

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention
Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Thème :

L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE EN TOXICOLOGIE

Soutenu publiquement le : 26/06/2024

Présentée et soutenu par :

TORCHE Assia Darine

BOUCHEBITA Sara

BOUCHETOB Yassine

MERABET AMOR Khalid

Encadrante : DR. YAMOUN Assia

Maître de conférences B en toxicologie

Jury d'évaluation :

Président du jury : PR. BENBOUDIAF Sabah

Examinatrice 01 : DR. KOULOUGHLI Khaoula

Examinatrice 02 : PR. NOUIOUA Wafa

Professeur en toxicologie

Maître-assistante en toxicologie

Maître de conférences A en
écologie et environnement

Année Universitaire 2023/2024

RÉSUMÉ

Introduction :

L'expérimentation animale est indispensable en toxicologie pour évaluer les effets délétères des substances chimiques et pharmaceutiques. Ce mémoire se concentre spécifiquement sur l'hépatotoxicité du paracétamol, un analgésique largement utilisé, en utilisant des souris comme modèle expérimental. L'objectif principal de cette recherche est de mettre en évidence l'importance de l'expérimentation animale pour disséquer les mécanismes de toxicité hépatique induits par le paracétamol, de mesurer l'étendue des dommages au foie en fonction de différents dosages. Par ailleurs, la détermination de la dose létale 50 (DL50) a été un objectif clé de cette étude. En respectant les exigences de la ligne directrice OCDE 423, nous avons pu établir que la DL50 du paracétamol chez les souris de laboratoire est fixée à 300mg/kg. Cette mesure est essentielle pour évaluer la toxicité aiguë du paracétamol et fournir des données cruciales pour les évaluations de sécurité et les régulations pharmacologiques.

Matériels et méthodes :

L'étude a été menée en administrant des doses variées de paracétamol à des groupes de souris, conformément aux lignes directrices de l'OCDE 423, suivie de l'observation des effets sur la fonction hépatique et la structure du foie. Les souris ont été divisées en plusieurs groupes, comprenant un groupe témoin et plusieurs groupes expérimentaux recevant des doses croissantes de 300mg/kg et 2000mg/kg de paracétamol. Les paramètres biochimiques, tels que les niveaux de transaminases (ALT et AST), ont été mesurés pour évaluer la fonction hépatique. De plus, des analyses histopathologiques du tissu hépatique ont été réalisées pour détecter les lésions cellulaires et tissulaires.

En suivant les consignes de la ligne directrice OCDE 423, nous avons pu déterminer la dose létale 50 (DL50), fixée à 300 mg/kg.

Résultats :

Les résultats démontrent une relation dose-dépendante entre l'administration de paracétamol et l'élévation des niveaux de transaminases, indiquant des dommages hépatiques proportionnels à la dose administrée. Les analyses histopathologiques révèlent des lésions significatives, notamment la nécrose hépatique et l'inflammation, particulièrement marquées aux doses élevées, prouvant ainsi l'hépatotoxicité du paracétamol.

Conclusion :

Pour conclure, cette recherche illustre l'importance cruciale de l'expérimentation animale pour l'évaluation des risques toxicologiques, en particulier pour les médicaments couramment utilisés comme le paracétamol. Elle approfondit notre compréhension des effets hépatotoxiques du paracétamol et démontre de manière convaincante la valeur des modèles animaux dans l'évaluation des risques toxiques.

Abstract :

Introduction :

Animal experimentation is essential in toxicology to evaluate the deleterious effects of chemical and pharmaceutical substances. This thesis focuses specifically on the hepatotoxicity of paracetamol, a widely used analgesic, using mice as an experimental model. The main objective of this research is to highlight the importance of animal experimentation in dissecting the mechanisms of paracetamol-induced liver toxicity and to measure the extent of liver damage based on different dosages. Additionally, determining the lethal dose 50 (LD50) was a key objective of this study. By adhering to OECD 423 guidelines, we established that the LD50 of paracetamol in laboratory mice is set at 300 mg/kg. This measurement is crucial for assessing the acute toxicity of paracetamol and providing crucial data for safety assessments and pharmacological regulations.

