production hépatique de glucose. En effet, contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, les biguanides n'ont aucune action insulinosécrétrice, ce qui fait que cette molécule agit indépendamment de l'insuline.

In vivo, la metformine agit essentiellement au niveau du foie et du tissu musculaire squelettique en augmentant l'insulinosensibilité de ces organes.

Le mécanisme d'action de la metformine est resté mal connu jusqu'ici. En effet, l'hypothèse principale était qu'elle activait l'AMP-activated protéine kinase (AMPK). Cependant, une équipe de chercheurs de l'Université de Yale a récemment mis en évidence le mécanisme d'action de cette ancienne molécule. La metformine inhibe l'isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la conversion de glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), avec en conséquence une réduction de la conversion de lactate en pyruvate. Ainsi, l'utilisation du glycérol et du lactate comme substrats pour la néoglucogénèse diminue et la concentration de glycérol et lactate augmente dans le plasma. (Anduloviciu, Jornayvaz. 2015) Fig. 5

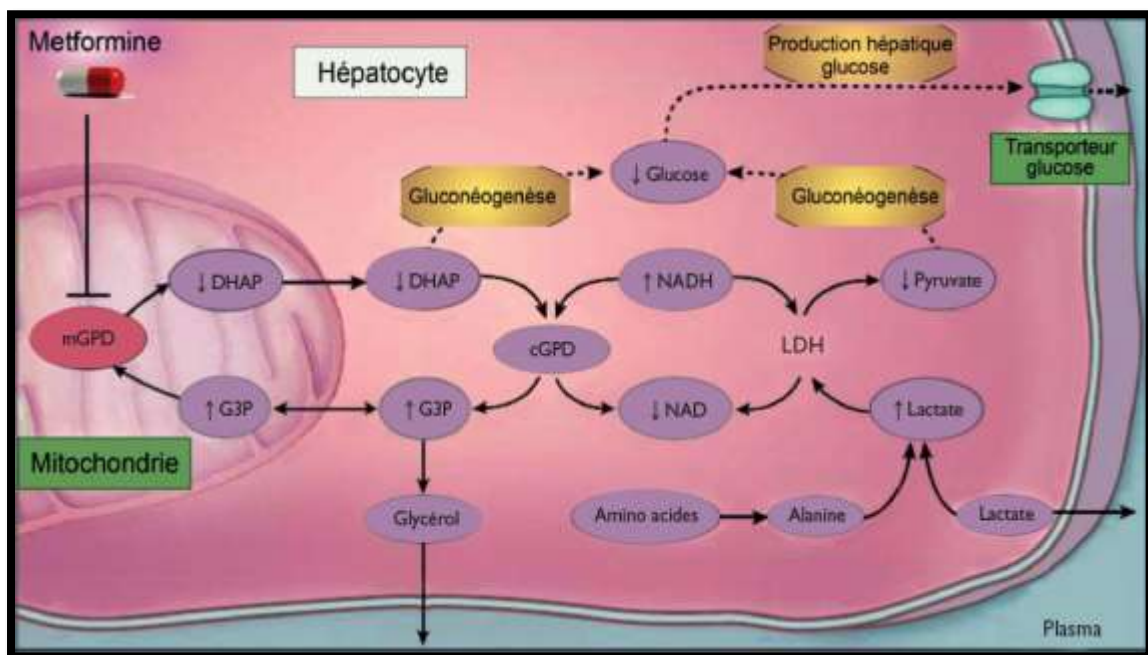


Figure 5 : Mécanisme d'action de la metformine (Anduloviciu, Jornayvaz. 2015)

12- Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tab. 3**

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables de la Novoformine (Serono, 2022)

Fréquent	Très fréquent	Très rare
Perturbation du goût. Affections gastro-intestinales	Troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit	Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire Troubles du métabolisme et de la nutrition
Diminution/carence en vitamine B12	Acidose lactique Affections du système nerveux	Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine. Affections de la peau et du tissu sous-cutané

1- Généralités

Il est bien reconnu que l'ADN représente le support moléculaire biologique porteur de l'information génétique de la plupart des êtres vivants,

Cette macromolécule doit donc être très stable afin que soit maintenu leur fidélité du patrimoine génétique. Cependant, la structure primaire de la molécule d'ADN, est une structure dynamique exposée à de constants changements. Par exemple, la transposition de gènes, l'altération de bases ou de nucléotides sont des phénomènes bien connus au niveau des cellules procaryotes et eucaryotes. Ces variations sont consécutives, d'une part à des erreurs spontanées, d'autre part à des lésions de l'ADN induites par des agents physiques ou chimiques touchant les cellules somatiques induisant l'initiation d'un processus carcinogénique. Au niveau germinale, les mutations peuvent induire des infertilités ou se transmettre à la descendance. **(Orsière et al., 2013)**

2- Définition

La génotoxicité est la capacité de causer des dommages au matériel génétique par des agents physiques chimiques ou biologiques ; les dommages au génome incluent non seulement l'ADN, mais tous les composants cellulaires liés à la fonctionnalité et au comportement des chromosomes dans la cellule.

La génotoxicité est la caractéristique d'une substance génotoxique. Elle est la propriété de certains toxiques à produire des mutations affectant le patrimoine génétique des organismes exposés. [5]

3- Les agents génotoxiques

Une substance est génotoxique lorsqu'elle est susceptible d'entraîner un dysfonctionnement ou une altération du génome en endommageant l'ADN qui est le matériel génétique des cellules. Cela n'est pas sans conséquence sur la biodiversité et sur la santé humaine.

On considère deux classes d'agents génotoxique, les génotoxique directs qui sont capables de modifier directement la structure de l'ADN, et ceux que l'on appelle des progénotoxiques qui nécessitent une activation métabolique préalable avant de pouvoir exercer leurs effets génotoxique. **(Dégremont et Cachot, 2010)**

4- Génotoxicité des produits pharmaceutiques

L'homologation d'un produit pharmaceutique nécessite une évaluation approfondie de son potentiel génotoxique. Des examens approfondis ont montré que de nombreux composés mutagènes sont cancérogènes. [6]

5- Tests de la génotoxicité

5-1- Test Ames

Le test d'Ames est un test de mutagenèse proprement dit. Il consiste à examiner si une substance chimique ou un agent physique est capable d'induire des mutations spécifiques chez différentes souches de *Salmonella typhimurium*. Les souches utilisées dans le test sont des souches porteuses d'une mutation dans un des gènes gouvernant la synthèse de l'acide aminé histidine. Cette mutation His⁻ rend les souches incapables de pousser sur un milieu sans histidine. Avec une fréquence très faible, ces mutations His⁻ reversent spontanément vers His⁺ et donc les cellules retrouvent leur capacité à pousser sur un milieu dépourvu d'histidine. Cette fréquence de réversion peut augmenter en exposant les bactéries His⁻ à des agents mutagènes. Ainsi, le test d'Ames permet de quantifier l'induction de ces mutations réverses His. (Urvashi et al, 2018).

Le succès du test d'Ames vient de sa simplicité d'exécution et de son coût modique. De plus, ce test est rapide (48h) et sensible. **Fig. 6**

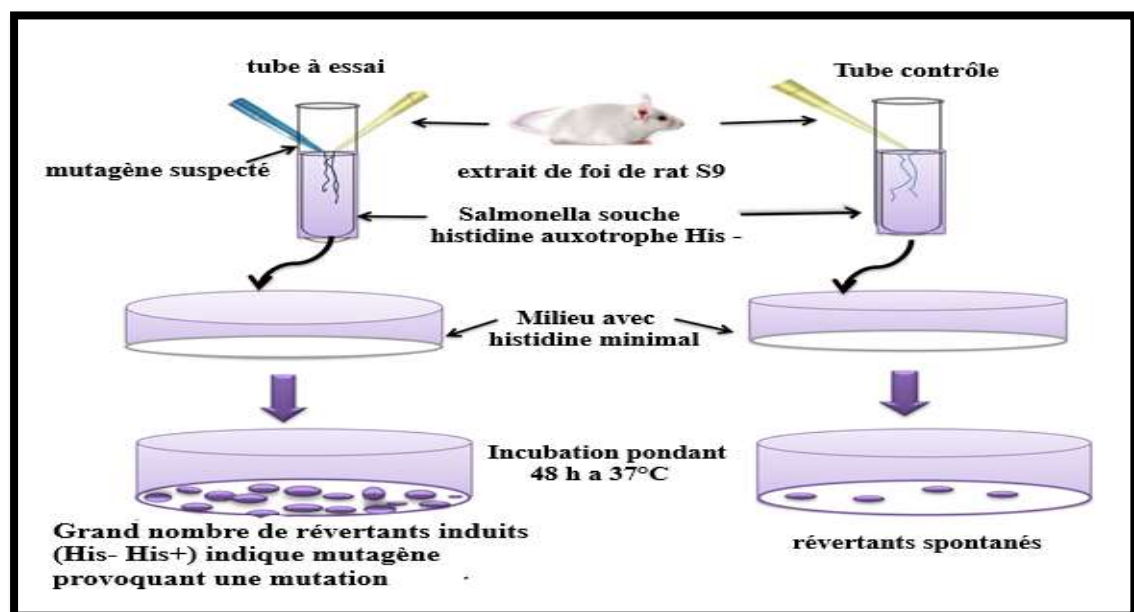


Figure 6 : Technique du test d'Ames (Urvashi et al, 2018).

5-2- Test de micronoyau

Les micronoyaux connus également sous le terme de corps de Howell-Jolly se définissent comme des fragments de chromosomes ou des chromosomes entiers perdus par le noyau cellulaire au cours de la mitose et formant de petites entités bien individualisées dans le cytoplasme des cellules en interphase. Ils proviennent de cassures chromosomiques ou d'anomalies du fuseau mitotique et reflètent une action génotoxique directe ou un mécanisme épigénétique qui aboutissent tous deux à l'apparition de mutations chromosomiques stables et héréditaires. (Orsière et al, 2008)

Fig. 7

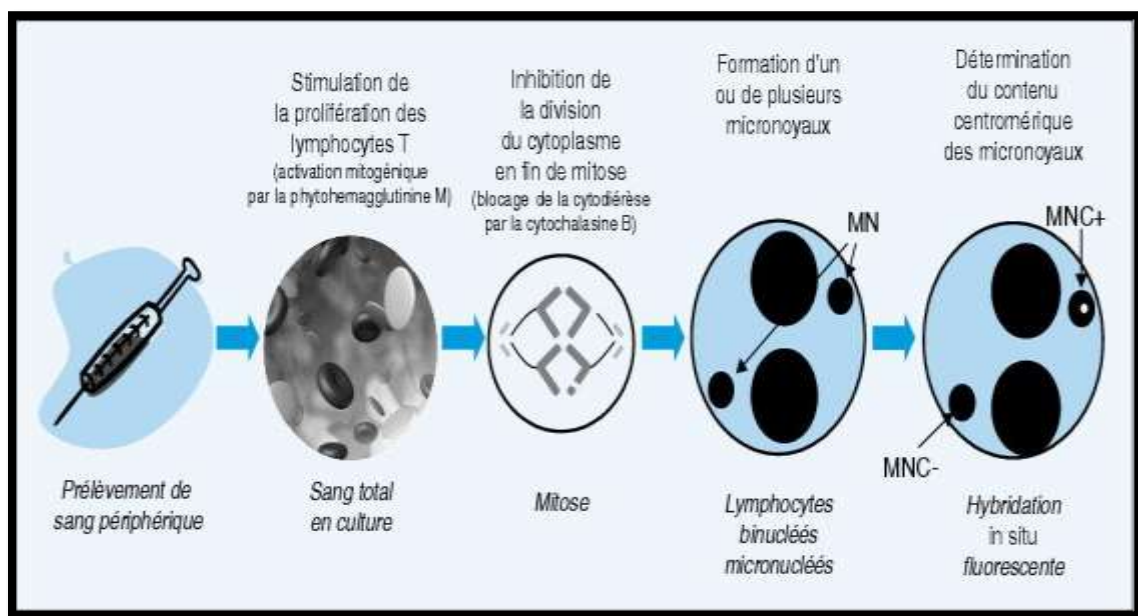


Figure 7 : Technique du test de micronoyaux ^[7]

