

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم البيولوجيا الجزئية  
والخلوي

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

**Etude de l'effet du paracétamol sur un modèle biologique  
d'escargot *Helix aspersa***

**Membres de Jury :**

Président : Dr. Chebab S.

Examinatrice : Dr. Benchouib I.

Encadreur : Dr. Zouaghi M.F.

**Présenté par :**

Tebboub Lamia

Tebbboub Kawther

Boulahtid Abir

Année Universitaire 2020/2021

Numéro d'ordre (bibliothèque):.....

## **Remerciements**

**Tout d'abord, nous tenons à remercier LE DIEU le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force et la patience afin d'accomplir ce modeste travail.**

**Nous désirons adresser nos remerciements les plus chaleureux à notre encadrant**

**Dr. Zouaghi Mohammed Fatah.**

**Nous avons eu la chance de travailler avec vous et de bénéficier de vos connaissances et votre compétence, nous vous remercions pour les précieux conseils que vous nous avez prodigués.**

**Pour votre aide et votre orientation durant toute la période du travail.**

**Nous voudrions également vous témoigner notre gratitude pour votre confiance, votre patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.**

**Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr Habila, Dr Chebab Pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude et pour avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury et d'examiner notre travail.**

**Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis et à toutes les personnes qui nous ont encouragées de près ou de loin d'une manière ou d'une autre à la réalisation de ce mémoire.**

### Dédicace

Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je décide ce travail à :

♥ À ma chère mère " Habiba" pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

♥ À mon père "Rabia" pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ À mon mari : Mohammed.

♥ À mes chers frères : Hicham, Mourad, Aissame et moussa.

♥ À mes chers soeurs : Widad et Souad.

♥ À mes chères femmes de mes frères : Linda et Asma.

♥ À toute ma famille et mes proches.

♥ À mes amies : Zina, Rokia, Saida, Latifa, Sara et Hanane.

♥ À mon cher binôme : Kawther.

♥ *À tous ceux qui me sont chers.*

*Lamia*

## Dédicace

Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force,  
Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je décide ce travail à :

♥À ma chère mère 'Fajria' pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et  
ses valeureux conseils durant mes années d'études.

♥À mon père 'Saeid' pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout  
pour sa noblesse infinie.

♥À mes chers frères : Ilyas, Ayoub, Oussama, Younes, Ayman et Zin eldin.

♥À ma chère sœur : Nabila.

♥ À la femme de mon cher frère : Asya.

♥À toute ma famille et mes proches.

♥À mes amies : Zina, Rokia, Saida, Latifa, Sara, Hanane, Halima, Dalila, Fatima et  
Soumia.

♥À mon cher binôme : Lamia.

♥ *À tous ceux qui me sont chers.*

*Kawther*

## Dédicace

Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je décide ce travail à :

♥ À ma chère mère " Leila" pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

♥ À mon père "Ahcene" pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ À mon mari : Lotfi .

♥ À mes chers frères : Houssine et Yasser.

♥ À mes chers soeurs : Ranai , Houyam , Wissal et Khauola .

♥ À mon Grand-père " Moukhtar" que dieu lui fasse miséricorde

♥ À ma Grand-mère "Fatima".

♥ À mes tantes : Akila , Nouora, Yassmina, Zineb.

♥ À toute ma famille et mes proches.

♥ À mes amies : Faiza, chahira, khawla et kheira.

♥ *À tous ceux qui me sont chers.*

*Abir*

## Liste des Abréviations

**AINS** : Anti inflammatoires non stéroïdiens

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**AVK** : Anti vitamine K

**BBC** : Bleu brillant de commassie

**BSA** : Albumine de sérum de bœuf

**CAT** : Catalase

**COX** : Cyclo-oxygénases

**CYP450** : Cytochrome P450

**DCI** : Dénomination commune internationale

**FAD** : Flavine adénine dinucleotide

**GSH** : Glutathion réduit

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**MDA** : Malondialdehyde

**NAOH** : Hydroxyde de sodium

**NAPQI** : N-acétyl paraquinone imine

**OMS** : L'Organisation mondiale de la santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**PH** : Potentiel hydrogène

