

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Université Constantine 3

جامعة قسنطينة 3

Faculté De Médecine

كلية الطب

Département De Pharmacie

قسم الصيدلة



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du
diplôme de Docteur en Pharmacie

L'évaluation de l'effet mutagène des médicaments

Présenté par :

- Benhabiles Selma
- Kara Mostefa Abd Elbadiâ
- Roudi Meriem

Encadré par :

- Dr/ M. T. Derouich
- Dr/ N. Brik

Sommaire :

INTRODUCTION :	1
PARTIE THEORIQUE :	3
<u>Chapitre I : Rappels sur le code génétique et les mécanismes de transmission :</u>	
- Généralités	4
A. Les gènes	5
B. Le code génétique	5
C. La transcription des gènes :	5
D. La traduction	6
E. La réplication de l'ADN :	6
F. La division cellulaire	7
<u>Chapitre II : Mutations génétiques :</u>	
A- Le polymorphisme	8
B- Les types de mutations	8
C- Les lésions de l'ADN	9
D- La réparation des dommages de l'ADN :	10
1- Les types des dommages	10
2- Mécanismes limitant les lésions de l'ADN	11
<u>Chapitre III : La cancérogénèse : une conséquence de la mutagénèse :</u>	
1- Définition du cancer	13
2- Agent conduisant au développement d'un cancer	13
3- Mécanisme moléculaire de la cancérogénèse	13
<u>Chapitre IV: Agents mutagènes et leur mécanisme d'action :</u>	
1- Critères de classification en mutagènes	16
2- Types d'agents mutagènes	16
<u>Chapitre V : La vie des médicaments</u>	
A- La recherche exploratoire	20
B- L'expérimentation préclinique	20
C- L'expérimentation clinique	20

D- La pharmacovigilance	20
• l'expérimentation préclinique	21
1- Le dossier technique et analytique	21
2- Les études de pharmacologie	22
3- Les études de reproduction	22
4- Les études de toxicité	23
5- Etudes de cancérogénicité	24
6- Etudes de mutagénèse.	24

Chapitre VI : Les tests d'évaluation de l'effet

génomérique/mutagène :

1- Essai de mutation réverse sur des bactéries	26
2- Test des comètes in vivo en conditions alcalines sur des Cellules de mammifères	27
3- Essai d'aberrations chromosomiques chez les mammifères	28
4- Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères	29
5- Le test des micronoyaux in vivo sur les érythrocytes de Mammifères :	31
⇒ Application du test de micronoyaux dans l'évaluation de l'effet antimutagène	37

PARTIE PRATIQUE

I. INTRODUCTION	40
II. Présentation de la plante	40
III. Matériel et méthodes	42
III.1. Matériel	42
III.2. Méthodes	43
A. Selection et préparation des animaux	43
B. Solvants et véhicules	43
C. Le mode opératoire	43
C.1. L'étude aigue	43
C.2. l'étude subaigue	49
C.3. L'étude de l'activité antimutagène	50
D. Analyse statistique	
IV. Résultats :	
IV.1. Résultats de l'étude saubaigue	51
IV.2. Résultats de l'étude aigue	52
IV.3. Résultats de l'étude de l'activité antimutagène	54
IV.4. Résultats de l'étude de toxicité	55

V.	Analyse :	
	1. Analyse des résultats de l'étude subaigue	56
	1.1. Numération des MNPCE	56
	1.2. Numération des MNNCE	59
	2. Analyse des résultats de l'étude aigue	62
VI.	DISCUSSION	66
VII.	Conclusion	66
	Conclusion Générale	67
	Annexes	69
	Bibliographie	74
	Glossaire	77

Résumé :

Le but de notre travail est de passer en revue les aspects scientifiques et techniques relatifs à l'effet génotoxique (mutagène) des médicaments.

Dans sa partie pratique, notre mémoire a permis la mise au point d'un test de mutagénèse : l'essai de micronoyaux *in vivo* sur érythrocytes de la souris, ainsi que la réalisation d'une application pharmacologique de ce test pour un essai de l'activité antimutagène.

Mots clés : génotoxique, test de micronoyaux *in vivo*, antimutagène

Abstract:

The aim of our work is to review the scientific and technical aspects related to the genotoxic (mutagen) effect of a drug substance.

The experimental part of our study allowed us to establish a mutagenesis assay : the *in vivo* micronucleus assay on mice erythrocytes, as well as a pharmacological application of this test to evaluate an antimutagen activity.

Key words : genotoxic, the *in vivo* micronucleus assay, antimutagen

ملخص:

الهدف من هذا العمل هو استعراض الجوانب العلمية و التقنية المتعلقة بمفعول سمي وراثي - مطفر - لمادة دوائية.

في الجانب التطبيقي، قمنا باستعمال اختبار القدرة على احداث طفرات: تجربة النوى المجهرية في الوسط الحيوي على كريات الدم الحمراء للفران البيضاء، كما و قمنا بتطبيق هذا الاختبار لاستقصاء وجود خاصية مضادة للطفرات.