5-3- Test des comètes

Le test des comètes ou Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE) est une technique d'électrophorèse sur micro gel d'agarose. Il permet de mesurer les cassures induites directement par un agent génotoxique et indirectement lors des processus enzymatiques de réparation des dommages ou lors de processus secondaires de fragmentation de l'ADN tel que l'apoptose. (Costa et Teixeira, 2014) **Fig. 8**

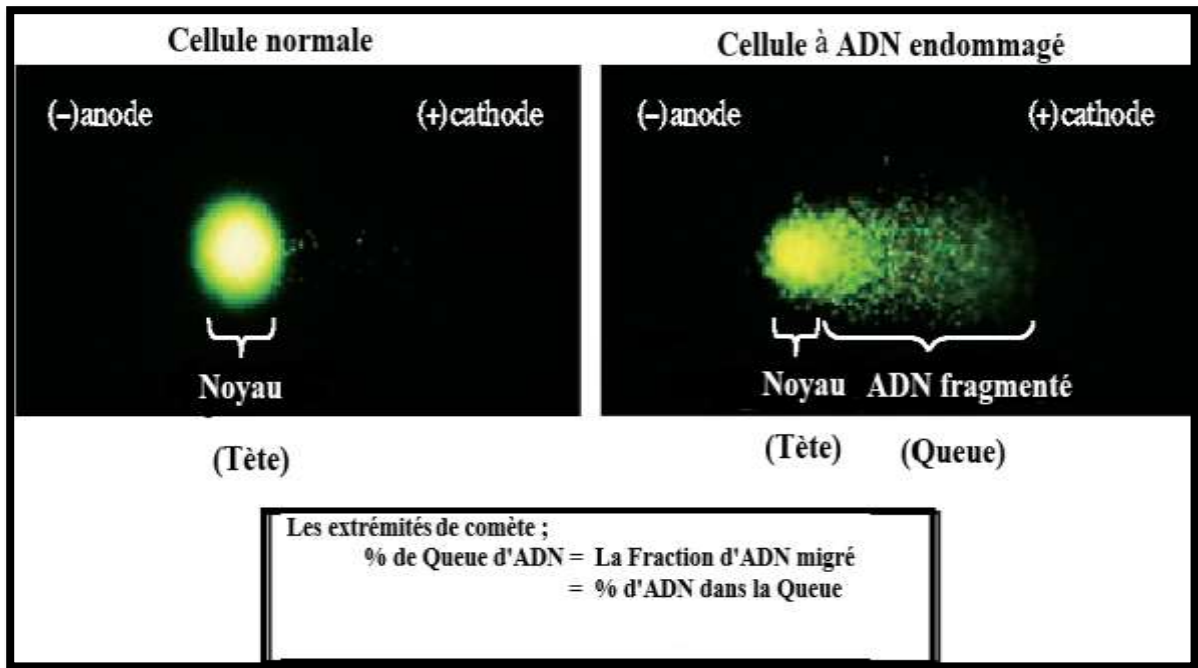


Figure 8 : Observation des comètes avec un témoin négatif (Matsuyama et Al., 2009)

5-4- Détection d'aberrations chromosomiques

Ce sont des essais utilisés pour détecter les anomalies du caryotype sur des cellules eucaryotes exposées à des composés génotoxique entraînant des cassures d'ADN. Cette évaluation peut s'établir *in vivo* par l'analyse des cellules comme les lymphocytes isolés de sujets humains ou d'animaux ou des cellules de lignée ou des lymphocytes exposés *in vitro* aux génotoxique. Le caryotype est réalisé en bloquant les cellules en métaphase à l'aide de colchicine, puis en analysant le nombre de métaphases trouvés dans la culture. Plusieurs types d'anomalies chromosomiques peuvent être détectés, notamment les anomalies du nombre de chromosomes (aneuploïdie) ou les anomalies de structure des chromosomes (délétion, translocation, Inversion). (Fardel et al., 2009)

Fig. 9

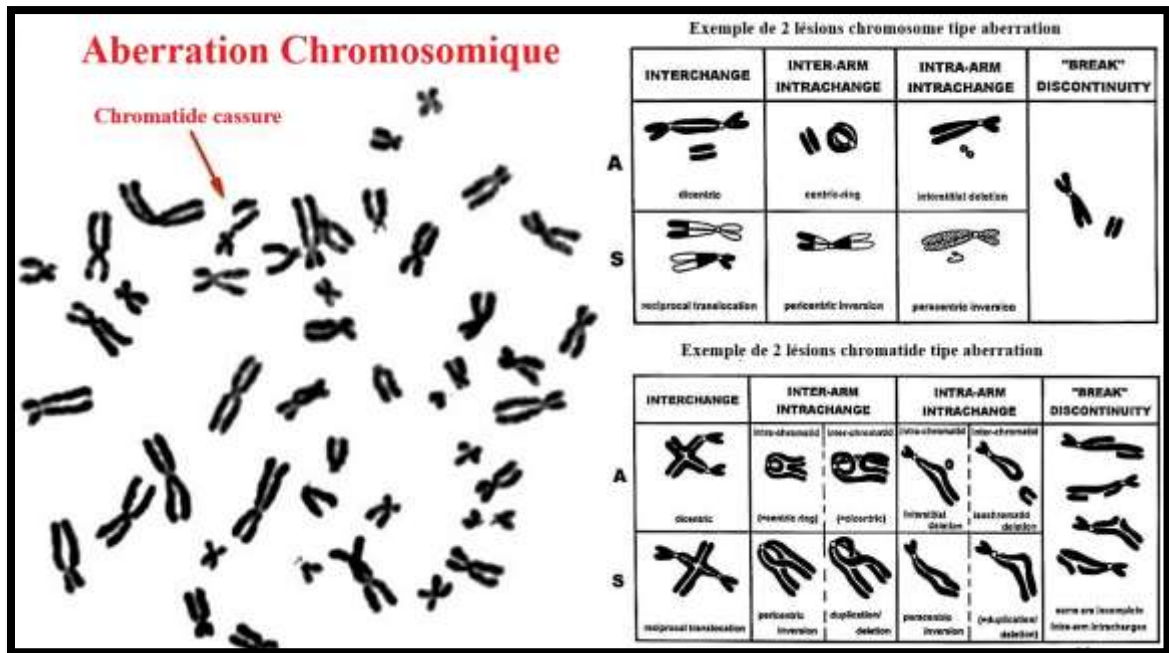


Figure 9 : Différents types d'aberrations chromosomiques [8]

5-5- Test de l'échange entre chromatides sœurs

L'échange entre chromatides sœurs (sister chromatide exchange, SCE), reflète des réarrangements de l'ADN à l'intérieur d'un même chromosome, il s'agit d'un échange et réciproque entre deux chromatide sœur survenus une mitose réalisées in vitro. Ce test permet l'identification des génotoxines même à de très faible concentration. (Ortega, 2004)

Après l'exposition ou 5_bromodéoxyuridine est après être traité par la colchicine les cellules sont collecté et les chromosomes sont préparés pour l'observation (Russo, 2000). Fig. 10

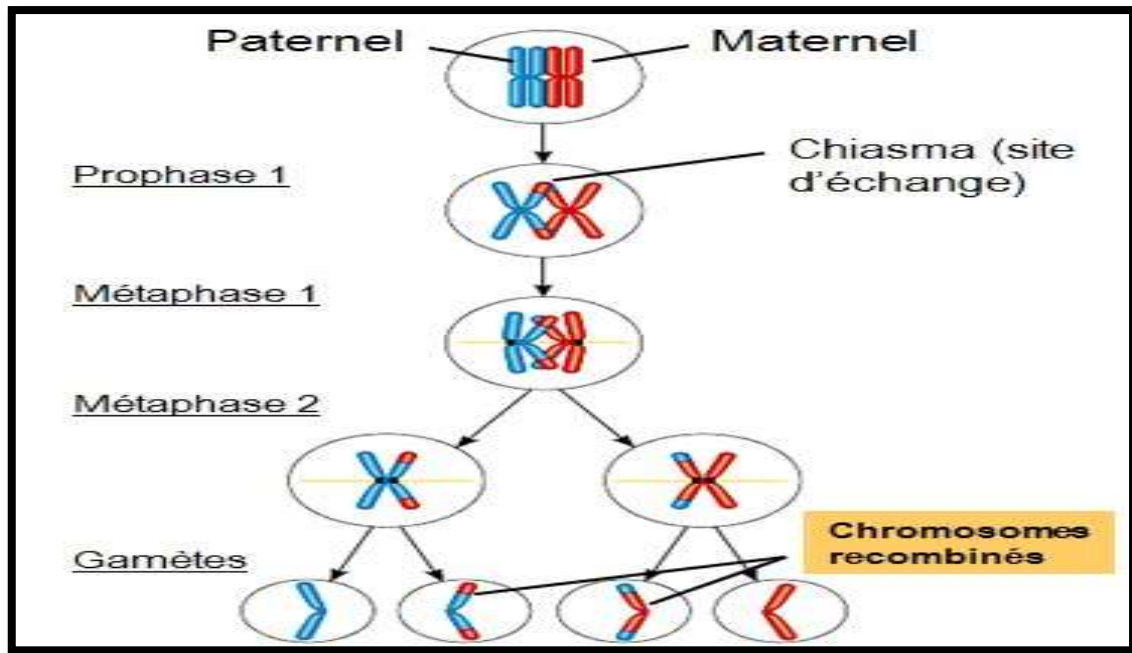


Figure 10 : L'échange de chromatides sœurs ^[9]

5-6- Test Allium cepa

Relativement, *Allium cepa* est l'une des nombreuses méthodes permettant de détecter et de mesurer le degré d'altérations du système soumis à des agents cancérigènes/mutagènes ou chimiques causant des dommages et permet de décrire les effets de ces dommages en observant des aberrations chromosomiques. De plus, le test *Allium* est généralement utilisé pour analyser la qualité de l'eau potable et la pollution causée par l'eau, il présente ainsi une approche efficace pour le dépistage chimique et la surveillance in situ de l'effet de génotoxicité des contaminants environnementaux. Ce test largement utilisé pour étudier la toxicité et la génotoxicité de nombreux contaminants dangereux, comme les pesticides, les colorants azoïques, les conservateurs alimentaires et les hydrocarbures. (Cresencio et al, 2017)

L'indice mitotique et certaines anomalies nucléaires sont utilisés pour évaluer et analyser la cytotoxicité et la mutagénicité des produits chimiques différents.