Materials and Methods :

The study was conducted by administering various doses of paracetamol to groups of mice, in accordance with OECD 423 guidelines, followed by observing the effects on liver function and liver structure. Mice were divided into several groups, including a control group and several experimental groups receiving increasing doses of 300 mg/kg and 2000 mg/kg of paracetamol. Biochemical parameters such as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were measured to assess liver function. Additionally, histopathological analyses of liver tissue were performed to detect cellular and tissue lesions. Following OECD 423 guidelines, we were able to determine the lethal dose 50 (LD50), which was set at 300 mg/kg.

Results :

The results demonstrate a dose-dependent relationship between paracetamol administration and elevated transaminase levels, indicating dose-dependent liver damage. Histopathological analyses reveal significant lesions, including hepatic necrosis and inflammation, particularly pronounced at high doses, thereby proving the hepatotoxicity of paracetamol.

Conclusion :

In conclusion, this research illustrates the crucial importance of animal experimentation in assessing toxicological risks, especially for commonly used medications such as paracetamol. It deepens our understanding of paracetamol-induced hepatotoxic effects and convincingly demonstrates the value of animal models in toxicological risk assessments.

ملخص

مقدمة :

تُعدّ التجارب على الحيوانات ضرورية في علم السموم لتقييم الآثار الضارة للمواد الكيميائية والصيدلانية. يركز هذا البحث بشكل خاص على السمية الكبدية للباراسيتامول، وهو مسكن شائع الاستخدام، باستخدام الفئران كنموذج تجريبي. الهدف الرئيسي من هذا البحث هو إبراز أهمية التجارب على الحيوانات لتفكيك آليات السمية الكبدية الناجمة عن الباراسيتامول، وقياس مدى تلف الكبد وفقاً لجرعات مختلفة. بالإضافة إلى ذلك، كان تحديد الجرعة القاتلة الوسطية (LD50) هدفاً رئيسياً لهذه الدراسة. بامتثال لمتطلبات الخط التوجيهي لمنظمة التعاون والتنمية الاقتصادية (OECD 423)، تمكنا من تحديد أن الجرعة القاتلة الوسطية للباراسيتامول لدى الفئران المختبرية تُقدّر بـ 300 ملغ/كغ. هذه القياس ضروري لتقييم السمية الحادة للباراسيتامول وتوفير بيانات حاسمة للتقييمات الأمنية والتنظيمات الصيدلانية.

المواد والطرق :

تم إجراء الدراسة عن طريق إعطاء جرعات متفاوتة من الباراسيتامول لمجموعات من الفئران، وفقاً لإرشادات OECD 423، تلاها مراقبة التأثيرات على وظيفة الكبد وبنية الكبد. تم تقسيم الفئران إلى عدة مجموعات، بما في ذلك مجموعة شاهد وعدة مجموعات تجريبية تتلقى جرعات متزايدة من 300 ملغ/كغ و2000 ملغ/كغ من الباراسيتامول. تم قياس المعايير الكيميائية مثل مستويات الأحماض الأمينية (ALT) و (AST) لتقييم وظيفة الكبد. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليلات نسيجية تشريحية للأنسجة الكبدية للكشف عن الأضرار الخلوية والنسيجية.

تمكنا بالامتثال لإرشادات OECD 423 من تحديد الجرعة القاتلة (DL50)50، والتي تم تحديدها عند 300 ملغ/كغ.

النتائج :

تظهر النتائج علاقة تبعية الجرعة بين إعطاء الباراسيتامول وارتفاع مستويات الأحماض الأمينية، مما يشير إلى أضرار كبدية تتناسب مع الجرعة المعطاة. تكشف التحليلات التشريحية عن أضرار ملحوظة، بما في ذلك التخر الكبد والالتهاب، خاصة عند الجرعات العالية، مما يثبت سمية الكبد الناجمة عن الباراسيتامول.

الخلاصة :

لختام الأمر، توضح هذه الدراسة أهمية التجارب على الحيوانات في تقييم المخاطر السمية، خاصة بالنسبة للأدوية المستخدمة بشكل شائع مثل الباراسيتامول. تعمق الدراسة فهماً للتأثيرات السمية على الكبد الناجمة عن الباراسيتامول وثبتت قيمة النماذج الحيوانية بشكل مقنع في تقييم المخاطر السمية.