**PG** : prostaglandine

**POP** : Polluants organiques persistants

**RL** : Radical libre

**ROS** : Réactive oxygène species (Fr : espèces réactives oxygénées)

**SH**: Super h

**SOD:** Super oxyde dismutase

**TCA :** Trichloroacetic acid solution

**TP :** Temps de prothrombine

## Liste des figures

Figures	Pages
<b>Figure01:</b> Synthèse du paracétamol l'acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique.	5
<b>Figure02:</b> Schéma de la réaction d'acylation du para aminophénol en paracétamol.	6
<b>Figure03 :</b> Les groupes fonctionnels présents dans la molécule du paracétamol.	7
<b>Figure04 :</b> Formule développée) du paracétamol.	7
<b>Figure 05 :</b> La formule chimique de l'acétanilide.	8
<b>Figure 06 :</b> Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol.	14
<b>Figure 07 :</b> Différentes voies de contamination d' <i>Helix aspersa</i> .	24
<b>Figure 08 :</b> La formation des radicaux libres.	26
<b>Figure 09 :</b> Deux paires de tentacules d'un escargot.	30
<b>Figure10 :</b> Ondes de contraction sur la face ventrale des pieds d'escargots.	30
<b>Figure11 :</b> Schéma en coupe de l'anatomie d'un escargot.	31
<b>Figure12 :</b> Accouplement de Petit-Gris.	34
<b>Figure13 :</b> Cartographie de site d'échantillonnage.	35
<b>Figure14 :</b> Méthodes d'extraction et dosage des métabolites.	38
<b>Figure15 :</b> Mesure de l'activité enzymatique Catalase.	39
<b>Figure16 :</b> Les effets des paracétamols sur l'évolution du poids moyens des escargots <i>Helix aspersa</i> .	41
<b>Figure17:</b> Effet de paracétamol sur l'évolution de diamètre de la coquille des escargots <i>Helix aspersa</i> .	42
<b>Figure18 :</b> Effet de paracétamol sur le taux de glucides totaux des escargots <i>Helix aspersa</i> .	42
<b>Figure19 :</b> Effet de paracétamol sur le taux de protéines totales des escargots <i>Helix aspersa</i> .	43
<b>Figure20 :</b> Effet de paracétamol sur l'activité enzymatique catalase des escargots <i>Helix aspersa</i> .	44



### Liste des photos

<b>Photo</b>	<b>Page</b>
<b>Photo 01</b> : Paracétamol 1000mg.	35
<b>Photo 02</b> : Paracétamol 500mg.	35
<b>Photo 03</b> : Photographie de la dissection des escargots.	36

### Liste des Tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau01</b> : Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul.	9
<b>Tableau 02</b> : Les posologies moyennes du <i>paracétamol</i> en fonction de l'âge.	9
<b>Tableau 03</b> : Propriétés physicochimiques du paracétamol.	10

## Sommaire

Titre	Page
Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste de figure	
Liste de photo	
Liste de tableaux	
Sommaire	
Introduction	1
<b>Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Généralité sur paracétamol</b>	
I-1- Classification des antalgiques	3
I-2- Paracétamol	3
I-2-1- Historique de paracétamol	3
I-2-2- Origine de paracétamol	4
I-2-3- La synthèse de paracétamol	4
I-2-4- Utilisation de paracétamol	6
I-2-5- Chimie de paracétamol	6
I-2-6- Galéniques et posologie du paracétamol	8
I-2-7- Propriétés physicochimiques	10
I-2-8 - Données pharmacocinétiques	11
I-2-9- Les manifestations cliniques des surdosages	11
I-2-10- Pharmacocinétique	12
I-2-11- Mécanisme d'action de paracétamol	15
I-2-12 - Toxicité du paracétamol	16
I-2-13- Effets indésirables	18
<b>Chapitre II : Bio-surveillance de l'environnement</b>	
II-1- Bio-surveillance	20
II-1-1- La biosurveillance dite sensible	20
II-2- Les transferts des contaminants dans les milieux	22
II-3- Intérêts de l'utilisation de l'escargot dans la Bio-surveillance	23

II-3-1- Voies d'exposition et d'absorption par l'escargot	24
II-4- Etude du stress oxydant	24
II-5- Les biomarqueurs étudiés	26
<b>Etude expérimentale</b>	
<b>Chapitre III : Matériel et méthodes</b>	
III-1- Matériel utilisés	28
III-1-1- Matériel biologique	28
III-1-1-1- Morphologie de l'escargot <i>Helix aspersa</i>	28
III-1-1-2- Anatomie de l'escargot	30
III-1-1-3- Déplacement	33
III-1-1-4- Alimentation	33
III-1-1-5- Reproduction	33
III-1-1-6- Intérêt éco toxicologique de l'escargot	34
III-1-2- Matériel chimique	35
III-2- Les méthodes	35
III-2-1- Site de ramassage des escargots	35
III-2-2- Préparation de concentration du paracétamol	36
III-2-3- Mode de traitement	36
III-2-4- Préparation et sacrifice des animaux	36
III-3- Paramètres étudiés	37
III-3-1- Paramètres physiologique	37
III-3-1-1- Le poids frais de l'escargot	37
III-3-1-2- Diamètre de la coquille	37
III-3-2- Paramètres Biochimiques	37
III-3-2-1- Dosage des protéines totales	37
III-3-2-2- Dosage des glucides totaux	37
III-3-2-3- Dosage de l'activité enzymatique catalase	39
III-4- Etude statistique	40
<b>Chapitre VI. Résultats et discussions</b>	
IV-1- Résultats	41
IV-1-1 Effet de traitement du paracétamol sur les Biomarqueurs physiologiques chez <i>Helix aspersa</i>	41
IV-1-1-1- Evaluation du poids des escargots	41