5-6-1- Indice mitotique

L'indice mitotique est le taux des cellules en mitose dans un tissu donné (compté au millimètre carré ou pour cent cellules examinées), il est souvent intéressant également de déterminer l'index mitotique, c'est-à-dire le nombre de mitoses dans une surface

donnée, par le comptage des divisions (prophase, métaphase, anaphase, et télophase) dans chaque zone divisée sur le nombre total des cellules. **(Leme et Morales ,2009).**

5-6-2- Aberration chromosomique (ACs)

Les ACs sont caractérisés par la variation soit du nombre total de chromosomes ou de la structure chromosomique, pour évaluer les anomalies chromosomiques. Plusieurs types d'ACs sont considérés à différents stades du cycle cellulaire. Les ACs ont été regroupés en 2 types, clastogènes et aberration physiologiques.

Les anomalies clastogènes comprenant les ponts chromosomiques, la rupture chromosomique tandis que les anomalies physiques comprennent la c-mitose chromosome retardataire et la condensation des chromosomes. **(Khanna et Sharma, 2013)**

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

1- Matériel

1-1- Matériel biologique

Le genre *Allium* est diploïde ($2n=16$), comprend environ 550 espèces. L'oignon (*A. cepa*) est l'espèce la plus connue du genre *Allium*. Aujourd'hui *A. Cepa* est cultivé partout dans le monde, en particulier dans les climats tempérés. Les oignons utilisés dans notre étude sont d'environ 3 à 5 cm de diamètre de couleur violet clair à foncé, achetés dans des marchés locaux. (Breu, 1996)

1-2- Classification de la plante Tab. 4

Tableau 4 : Classification de l'*Allium cepa*

Règne	Plantae
Sous règne	Angiospermes
Classe	Monocotylédones
Ordre	Liliales
Famille	Alliacées
Genre	<i>Allium</i>
Espèce	<i>Cepa</i>

1-2- Matériel de laboratoire

On a utilisé pour notre travail : Les tubes en verre, le bain marie, la plaque chauffante, l'agitateur, la balance de précision, la balance normale, des bouteilles en verre, des boîtes en verre, des lames et lamelles, un microscope (Optika 2000) avec des oculaires 16x un objectif $\times 40$ et $\times 60$, thermomètre, lame bistouri, vernier à angle, papier filtre, et un mortier et pilon.

1-3- Les solutions

Concernant les solutions on a préparé du Carnoy chaque jour pour la préservation, HCl 1N, éthanol 70%, eau distillée, l'eau de robinet, acide acétique glacial 45%.

1-4- Les produits chimiques

Pour les produits chimiques on a utilisé du l'Azide de sodium, du fushine basique, métrasulfite de potassium ($K_2S_2O_5$), doliprane 1000 mg et novofermine 850 mg .

2 - Méthodes

Concernant la méthode on a utilisé une méthode d'analyse génotoxique réalisé par le test d'allium cepa, basé sur la détection des déférents aberrations chromosomique et la calcule de l'indice mitotique, avec observation de l'élongation racinaire pendant le processus d'incubation des Bulbes d'allium cepa (cytotoxique, génotoxicité).

2-1- Germination des bulbes d'Allium cepa

Les bulbes d'oignon ont été choisis pour la germination, le processus est effectué dans des gobelets en plastique transparent où les racines des oignons sont immergées dans les gobelets remplis avec de l'eau du robinet pendent 48h, à l'obscurité et dans un endroit aéré à température ambiante **Fig. 11**



Figure 11 : La germination des bulbes d'oignon dans l'eau de robinet pour 48 h
(photo du groupe)

Après 48h. Les meilleurs bulbes sont sélectionnés pour former des lots de 5 bulbes pour les différents traitements.

- Un lot de 5 dans la solution du contrôle positif
- Un lot de 5 dans la solution du contrôle négatif
- Un lot de 5 dans 2,7 g de doliprane 1000 mg dissous dans 150 ml d'eau de robinet

- Un lot 5 dans 1,8 mg de novoformine 850 mg dissous dans 150 ml d'eau de robinet

L'ensemble est incubé pour des traitements de 24, 48, 72 et 96 h.

2-2- Elongation racinaire

Cette étape consiste à mesurer avec une règle la longueur des racines mises en contact avec les différentes solutions tests et ceci après 24, 48, 72 et 96h. **Fig. 12**



Figure 12 : Mesure de l'élongation racinaire (photo du groupe)

2-3- Fixation des extrémités racinaires

Les 2 derniers centimètres de la racine est coupé puis trempé directement dans une solution de fixation (Carnoy).

Après 24h la solution d'Carnoy est retiré suivit par 3 lavages successives avec l'eau distillée pour éliminer toute trace de la solution de Carnoy.

Les racines sont ensuite conservées dans l'éthanol 70%.

3- Préparation des lames pour l'observation microscopique

3-1- L'hydrolyse des racines

Dans cette étape les racines sont placées dans des tubes en verre qui contiennent de l'HCl 1N. Ces tubes sont ensuite placés dans le bain Marie à 60°C pendant 8 minutes, puis dans des boites de Pétri en verre pour les rincer par l'eau distillée 3 fois/5 min. pour éliminer les traces de L'HCl.

3-2- Coloration des racines par le réactif de Feulgen

La coloration consiste à couvrir les racines par ce réactif constitué de fushine basique, HCl 1N. L'opération se déroule dans l'obscurité pondent 25 min.

Ce réactif colore les noyaux cellulaires situés aux extrémités racinaire pour les rendre visibles est facile à les observer au microscope.

3-3- Préparation des lames

Une fois les racines colorées, leurs extrémités la plus colorée (sombre) est coupée puis placée sur une lame, bien écrasée avant de mettre une goutte d'acide acétique glacial 45 % au-dessus de l'extrémité racinaire achée. Ensuite, on couvre avec une lamelle et on applique une pression pour séparer les cellules les unes des autres.

Afin d'empêcher l'évaporation de l'acide acétique, du vernis à ongles transparent est appliqué sur les côtés.

3-4- L'observation microscopique

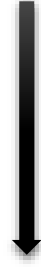
L'observation est réalisée par l'utilisation d'un microscope optique de la marque Optika 2000 avec l'objectifs X40 pour le calcul de l'indice mitotique (IM) et l'objectif X60 pour le calcul du nombre et des types d'aberrations. **Fig. 13**

Germination des bulbes d'allium cepa

Et la sélection des meilleurs bulbes



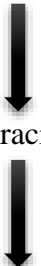
L'exposition des bulbes ou produit pondent 3 jours



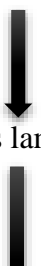
Fixation et conservations des racines



Hydrolyse des racines par HCL 1N



Coloration des racines



Préparation des lames



Observation microscopique

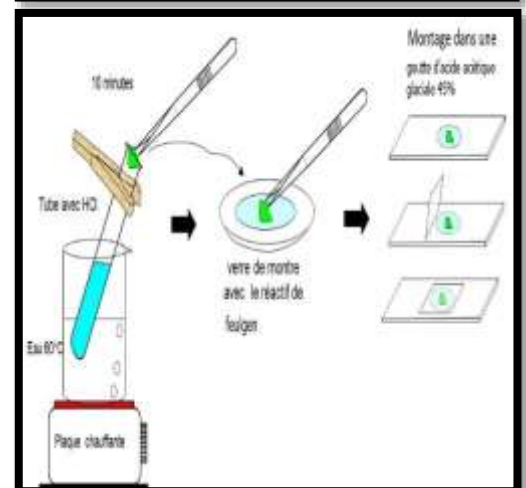


Figure 13 : Les principales étapes pour l'observation microscopique (photo du groupe).et ^[10]

▪ Résultats et discussion

Les plantes supérieures sont reconnues comme d'excellents modèles génétiques pour détecter des agents mutagènes. *A. cepa* a été considérée comme espèce favorable pour évaluer les anomalies chromosomiques et les perturbations du cycle mitotique, en raison de la taille des chromosomes et de leur nombre réduit ($2n = 16$). Ce test est utilisé pour évaluer les dommages de l'ADN et la perturbation du cycle cellulaire en présence d'une substance. (Grant, 1999)

L'indice mitotique et certaines anomalies nucléaires sont utilisés pour évaluer et analyser la cytotoxicité et la mutagénicité des produits chimiques différents.

1- Longueur des racines

Les résultats de l'élongation des racines exposé aux produits : doliprane 1000 mg, novoformine 850 mg, l'azide de sodium 10 g/l et l'eau de robinet pendant 24, 48,72 et 96 h. sont montré dans les **Tab. 5, 6, 7 et 8, Fig. 14**

1-1- L'élongation racinaire après 24 h

La longueur des racines du contrôle (-) exposés à l'eau de robinet, avaient la moyenne la plus longue avec 3.38 ± 0.57 cm et un pourcentage d'élongation de 100%. Les racines des oignons exposés aux produits (doliprane 1000 mg, novoformine 850 mg, azide de sodium 10 g) ont présenté une moyenne de croissance racinaire de 2.64 ± 0.23 avec un taux d'élongation racinaire de 61.1 %, de 2.32 ± 0.70 cm et un taux de croissance racinaire de 53.7% et $1,22 \pm 0.91$ et un taux d'élongation racinaire de 28.2% respectivement. **Tab. 5**

Tableau 05 : Résultats de l'élongation racinaire des bulbes après 24 h

Allium cepa	Moyennes de la longueur des 5 bulbs		La moyenne totale /ET (cm)	L'élongation racinaire %
Contrôle (-)	Bulbe1	4.4	3.38 ± 0.57	100%
	Bulbe2	3.0		
	Bulbe3	3.5		
	Bulbe4	2.6		
	Bulbe5	3.4		
Doliprane 1000	Bulbe1	2.6	2.64 ± 0.23	61.1 %
	Bulbe2	2.9		
	Bulbe3	2.9		
	Bulbe4	2.5		
	Bulbe5	2.3		
Novoformine 850mg	Bulbe1	2.1	2.32 ± 0.70	53.71%
	Bulbe2	1.7		
	Bulbe3	2.5		
	Bulbe4	3.6		
	Bulbe5	1.7		
Contrôle (+)	Bulbe1	1.0	1.22 ± 0.91	28.2%.
	Bulbe2	1.5		
	Bulbe3	1.2		
	Bulbe4	1.6		
	Bulbe5	1.0		

ET : l'écart type

1-2- L'élongation racinaire après 48 h

Après 48 h on constate que la longueur des racines du contrôle (-) a augmenté par rapport au contrôle (+), au doliprane 1000 mg et à la novoformine 850 mg avec une moyenne d'élongation de 4.02 ± 0.38 , 2.24 ± 0.32 pour le doliprane, 2.62 ± 0.64 pour la novoformine 850 mg et 0.98 ± 0.27 pour le contrôle (+). **Tab. 6**

Tableau 6 : Résultats de l'élongation racinaire des bulbes après 48 h

Allium cepa	Moyennes de la longueur des 5 bulbs		La moyenne totale /ET (cm)	L'élongation racinaire %
Contrôle (-)	Bulbe1	3.5	4.02 ± 0.38	100%
	Bulbe2	4.4		
	Bulbe3	4.5		
	Bulbe4	3.5		
	Bulbe5	4.1		
Doliprane 1000	Bulbe1	1.9	2.24 ± 0.32	56.2 %
	Bulbe2	2.4		
	Bulbe3	2.0		
	Bulbe4	2.8		
	Bulbe5	2.1		
Novoformine 850mg	Bulbe1	2.0	2.62 ± 0.64	65.8%
	Bulbe2	2.3		
	Bulbe3	3.0		
	Bulbe4	3.7		
	Bulbe5	2.1		
Contrôle (+)	Bulbe1	1.5	0.98 ± 0.27	24.6 %.
	Bulbe2	0.9		
	Bulbe3	0.8		
	Bulbe4	0.7		
	Bulbe5	1.0		

