

PHARMACOLOGIE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'Enseignement
Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Constantine III
Faculté De Médecine
Département De Pharmacie

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قسنطينة III

كلية الطب

قسم الصيدلة



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

ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIMUTAGÉNIQUE DE TILIA CORDATA

Rédigé par :

- * BELKHITER Nouara
- * BOUTEMINE Yasmine
- * ZEROUAK Ouarda

Encadré par :

- * Dr/ Med. T. DEROUICHE

Session : Mai 2017

Sommaire :

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

Partie théorique :

Chapitre I : mutations génétiques

1- Définition	4
2- Classification	4
2.1- Mutations ponctuelle	4
2.2- Mutations chromosomiques	5
a. Anomalies du nombre	5
b. Anomalies de structure	6
3- Causes d'apparition de mutation	7
3.1- Mutations spontanées	7
3.2- Mutations induites	7
4- Conséquences des mutations	7

Chapitre II : Mutation et risque Cancérigène :

1- Caractéristiques d'une cellule cancéreuse	8
2- Cancérogenèse	10
2.1- Les étapes de la cancérogenèse	10
2.2- Les gènes impliqués dans l'initiation	10
2.3- Mode d'action des agents cancérogènes	11
3- Impacte de la mutation dans la cancérogenèse	12

Chapitre III : les agents mutagènes :

1- Définition des agents mutagènes	13
2- Classification des mutagènes	13
3- Types d'agents mutagènes	13
3.1- Les mutagènes biologiques	13
3.2- Les mutagènes physiques	14
3.3- Les mutagènes chimiques	15
a. Analogues de bases	15
b. Agents désaminant ou agents modifiant l'ADN	15

c. Agents intercalants	15
e. Autres mutagènes chimiques : les médicaments cytotoxiques	16
4- Les mutagènes végétaux	16

Chapitre IV : Les tests toxicologiques d'évaluation de l'effet mutagène/génotoxique :

1- Génotoxicité et l'apparition des mutations	18
2- Principe des tests de génotoxicité	18
3- Les tests d'évaluation de l'effet génotoxique/mutagène	18
3.1- Essai de mutation réverse sur des bactéries (test d'Ames).....	18
3.2- Test des comètes in vivo en conditions alcalines sur cellules de mammifères (single cell gel electrophoresis).....	19
3.3- Essai d'aberrations chromosomiques chez les mammifères	20
3.4- Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères	21
3.5- Test de micronoyaux in vivo sur les érythrocytes de mammifère.....	22

Chapitre V : les agents antimutagènes :

1- Définition d'un Antimutagène	27
2- Classification	27
2.1- Antimutagènes avec pouvoir antioxydant	27
2.2- Antimutagènes qui inhibent l'activation des mutagènes	27
2.3- Agents bloquants	28
2.4- Antimutagènes avec de multiples mécanismes d'action	28

Chapitre VI: Les agents antimutagènes d'origine végétale :

1- Composés phénoliques	29
1.1- Flavonoïdes	29
1.2- Coumarines	29
1.3- Tanins	29
2- Caroténoïdes	29
3- Chlorophylle	30
4- Vitamines	30
5- Terpénoïdes	30

Chapitre VII : Tilleul à petites feuilles, Tilia cordat : aspects botaniques

Phytochimiques :

1- Description botaniques	31
2- La partie utilisée: la drogue	31
2.1- Identification de la drogue à l'état frais.....	31
2.2- Identification de la drogue à l'état sec	32
3- Aspects phytochimiques	32
4- Effets et usages médicaux	32

Chapitre VIII: Activités mutagénique et anti mutagénique des éléments

chimiques de Tilia cordata :

1- Composés phénoliques	34
1.1- Les acides phénoliques	34
1.1.1- L'acide caféique	34
1.1.2- Autres acides phénoliques	35
1.2- Les flavonoïdes	36
1.2.1- Quercétine	36
1.2.2- Kaempférol	36

Partie pratique :

I- Matériel	39
I.1- Réactifs	39
I.2- Substances d'essai	40
I.3- Instruments	40
II. Méthodes.....	41
II.1- Sélection et préparation des animaux	41
II.2- Solvants / véhicules	41
II.3- Application du test de micronoyaux dans l'évaluation de l'effet antimutagène	42
II.4- Mode opératoire	43
II.4.1- Analyse botanique de la plante Tilia cordata:.....	43
a- Examens macroscopiques	43
b- Examens microscopiques.....	43

II.4.2- Analyse phytochimique: (Screening phytochimique)	45
a- Recherche des polyphénols	45
b- Recherche des stéroïdes	47
c- Recherche des alcaloïdes	47
II.4.3- Chromatographie sur couche mince (CCM Préparation de l'extrait aqueux)	48
II.4.4- Préparation de l'extrait aqueux	48
II.4.5- Préparation de l'extrait hydro-alcoolique	49
II.4.6- Préparation des solutions à administrer.....	49
a- Préparation de la solution injectable du cyclophosphamide	49
b- Préparation de la solution de l'extrait aqueux.....	49
c- Préparation de Solution de l'extrait hydro-alcoolique	50
II.4.7- Traitement	50
II.4.8- Prélèvement	50
II.4.9- préparation des frottis	51
II.4.10- Coloration	52
a- Préparation des solutions tampon de Sorensen.....	52
b- Préparation des colorants.....	52
c- Protocole de coloration	53
II.4.11- Lecture sous microscope optique	53
II.4.12- Etude de la toxicité orale aigüe	54
III. Résultats.....	56
III.1- Analyse botanique	56
III.2- Analyse phytochimique	59
III.3- Chromatographie sur couche mince	60
III.4- Etude antimutagénique	62
Application numérique de l'équation	64
III.5- Toxicité aigüe	65
IV. DISCUSSION.....	66
Conclusion Générale	67
Annexe	69
Bibliographie	73
Glossaire	79

Résumé :

Le but de notre travail est d'appliquer une méthode d'étude de l'activité antimutagénique à une plante appelée tilleul. La méthode utilisée repose sur la prévention de l'apparition d'un micronoyau induit par le cyclophosphamide. Notre étude a démontré l'effet antimutagénique d'extraits de tilleul mais qui varie en fonction de la composition de ces derniers.

Mots clés : micronoyau, antimutagène, tilleul.

Abstract:

The aim of our work is to apply a method of studying antimutagenic activity to a plant called linden. The method used is based on the prevention of the micronucleus's appearance induced by cyclophosphamide. Our study has demonstrated the antimutagenic effect of linden extract but which varies according to the composition of linden.

Key words: micronucleus, antimutagen, linden.

الملخص:

الهدف من عملنا هو استخدام تقنية تسمح بدراسة النشاط المضاد للطفرة الوراثية لنبذة الزيزفون. تعتمد هذه التقنية على ملاحظة تأثير مستخلصات النبتة في الحد من ظهور النويات الصغرى التي يسببها السيكلوفوسفاميد. أثبتت دراستنا مفعول هذه المستخلصات كمضادات للطفرة الوراثية لكن هذا النشاط يختلف حسب التركيبة الكيميائية.

الكلمات المفتاحية: النوية الصغرى، مضاد الطفرة، الزيزفون.