IV-1-1-2 Evaluation du diamètre de la coquille des escargots	41
IV-1-2- Effets de traitement du paracétamol sur les paramètres biochimiques et enzymatiques	41
IV-1-2-1- Effets de traitement des paracétamols sur le taux de glucides totaux	42
IV-1-2-2- Effets de traitement des paracétamols sur le taux de protéines totales	43
IV-1-2-3- Effets de traitement des paracétamols sur l'activité Catalase	44
IV-2- Discussion	45
<b>Conclusion et perspectives</b>	48
<b>Références bibliographiques</b>	49

<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

La douleur est le symptôme le plus fréquent et parfois invalidant au moment du diagnostic et sa prévalence augmente pendant et après le traitement (**Bennett et al., 2019**).

Actuellement, les antalgiques utilisés pour la prise en charge de la douleur sont classiquement hiérarchisés en non opioïdes et opioïdes, en palier 1, 2 et 3 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et d'autres classifications basées sur le mécanisme d'action ont été aussi proposées (**Lussier., 2003**).

Le paracétamol est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde. En 2013, en algérie le paracétamol constituait la substance active la plus vendue en ville, tant en quantité qu'en chiffre d'affaire. Il est vendu seul ou en association, dans la prise en charge de la douleur d'intensité légère à modérée (indépendamment de son étiologie) et de la fièvre, mais également dans la prise en charge des symptômes ORL (états grippaux, rhinopharyngites, voire bronchites). le paracétamol ne peut être délivré en ville qu'en officine, soit sur ordonnance médicale, soit en automédication sans prescription médicale, après conseil auprès du pharmacien. (**Ichai et Samuel.,2008**).

Le paracétamol, malgré son utilisation anarchique et automédication, n'est cependant pas le moins dépourvu d'effets indésirables notamment une hépatite aigue lors de prises excessives et répétées (**Swaroop et Varun., 2011**).

Le paracétamol est le produit pharmaceutique le plus retrouvé dans les milieux aquatiques et dans les effluents de stations d'épuration urbaines (**Velichkova., 2014**).

Les médicaments occupent une place à part parmi les micropolluants pour plusieurs raisons d'une part, leurs quantités très faibles dans l'environnement, mais qui n'excluent pas un effet biologique, requièrent des techniques d'analyse de pointe, d'autre part, si certains médicaments sont éliminés sous forme inchangée, (**Fatta et al., 2011**). Les principales sources de contamination sont connues : les rejets domestiques, les rejets associés à l'industrie pharmaceutique, les établissements de soin, (**Boxall et al., 2012**).

Les escargots sont des espèces bioaccumulatrices, capables d'absorber et de concentrer dans leur organisme certaines substances chimiques toxiques comme les métaux lourds. Ainsi, la pollution du biotope de ces escargots fait planer un risque de bioaccumulation des polluants chimiques (**Miquel., 2001**).

Ainsi, l'escargot terrestre appartenant à l'espèce *Helix aspersa* est un excellent bio-indicateur de pollution et se comporte plus efficacement que le ver de terre (**Gomot et Pihan., 2000**). Il est aisément contaminé par les divers polluants, en raison de sa sédentarité sur les sols et de son régime herbivore, (**Gomot., 1998**).

notre travail est de voir l'évaluation de l'effet du paracétamol sur le comportement d'un modèle biologique l'escargot *Helix aspersa*.

Pour y répondre à cette problématique, nous avons divisé notre manuscrit en deux parties :

- La première partie consacrée à une synthèse bibliographique, qui se rapporte à des généralités sur les produits pharmaceutiques, (paracétamol) en suite la Bio-surveillance de la qualité de l'environnement par l'utilisation des escargots.
- La deuxième partie illustre la partie expérimentale qui consiste en un travail de laboratoire (des conditions contrôlées) matériel et méthodes, une interprétation et discussion des résultats obtenus.

Enfin, une conclusion générale et des perspectives futures sont apportées.

### **I-1- La classification des antalgiques**

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur. Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité et le caractère aigu ou chronique de la douleur. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les substances qui les composent en trois niveaux adaptés à chaque catégorie de douleur :

**I-1-1-Les antalgiques de palier 1 ou les antalgiques non opioïdes** sont utilisés dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique légère à modérée.