1-3- L'élongation racinaire après 72 h

Après 72 heures, on constate une diminution dans la longueur sauf pour le contrôle négatif qui a encore augmenté. Les moyennes d'élongations pour doliprane, novoformine, contrôle positif et contrôle négatif comme était de 1.6 ± 0.33 , 1.66 ± 0.58 , 0.52 ± 0.14 et 6.28 ± 1.42 respectivement. **Tab. 7**

Tableau 7 : Résultats de l'élongation racinaire des bulbes après 72 h

Allium cepa	Moyennes de la longueur des 5 bulbs		La moyenne totale /ET (cm)	longueur racinaire %
Contrôle (-)	Bulbe1	3.7	6.28 ± 1.42	100%
	Bulbe2	7.3		
	Bulbe3	5.9		
	Bulbe4	5.9		
	Bulbe5	7.8		
Doliprane 1000	Bulbe1	1.6	1.6 ± 0.33	23.8 %
	Bulbe2	1.6		
	Bulbe3	1.5		
	Bulbe4	1.4		
	Bulbe5	1.2		
Novoformine 850mg	Bulbe1	3.2	1.66 ± 0.58	33.6%
	Bulbe2	1.8		
	Bulbe3	1.7		
	Bulbe4	2.0		
	Bulbe5	1.6		
Contrôle (+)	Bulbe1	0.6	0.52 ± 0.14	8.49%.
	Bulbe2	0.6		
	Bulbe3	0.4		
	Bulbe4	0.3		
	Bulbe5	0.7		

1-4- L'élongation racinaire après 96 h

Même constatation après 96 heures, où la longueur des racines continue à diminuer, sauf pour le contrôle négatif. Les résultats ont montré 6.96 ± 1.24 pour le contrôle (-), 1.46 ± 0.26 pour le doliprane, 1.56 ± 0.47 pour la novoformine 850 mg et 0.88 ± 0.22 pour le contrôle (+) respectivement. **Tab. 8**

Tableau 8 : Résultats de l'élongation racinaire des bulbes après 96

Allium cepa	Moyennes de la longueur des 5 bulbs		La moyenne totale /ET (cm)	L'élongation racinaire %
Contrôle (-)	Bulbe1	5.6	6.96 ± 1.24	100%
	Bulbe2	7.5		
	Bulbe3	5.8		
	Bulbe4	4.8		
	Bulbe5	9.0		
Doliprane 1000	Bulbe1	1.8	1.46 ± 0.26	20.97 %
	Bulbe2	1.7		
	Bulbe3	1.1		
	Bulbe4	1.6		
	Bulbe5	1.8		
Novoformine 850mg	Bulbe1	1.1	1.56 ± 0.47	22.41 %
	Bulbe2	1.7		
	Bulbe3	1.0		
	Bulbe4	2.0		
	Bulbe5	2.0		
Contrôle (+)	Bulbe1	1.3	0.88 ± 0.22	12.6%.
	Bulbe2	0.7		
	Bulbe3	0.8		
	Bulbe4	0.9		
	Bulbe5	0.7		

L'incubation des racines des bulbes d'ognons pendant 24, 48, 72 et 96 heures a montré une augmentation croissante de la longueur des racines avec l'eau de robinet (contrôle -), donc absence d'effet sur ce paramètre. En revanche, nous constatons un effet des 2 produits testés (doliprane et novoformine) sur la croissance des racines mais un effet qui reste moins exprimé que celui du contrôle (+) avec cependant un effet du doliprane plus exprimé sur ce paramètre que la novoformine 850mg.

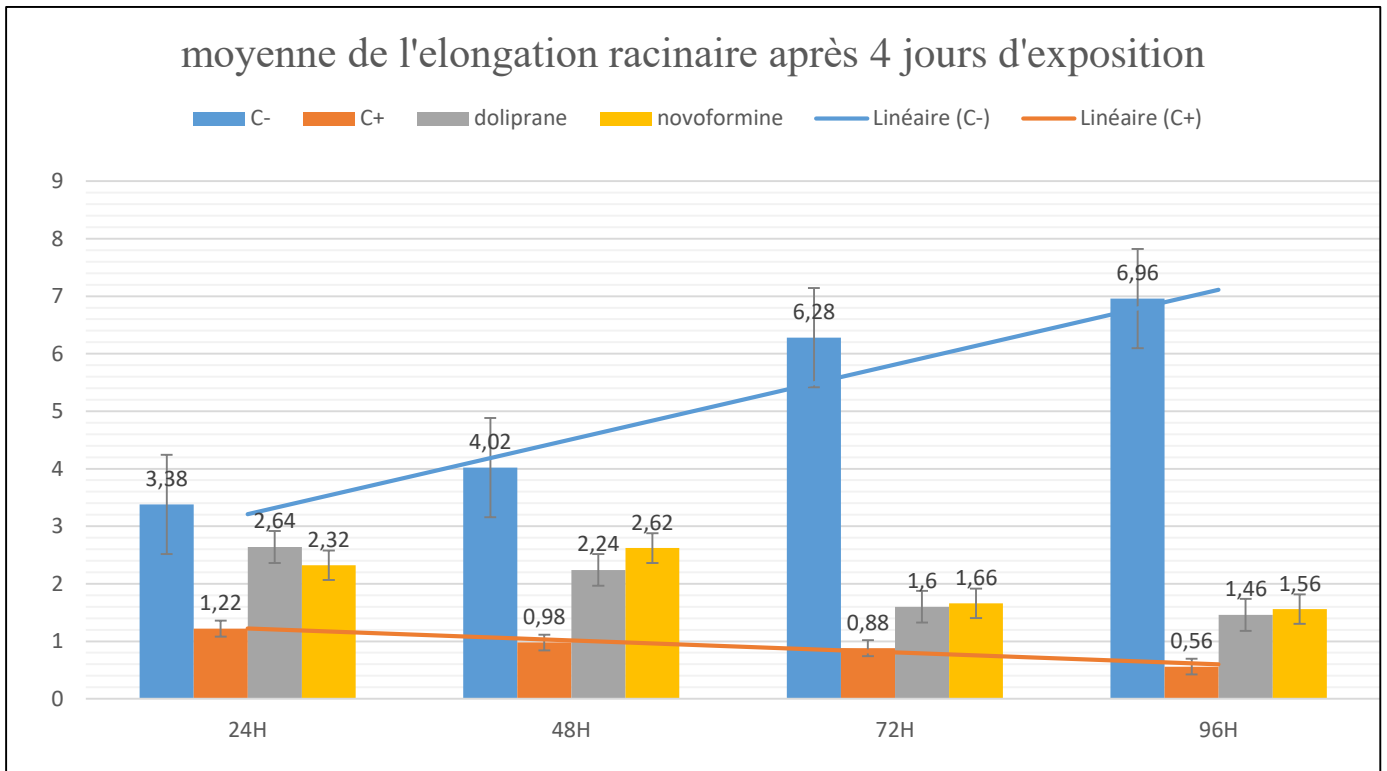


Figure 14 : Histogramme des moyennes d'élongation des racines après 4 jours d'exposition

Avec le contrôle (+) les racines coupées n'ont pas repoussé après la coupe, les petites racines ont cessé de s'allonger et sont mortes. On a également constaté la mort de la plaque racinaire et le début d'un pourrissement des bulbes avec dégagement d'une mauvaise odeur et développement d'une couleur verdâtre.

Avec le doliprane 1000 mg nous avons aussi remarqué l'apparition de grosses taches blanches sur les bulbes, un virage de la couleur de l'eau après chaque jour vers la couleur jaune avec pourrissement de la plaque racinaire.

Avec la novoformine 850 mg nous avons remarqué un léger changement dans la couleur des racines dès 96 h, la plaque racinaire recouverte par un produit visqueux blanchâtre avec un début de pourrissement.

Toutes ces constatations confirment que ces 2 produits sont cytotoxiques et sont des inhibiteurs de croissance.

2- L'observation microscopique

2-1- L'indice Mitotique

La détermination de l'indice mitotique comme paramètre de de la cytotoxicité et de la génotoxicité d'un produit est obtenu par l'application de la formule citée en **annexe 2**

Des IM inférieurs au contrôle (-) sont des indicateurs d'une inhibition du cycle cellulaire. (**Leme et Morales, 2009**)

Des MI supérieurs ou contrôle (-) sont des indicateurs d'une division excessive des cellules qui peut s'identifier comme une transformation cancérigène de la cellule. (**Van Diest et al., 2004**)

Le calcul des IM des différentes phases de la division cellulaire du contrôle (-) a montré des valeurs les plus élevés : $21,45 \pm 2,88$ après 24 h, $24,92 \pm 5,29$ après 48 h, $20,53 \pm 2.09$ après 72 h et 20.32 ± 2.48 après 96 h.

Les valeurs de l'IM du contrôle (+) sont les plus basses : 13.31 ± 2.28 après 24 h., 9.56 ± 1.16 après 48 h., 8.64 ± 1.02 après 72 h et 5.57 ± 0.61 après 96h. Avec un grand nombre de cellules en prophase.

La novoformine 850 mg a montré une génotoxicité moindre que le contrôle (+) : 15.88 ± 0.57 après 24h, 12.46 ± 1.60 après 48 h., 11.02 ± 1.17 après 72h., et 12.46 ± 2.45 après 96 h. avec la prophase comme phase de mitose dominante.

Le doliprane 1000 mg a montré une génotoxicité plus faible que les 2 produits ci-dessus : 19.54 ± 1.55 après 24 h, 14.56 ± 2.70 après 48 h. 14.16 ± 2.06 après 72 h. et 11.13 ± 0.85 après 96h. Avec la prophase come phase de mitose dominante.

À partir de ces résultats en peut déduire que le doliprane et la novoformine sont des médicaments génotoxiques, inhibiteurs de la division cellulaire où la novoformine est plus génotoxique que le doliprane. **Tab. 9, 10, 11 et 12. Fig. 15 et 16**

Tableau 9 : IM et pourcentages des phases après 24 h

Traitement	Nbre de cellules	IM \pm ET	Phases mitotique (%) \pm ET des phases			
			Prophase	Métaphase	Anaphase	Télophase
C (-)	5150	21.45 \pm 2.88	91.32 \pm 4.38	2.30 \pm 0.95	1.64 \pm 0.51	4.49 \pm 3.72
C (+)	5118	13.31 \pm 2.28	84.42 \pm 9.90	0.13 \pm 0.29	0.52 \pm 1.16	14.93 \pm 10.31
Doliprane 1000	5125	19.54 \pm 1.55	99.46 \pm 1.21	0.00 \pm 0.00	0.09 \pm 0.20	0.45 \pm 1.01
Novoformine 850	5152	15.88 \pm 0.57	95.67 \pm 5.26	1.44 \pm 2.55	1.33 \pm 1.48	1.55 \pm 2.37

Tableau 10 : IM et pourcentages des phases après 48 h

Traitement	Nbre de cellules	IM \pm ET	Phases mitotique (%) \pm ET des phases			
			Prophase	Métaphase	Anaphase	Télophase
C (-)	5858	24,92 \pm 5,29	82,96 \pm 8.83	10.60 \pm 7.31	3.46 \pm 1.49	2.99 \pm 3.17
C (+)	5085	9.56 \pm 1.16	96,91 \pm 2.82	0.00 \pm 0.00	0.23 \pm 0.52	2.86 \pm 2.82
Doliprane 1000	5127	14.56 \pm 2.70	99.43 \pm 0.85	0.13 \pm 0.28	0.13 \pm 0.28	0.32 \pm 0.45
Novoformine 850	5080	12.46 \pm 1.60	95.67 \pm 1.72	0.50 \pm 1.25	0.00 \pm 0.00	0.77 \pm 0.73

Tableau 11 : IM et pourcentages des phases après 72 h

Traitement	Nbre de cellules	IM \pm ET	Phases mitotique (%) \pm ET des phases			
			Prophase	Métaphase	Anaphase	Télophase
C (-)	5265	20.53 \pm 2.09	92.39 \pm 7.02	5.28 \pm 2.50	4.16 \pm 1.22	8.18 \pm 4.17
C (+)	5192	8.64 \pm 1.02	95.14 \pm 4.75	0.24 \pm 0.52	0.00 \pm 0.00	4.63 \pm 4.56
Doliprane 1000	5149	14.16 \pm 2.06	99.74 \pm 0.57	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.26 \pm 0.57
Novoformine 850	5176	11.02 \pm 1.17	99.13 \pm 0.91	0.17 \pm 0.38	0.19 \pm 0.43	0.51 \pm 0.47

Tableau 12 : IM et pourcentages des phases après 96 h

Traitement	Nbre de cellules	IM \pm ET	Phases mitotique (%) \pm ET des phases			
			Prophase	Métaphase	Anaphase	Télophase
C (-)	5395	20.32 \pm 2.48	92.25 \pm 3.66	5.04 \pm 4.02	1.08 \pm 1.10	1.63 \pm 1.04
C (+)	5080	5.57 \pm 0.61	100.0 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Doliprane 1000	5248	11.13 \pm 0.85	99.48 \pm 0.78	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.52 \pm 0.78
Novoformine 850	5174	12.46 \pm 2.45	99.04 \pm 0.77	0.31 \pm 0.42	0.17 \pm 0.38	0.48 \pm 0.77

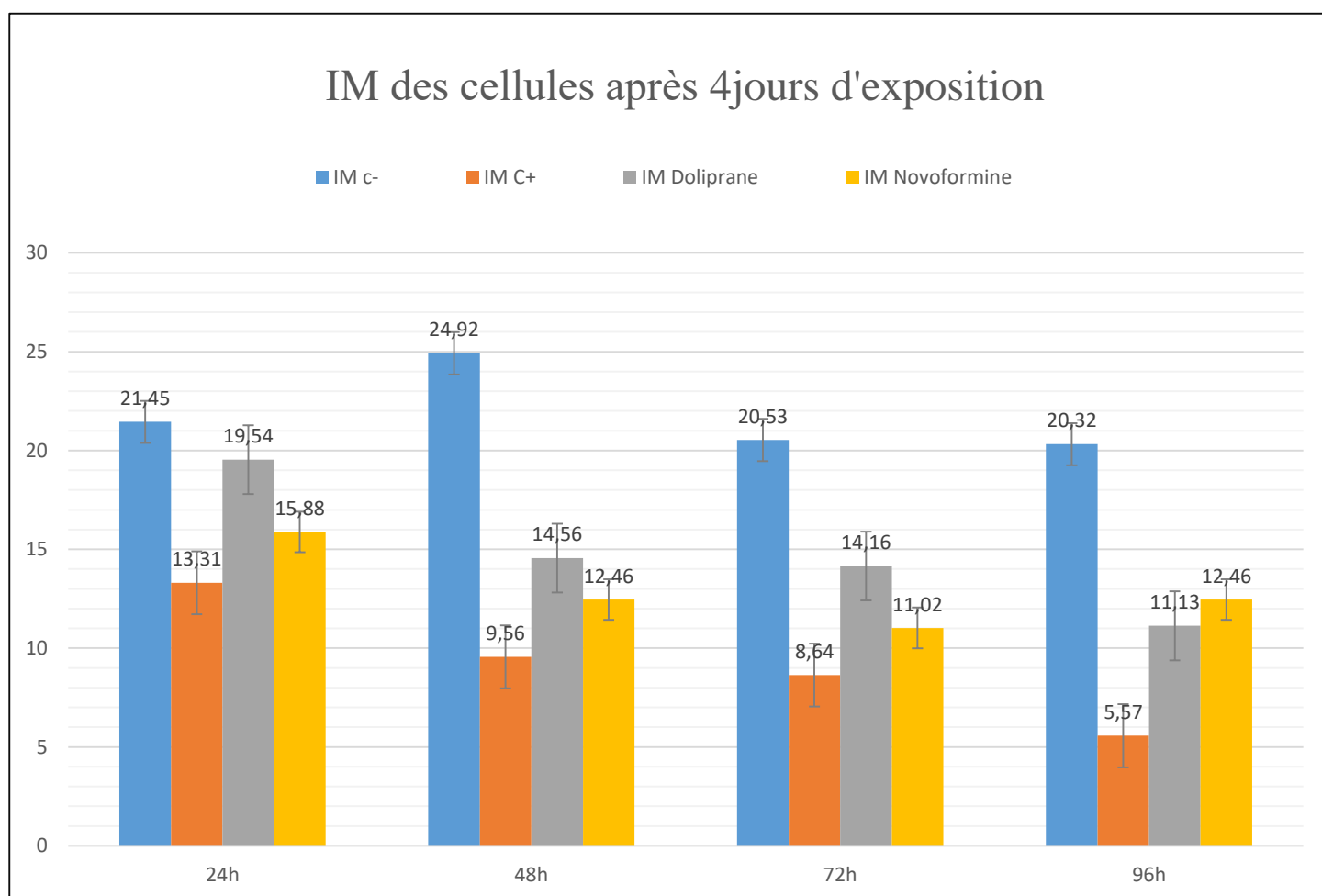


Figure 15 : Histogramme des IM des cellules après 4 jours d'exposition

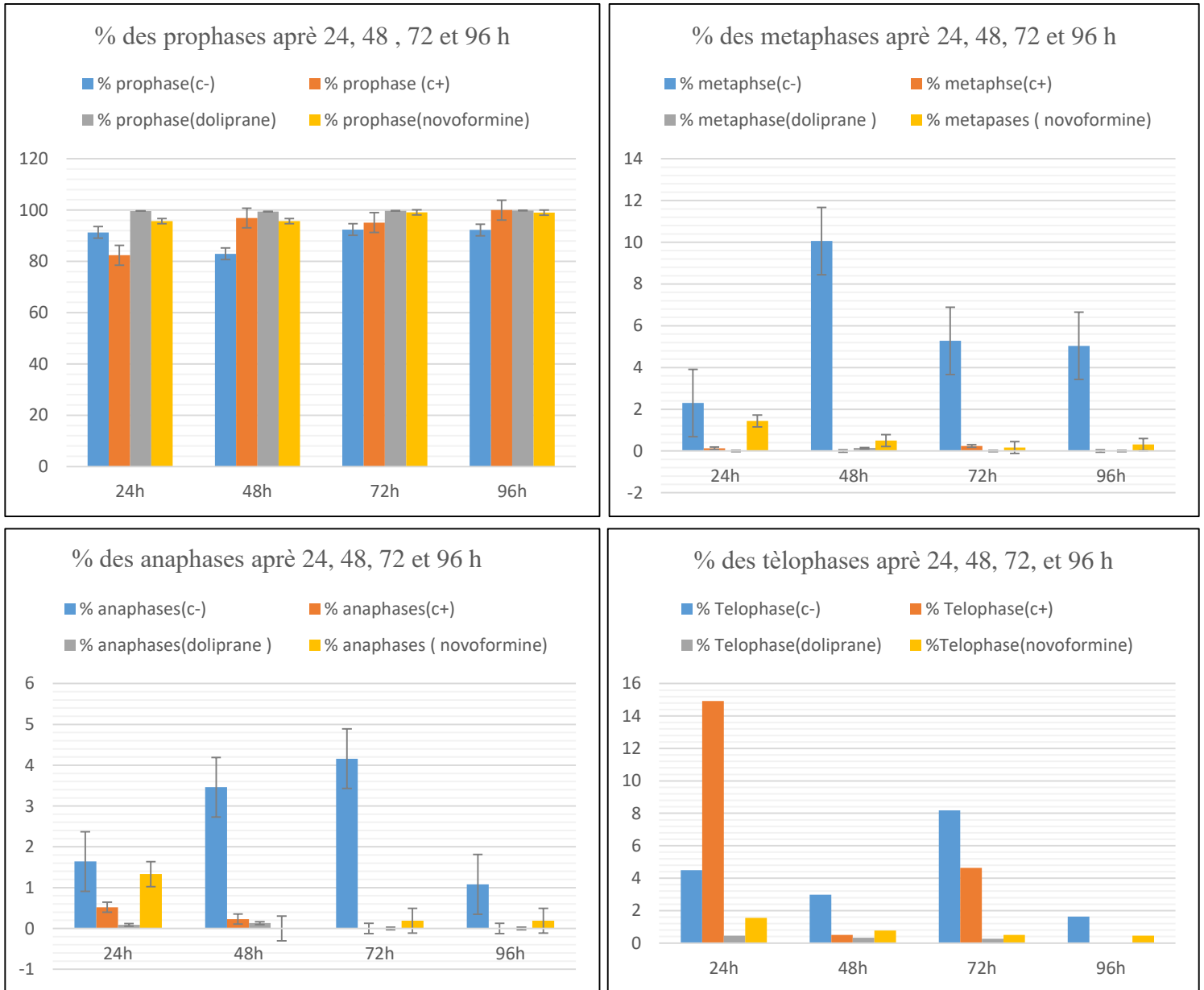


Figure 16 : Histogramme des pourcentages des divisions cellulaires

A partir de l'ensemble de ces résultats on peut déduire que les taux des divisions de toutes les phases sont très bas à l'exception de la prophase (pourcentage élevé même avec le contrôle (+)) à signaler que le taux le plus élevé est obtenu avec le contrôle (-). Le doliprane et la novofornine avec le contrôle (+) ont un effet inhibiteur de la division cellulaire, donc ces produits ont un effet génotoxique. **Fig. 17**

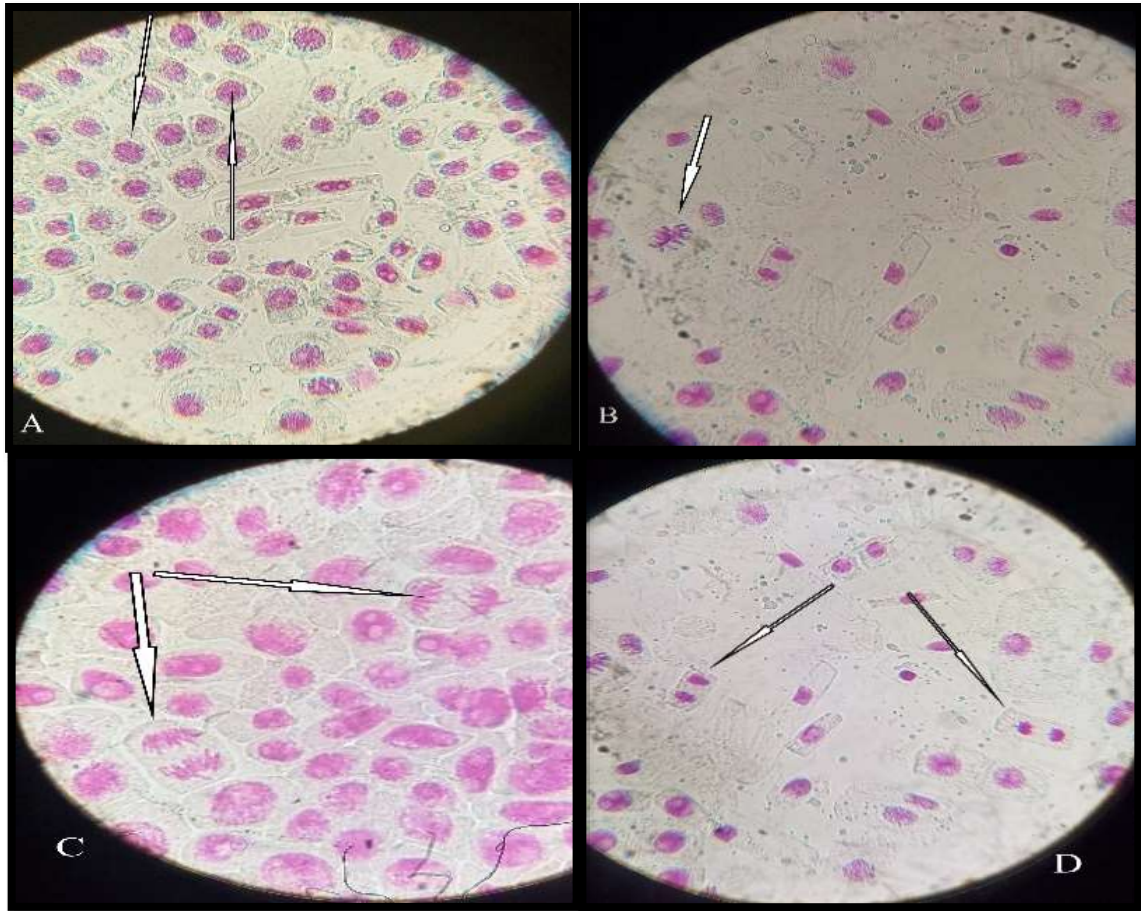


Figure 17 : Les différentes phases de la mitose (A : prophase, B : métaphase, C : anaphase, D : télophase)

2-2- Aberrations chromosomiques

Les résultats obtenus après 24h ont montré que chaque produit testé a provoqué des aberrations sur les cellules des racines mais à des niveaux différents. Ainsi, un faible score par le contrôle (-) : $38 \pm 17,54$, des anomalies multiples et plus prononcées avec le contrôle (+) : $109 \pm 6,44$, suivi par l'effet du doliprane et la novoformine : $87,8 \pm 6,81$ et $85 \pm 5,00$ respectivement. **Tab. 13**

Tableau 13 : Moyennes des aberrations après 24 h

Traitement	Nbre des cellules	Moyenne des aberrations \pm ET	Les aberrations \pm ET			
			C-Méta	Bi-nucléaire	Polyploïdie	Avec pont
C (-)	5150	38 \pm 17.54	19.6 \pm 13.04	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	4.2 \pm 2.58
C (+)	5118	109.0 \pm 6.44	0.4 \pm 0.89	52.0 \pm 17.20	7.2 \pm 5.01	0.2 \pm 0.44
Doliprane	5125	87.8 \pm 6.81	0.00 \pm 0.00	12.8 \pm 9.2	2.8 \pm 3.11	0.00 \pm 0.00
Novoformine	5152	85.0 \pm 5.00	5.00 \pm 4.79	2.00 \pm 1.09	1.8 \pm 3.12	0.00 \pm 0.00

Les résultats obtenus après 48 h ont montré que le contrôle (-) donne toujours un score faible : 32.6 \pm 20.59. Des anomalies multiples et élevées avec le contrôle (+) :

102 \pm 2.74, suivi à des degrés moindres par la novoformine et le doliprane avec 98.6 \pm 14.83 et 75 \pm 5.00 respectivement. **Tab. 14**

Tableau 14 : Moyennes des aberrations après 48 h

Traitement	Nbre de C	M total des aberrations \pm ET	Les aberrations \pm ET			
			C-Méta	Bi-nucléaire	Polyploïdie	Avec pont
C (-)	5858	32.6 \pm 20.59	8.8 \pm 4.08	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	4.2 \pm 3.7
C (+)	5085	102.0 \pm 2.74	0.2 \pm 0.4	14.4 \pm 7.11	1.2 \pm 2.4	0.4 \pm 0.8
Doliprane	5127	75.00 \pm 5.00	1.2 \pm 0.97	16.2 \pm 8.35	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Novoformine	5080	98.6 \pm 14.83	1.4 \pm 1.19	2.4 \pm 0.8	2.6 \pm 2.57	0.00 \pm 0.00

Après 72h, les cellules exposées au contrôle (-) expriment un taux d'aberration encore plus faible : 27 \pm 4.47, alors que le contrôle (+) le doliprane et la novoformine présentent des scores plus élevés : 105.2 \pm 1.64, 98.4 \pm 8.08 et 103.2 \pm 4.32 respectivement. **Tab. 15**

Tableau 15 : Moyennes des aberrations après 72 h

Traitement	Nbre de C	M total des aberrations \pm ET	Les aberrations \pm ET			
			C-Méta	Bi-nucléaire	Polyploïdie	Avec pont
C (-)	5265	27 \pm 4.47	11.2 \pm 3.27	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	1.5 \pm 1.3
C (+)	5192	105.2 \pm 1.64	0.2 \pm 0.4	13.4 \pm 10.52	0.00 \pm 0.00	0.2 \pm 0.4
Doliprane	5149	98.00 \pm 8.08	0.2 \pm 0.4	6.8 \pm 3.81	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Novoformine	5176	103.2 \pm 4.32	0.6 \pm 0.8	3.4 \pm 2.57	1.8 \pm 2.71	0.00 \pm 0.00

Après 96 h nous avons obtenu le même cas de figure, un faible score par le contrôle (-) : 25.4 \pm 3.05 et 104.4 \pm 4.04, 117.4 \pm 35.65, 110.4 \pm 8.14 avec le contrôle (+), le doliprane et la novoformine respectivement. **Tab. 16, Fig. 18**

Tableau 16 : Moyennes des aberrations après 96 h

Traitement	Nbre de C	M total des aberrations \pm ET	Les aberrations \pm ET			
			C-Méta	Bi-nucléaire	Polyploïdie	Avec pont
C (-)	5395	25.4 \pm 3.05	10.5 \pm 3.65	0.2 \pm 0.4	0.00 \pm 0.00	3.2 \pm 3.12
C (+)	5080	104.4 \pm 4.04	0.00 \pm 0.00	6.2 \pm 2.48	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Doliprane	5248	117.4 \pm 35.65	0.4 \pm 0.8	7.5 \pm 6.08	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Novoformine	5176	110.4 \pm 8.14	0.6 \pm 0.4	3.0 \pm 1.22	1.00 \pm 1.09	0.00 \pm 0.00

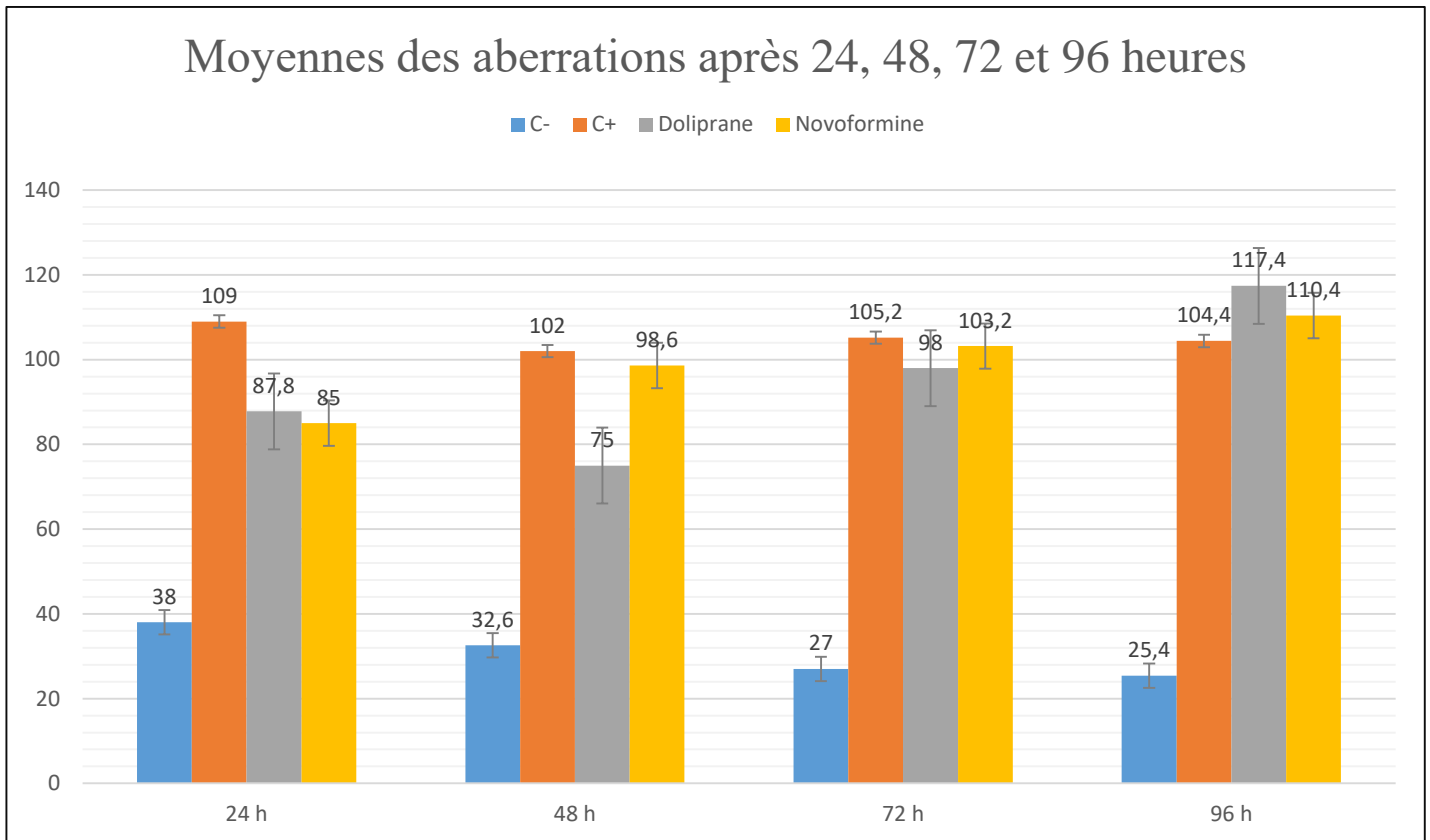


Figure 18 : Moyennes des aberrations après 24, 48, 72 et 96 h.

À partir des résultats du test d'aberrations chromosomiques réalisé sur les cellules de l'apex racinaire et avec l'observation microscopique plusieurs anomalies chromosomiques ont été révélées.

Chaque traitement a provoqué des aberrations avec des types différents et avec des scores différents. Ainsi, un faible taux des dommages par le contrôle (-) pour l'ensemble des traitements avec comme anomalie dominante : C- Métaphase et la présence d'autres types d'anomalies avec des scores très faibles.

Les scores élevés et la gravité des aberrations ont été observés dans les cellules exposées au contrôle (+) où l'apoptose a touché un grand nombre de cellules : des cellules en C- Métaphases, anaphases avec bridge, polyploïdes mais les aberrations les plus observées étaient des cellules Bi-nucléaires en plus d'autres anomalies, avec des scores faibles.

Pour les cellules exposées à la novoformine, les types des aberrations observées ont été des Bi-nucléaires et des cellules en polyploïdie avec un grand nombre de C-Métaphases à 24 h et 48 h et des polyploïdes après 72 et 96 h. Les Bi-nucléaires étaient les plus dominantes avec la présence des autres aberrations à des taux faibles.

En ce qui concerne les cellules exposées au doliprane, la présence de plusieurs types d'aberrations : apoptose cellulaires, with bridge, chromosome vagabond, les bourgeons nucléaires, des C-Métaphases et des cellules en polyploïdie. L'aberration la plus observés dans toutes les périodes était des cellules Bi-nucléaires. **Tab. 17, Fig. 19 et 20.**

Tableau 17 : % ages des aberrations les plus observées

	C -		C +		Doliprane		Novoformine	
24 h	C-Méta	19.6 ± 13.04	Bi-nucléaire	52.0 ± 17.20	Bi-N	12.8 ± 9.2	C-Métaphase	5.00 ± 4.79
48 h	C-Méta	8.8 ± 4.08	Bi-nucléaire	14.4 ± 7.11	Bi-N	16.2 ± 8.35	Polyploïdie	2.6 ± 2.57
72 h	C-Méta	11.2 ± 3.27	Bi-nucléaire	13.4 ± 10.52	Bi-N	6.8 ± 3.81	Bi-nucléaire	3.4 ± 2.57
96 h	C-Méta	10.5 ± 3.65	Bi-nucléaire	6.2 ± 2.48	Bi-N	7.5 ± 6.08	Bi-nucléaire	3.0 ± 1.22

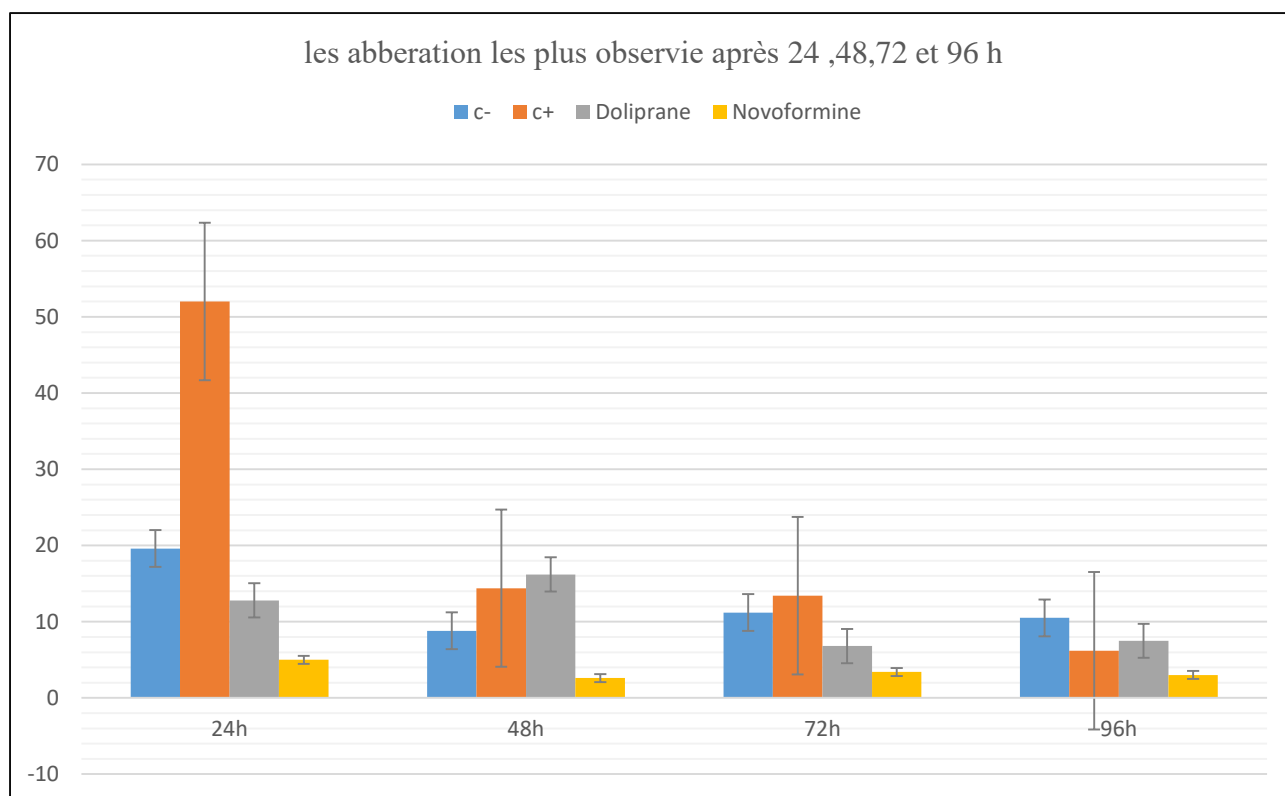


Figure 19 : Type des aberrations les plus observée pendant 24 h, 48 h, 72 h et 96 h

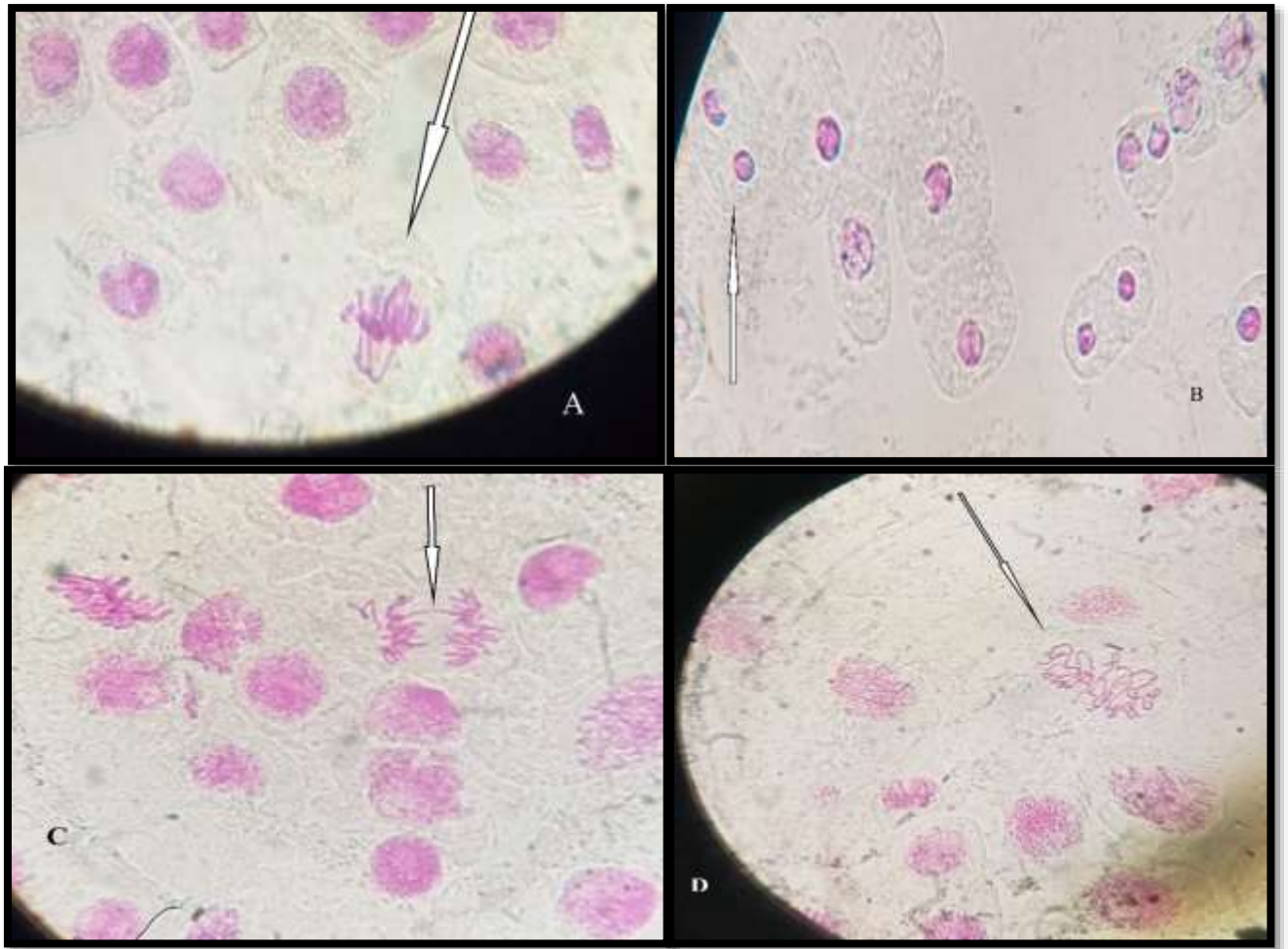


Figure 20 : Calque aberrations observé (A : C-Métaphase ; B : Bi-nucléaire ; C : avec pont ; D : polyplöidie).

Discussion

A partir des résultats de ce travail et concernant l'élongation racinaire des bulbes exposées aux deux produits testés (doliprane 1000, novoformine 850) et les deux contrôles (+) et (-), il y'a une inhibition de la croissance ou niveau de l'apex racinaire, avec l'exclusion des bulbes du contrôle (-) : (l'eau de robinet)

En deuxième position, la longueur des racines des bulbes exposés à la novoformine qui étaient inférieure à celle du contrôle (-), mais par comparaison avec le doliprane et le contrôle (+) l'effet est moins important mais qui démontre toujours un effet cytotoxique.

En plus de l'effet sur l'élongation racinaire, l'ensemble des bulbes traités ont subis un changement dans leur morphologie : coloration des racines, apparition de taches sur les bulbes, formation d'un produit visqueux blanchâtre sur les racines et pourrissement des bulbes. Ce qui montre que nos deux médicaments ont un effet cétotoxique sur les racines et les bulbes elle-même.

En ce qui concerne l'IM et le nombre d'ACs, les résultats marchent en coordination avec les résultats des observations macroscopiques. Les pourcentages des ACs les plus élevé sont obtenus au niveau des cellules exposées au contrôle (+) suivi par le doliprane après 24 h, la novoformine après 48 et 72 h, puis le doliprane après 96 h. La moyenne des nombres d'aberrations la plus basse est obtenue avec les cellules exposées au contrôle (-). Qui montre que ces de médicaments ce produits des anomalies déférents et plus grave avec chaque jour soit anogènes come des cellules polyploïdies résultent de la séparation inégale des chromosomes lors de la division cellulaire ou clastogènes comme la formation des micronoyaux résultant de la fragmentation de calque partie de chromosome ou sur l'aspe cellulaire comme l'apoptose. Ces résultats sont on corrèle avec celle de L'IM.

Les résultats du calcul de l'IM ont montré un taux de division normale des cellules exposées au contrôle (-), un taux très faible pour celles exposées au contrôle (+), et un rythme de division décroissant pour les cellules exposées aux 2 médicaments testés. Une prophase élevée mais qui décroît avec les trois autres stades de division, ce qui témoigne d'une cytotoxicité de ces deux médicaments en plus du contrôle (+).

Nos résultats ont montré que la novofomine est un inhibiteur de la division cellulaire, cette constatation est soutenue par les travaux de **Zhang et al., (2013)** qui discute dans leur article l'effet inhibiteur de la novofomine sur la prolifération et la formation de colonies de cellules 5637 et T24 *in vitro*; plus précisément, la metformine a induit un arrêt apparent du cycle cellulaire dans les phases G0/G1 .

Comme on peut citer les travaux **Ibrulj et al., (2008)**, qui ont montré que le paracétamol (composant essentiel du doliprane) a des effets génotoxiques Les résultats démontrent qu'une concentration de paracétamol de 200 µg/ml exprime certains effets génotoxiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain.

Egalement, les travaux de **Rannug et al, (1995)** qui discutent sur l'effet inhibiteur du paracétamol ou elle inhibe à la fois la synthèse réplivative de l'ADN et le processus de réparation de l'ADN chez les animaux de laboratoire. Ils ont démontré aussi leur effet génotoxique en termes de provocation des anomalies. Le paracétamol augmente la fréquence des lésions chromosomiques dans les lignées cellulaires de mammifères, les lymphocytes humains. Ces observations sont dans le même contexte que nos résultats sur l'effet du doliprane responsable des aberrations chromosomiques.

A decorative graphic of a scroll, oriented vertically on the left side of the page. The scroll is white with a black outline and features a grey circular element at the top, suggesting a binding or a rolled-up edge. The main body of the scroll is a horizontal rectangle with rounded corners, containing the text.

Conclusion et Perspectives

Conclusion

L'utilisation des produits pharmaceutiques et une nécessité pour chaque être vivant, malheureusement ces médicaments peuvent présenter un danger plus grand que la maladie elle-même à cause de leurs effets indésirables.

L'utilisation des tests de génotoxicité devient plus fréquente parce que ces tests apportent des informations supplémentaires sur les effets sur le patrimoine génétique de la cellule.

Cette étude a contribué à l'évaluation des effets cytotoxique et génotoxique de deux médicaments (doliprane 1000 mg et novoformine 850 mg) par le test *Allium cepa*.

Pour l'effet cytotoxique, les résultats de ce travail ont montré un changement visible et sur l'aspect des bulbes d'*Allium cepa* (pourrissement des plaques racinaires), développement des plaques blanches pour les bulbes exposés au doliprane et des tâches blanchâtres sur les racine des bulbes exposées à la novoformine. Cependant, les bulbes du contrôle négatif n'ont présenté aucune anomalie en plus d'une élongation racinaire normale. Ces résultats témoignent de la cytotoxicité de ces deux produits.

À partir des calculs des IMs des cellules méristématiques racinaires de l'*Allium cepa*, et en comparaison des 2 produits testés avec les contrôles négatif et positif. En ce qui concerne les phases de la mitose, absence de toutes les phases sauf la prophase présente avec un grand pourcentage dans les cellules exposées au doliprane, à la novoformine et au contrôle positif par comparaison avec les cellules du contrôle négatif.

Les aberrations chromosomiques observé dans les différents traitements sont : C-Métaphases et cellules bi-nucléaires, mais à des taux faibles avec le contrôle négatif et le doliprane et des taux élevés avec le contrôle positif et la novoformine.

A travers ces résultats, le doliprane et la novoformine sont des produits cytotoxiques et génotoxiques sur les racines d'*Allium cepa* avec un effet inhibiteur de la division cellulaire.

Il est recommandé d'utiliser ces médicaments selon la posologie prescrite par le médecin traitant et d'éviter l'automédication et surtout l'abus dans la prise de ces médicaments.

Conclusion et perspective

Cette étude est une première contribution sur la recherche des effets cytotoxiques et/ou génotoxiques des médicaments à large utilisation par notre population, mieux encore une auto-utilisation (automédication) surtout par le doliprane.

Comme perspectives, il est nécessaire d'élargir l'étude des effets de ces médicaments par l'utilisation des autres tests afin de confirmer les effets déterminés par cette étude.

Egalement, tester d'autres produits pharmaceutiques à large utilisation par la population.



Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- Breu W., (1996). *Allium cepa* L (Onion) Part 1 : Chemistry and analysis. *Phytomedicine*, 3(3), P 293-306.
- Costa S., Teixeira J. (2014). Essai de la comète. *Encyclopedie de toxicologie* troisième édition, el Sevier, p (1020-1023).
- Cotelle S., (1999) .Etude de la génotoxicité de matrices complexes à l'aide de plantes supérieures. *Ecologie, Environnement*. Université Paul Verlaine - Metz. Français. P, 259.
- Cresencio C., Cabuga Jr., Julene J.Z., Abelada Rene R.Q. Apostado, Brent Joy H. Hernando, John Erick C. Lador, Owen Lloyd P. Obenza, Christian James R. Presilda, Honelyn C. Havana. (2017). *Allium cepa* test : An evaluation of genotoxicity. *Proceedings of international Academy of Ecology and Environmental Sciences*, 886, 7 :(1), P 12-19.
- De Méo M. (1997). Le test d'Ames ou mutatest. *La Gazette du LABORATOIRE*. P, 20
- Dégremont C., Cachot G. (2010). Génotoxicité - Quel risque pour les espèces aquatiques. *Seins avale*. V2.2, P (4).
- El Khoury JW., Décosterd D. Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ?.(2013). *revue médicale suisse*, 394 médecine d'urgence.
- Fardel O., Vernhet L, Nouvel V. (2009). Utilisation des tests de génotoxicité pour la surveillance de l'exposition des travailleurs dans l'industrie du traitement et recyclage des déchets. P 146. 1996,
- Gormley JJ., (1996). White willow bark is a gentle, effective pain-reliever, *Better Nutrition*.
- Grant W F. (1999). Higher plant assays for the detection of chromosomal aberrations and gene mutations _ a brief historical background on their use for screening and monitoring environmental chemicals. *Mutation* .El Sevier. Volume 426, Issue 2. P 107_112.
- Ibrulj S., Rahmanovic A, Haveric S, Haveric A. (2007). Évaluation cytogénétique des effets du paracétamol dans la culture de lymphocytes humains. *pub Med. Drug and chemical toxicology*, V : 30, P 133_143.

- Khanna N., Sharma S. (2013). Allium cep Root Chromosomal aberration Assay : A Review. *Indian J. Pharm. Biol. Res* Vol. 1 (3) P, 15
- Leme D., Morales M. (2009). Allium cepa test in Environmental monitoring : A Review on its application. *Mutation Research/reviews in mutation research* 682, P, 71_81.
- Matsuyama R., Ogata K, Oota M. (2009). Comet Assay, a New in vivo Mutagenicity Test - Regulatory Significance and Scientific Development. *Semantic scholar. Environmental Health Science Laboratory*. vol. 2009-II. P, 10
- Meredith TJ., Gouldin R. (1980). Paracétamol. *Postgraduate Medical Journal. Pub Med*. 56(657) :459-73.
- Orsière T., Iarmarcovai G, Botta A. (2008). Les micronoyaux, un biomarqueur de susceptibilité. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. el Sevier, Volume 69, Issue 3, Pages (475-484).
- Orsière T., Sari-Minodier I, Decome L, Botta C, Iarmarcovai G, Botta A. (2013). De la génotoxicologie à la biosurveillance. Risque génotoxique et ovocytes : principes de toxicologie génétique et applications Genotoxicity risk assessment and oocytes : Basis of genetic toxicology and application in reproductive science. *El Sevier*, Volume 41, Issue 9, Pages (544-547).
- Ortega E.M.I. (2004). genotoxicity tests : Usefulness in occupational health Difficulties encountered in their application to the workers medical survey .*Arch Public Health* 62, P (71_81).
- Rannug U., Holme J.A, Hongslo J.K, Srám R. (1995). Une évaluation de la toxicité génétique du paracétamol. *Recherche sur les mutation/mécanismes fondamentaux et moléculaire de la mutagenèse*. Elsevier, V : 327, numéro 1 et 2, P 179_200.
- Russo A. (2000). In vivo cytogenetics : mammalian germ cells. *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 455, P 167_189.
- Sanduloviciu M., ornayvaz F R. (2015). Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule, 477 diabète. *revue médicale suisse*.
- Seirafi M., Iten A, Hadengue A. (2007). Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. 129 *Médecine interne générale*. . revue médicale suisse.
- Serono M. (2022). Glucophage 850 mg cp pellic. Vidal. consulté le 13 mai. *Mise à jour* : 28 Octobre 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/glucofage-850-mg-cp-pellic-7616.html>.

- Urvashi V, Gupta S, Mathur P, Suravajhala P, Bhatnagar P. (2018)., Microbial Mutagenicity Assay : Ames Test., Bio-Protocol 8 (6), P 2.
- Urvashi V, Gupta S, Mathur P, Suravajhala P., (2018). Genetic approach for assessing the mutagenicity in Salmonella strains. Microbial Mutagenicity Assay : Ames Test. Bio-Protocol, Vol 8, Iss 6, DOI : 10.21769/BioProtoc.2763
- Van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP. (2004). La valeur pronostique de la prolifération dans le cancer du sein invasif. J Clin Pathol. 57 (7) : P, 675–81
- Zhang T, Guo P, Zhang Y, Xiong H, Yu X, Xu S, Wang X, He D, Jin X., (2013). Le médicament antidiabétique metformine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de la vessie in vitro et in vivo. Pub Med. V : 18 ; P 14_12

Site web

[1]. Pharma GDD, Doliprane 1000 mg comprimé, 2023. Consulté le 20 mai. <https://www.pharma-gdd.com/fr/doliprane-1000-mg-8-comprimes>

[2]. Commission de la transparence. Doliprane 1000 mg, comprimé B/8 et B/100., Laboratoire Theraplix., 2002(la France). Consulté le 22 avril. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct021179.pdf>

[3]. ANSM., (2023). Doliprane 1000 mg, gélule - notice patient. Base de données publique des médicaments. Dernière mise à jour le 05/06/2023.consulté le 30 avril. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69309629&typedoc=N>

[4]. SERONO M. (2022). Glucophage, comprimé pelliculé Chlorhydrate de metformine. Base de données publique médicales. Dernière mise à jour le 05/06/2023.consulté le 23 mai. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68583940&typedoc=N>

[5]. Base de Données Publiques des Médicaments (BDPM). (2020). Glucophage 850 mg, comprimé pelliculé. sante.fr. consulté le 20 mai. <https://www.sante.fr/medicament/metformine/glucofage-850-mg-comprime-pellicule#:~:text=C%27est%20un%20m%C3%A9dicament%20utilis%C3%A9,qui%20est%20dans%20le%20sang>

- [6]. AquaPortail. (2008). Génotoxicité : définition. Consulté le 2 avril. Mise à jour le 18/11/2020.<https://www.aquaportail.com/definition-4175-genotoxicite.html>
- [7]. Naciri M., (2015).test de micronoyaux. Bio-marqueurs et Bio-indicateurs de Génotoxicité. Université Mohammed V-Agdal. P (17).
- [8]. Aqua portail. (2011). Aberration chromosomique : définition. Des aberrations chromosomiques. (Mise à jour le 02/02/2022). Consulté le 16 avril. <https://www.aquaportail.com/definition-9963-aberration-chromosomique.html>
- [9]. REZGOUN. , CHELLAT Dj. (2020). Mécanique chromosomique normale. L'enjambement (Campbell, 2004). P 7. Consulté le 5 juin. <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/2.%20CHAP%20II.%20M%20CHR%20N.pdf>.
- [10]. boucher B. Comment montrer la présence d'ADN. La boit a outille SVT. Consulté le 29 mai. <https://svt.ac-versailles.fr/IMG/archives/bosvt/adn.html>.