Le paracétamol est l'analgésique antipyrétique chef de file de ce groupe. L'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène sont des antalgiques antipyrétiques et antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS).

**I-1-2-Les antalgiques de palier 2 sont les antalgiques opioïdes** faibles plus à risque tels que la codéine. Ils sont préconisés pour soulager les douleurs modérées à sévères non suffisamment traitées par les antalgiques de palier 1. Ces molécules ont des propriétés semblables à celles de la morphine, une substance analgésique puissante appartenant au palier 3. Contrairement aux médicaments de pallier 1, et depuis l'été 2017 pour la codéine, toutes ces molécules sont uniquement disponibles sur prescription médicale.

**I-1-3-Les antalgiques de palier 3 ou les antalgiques opioïdes** forts dont la morphine fait partie sont indiqués contre les douleurs intenses résistantes aux précédents traitements. Ces antalgiques appartiennent à la catégorie des stupéfiants et sont uniquement disponibles sur présentation d'une ordonnance sécurisée (**Lim., 2014**).

### **I-2- le paracétamol**

#### **I-2-1-Historique**

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. (**Amar et Schiff., 2007**)

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été créé dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère. (**Le Marec., 2005**).

En 1886, un professeur de l'université de Strasbourg, Adolf Kussmarl et ses deux étudiants, Arnold Cahn et Paul Hepp, décident d'analyser les effets du naphthalène sur les parasitoses intestinales. Leur réserve épuisée en naphthalène, ils décident de se ravitailler auprès d'une pharmacie de la ville. A leur grande surprise, il s'est avéré que cette substance ne présentait aucune activité antiparasitaire mais il a révélé une puissante activité antipyrétique. Une



investigation fut alors menée, et ils découvrirent que le pharmacien avait délivré par erreur de l'acétanilide au lieu du naphthalène demandé (**Tremblay., 2015**).

Et en 1893, Von Mering compare les effets et les toxicités de ces deux molécules. Il en ressort que le paracétamol présente une toxicité supérieure à la phénacétine. La toxicité rénale de la phénacétine sera démontrée quelques années plus tard (**Mallet *et al.*, 2010**).

En 1948, les deux chercheurs américains Bernard Brodie et Julius Axelrod établissent que le paracétamol est un produit de dégradation de la phénacétine et que lui seul représente la molécule active contre la fièvre et la douleur, contrairement aux autres produits de dégradation qui induisent des effets toxiques (**Le Marec., 2005**).

En 1955, le paracétamol a été introduit dans le marché par le laboratoire McNeil comme un analgésique et un antipyrétique prescrits pour enfants sous son nom commercial Tylenol Children's Elixir (**Nowak et Jozwiak., 2013**).

Dès 1964, Ederd écrit pour la première fois les risques hépatiques liés à l'administration de paracétamol chez le chat et en 1966 des cas d'hépatotoxicité sévère sont rapportés chez l'Homme suite à l'ingestion de paracétamol (**Prescott., 2000**).

Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial ne cesse de croître, devenant aujourd'hui un enjeu de santé publique (**Craig et Stitzel., 1994 ; Laëtitia., 2014**).

### **I-2-2-Origine de paracétamol**

Le paracétamol est un pur produit de la chimie allemande triomphante de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (**Even et Debré., 2012**) le paracétamol est au point de vue chimique une molécule simple, le para-acétamido-phénol (**Dangoumau *et al.*, 2006**) d'où l'origine de son nom par la contraction de para acétyl amino phénol Paracétamol (**Vaubourdolle., 2007**). C'est un dérivé de l'acétanilide, le plus ancien des antalgiques non morphiniques (1856). C'est le seul composé de cette série qui comprend aussi le parapropanol et la phénicarbazide, à être couramment utilisé (**Dangoumau *et al.*, 2006**).

Dérivé de l'aniline, analgésique et antipyrétique, c'est le métabolite actif de la phénacétine (**Quevauvilliers *et al.*, 2009**), et a été abandonnée après la découverte de sa toxicité rénale majeure en traitement chronique (**Dangoumau *et al.*, 2006**).

### **I-2-3- Synthèse du Paracétamol**

#### **I-2-3-1- Principe de synthèse**

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse, Il est synthétisé par réaction de p-aminophénol avec de l'anhydride acétique (**Vardanyan et Hruby., 2006**). Il est donc d'origine synthétique, et il peut être obtenu par l'acétylation du

para-amino-phénol en solution dans l'acide éthanoïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100 °C.

Cette réaction d'acétylation dépend du rapport des concentrations des réactifs :

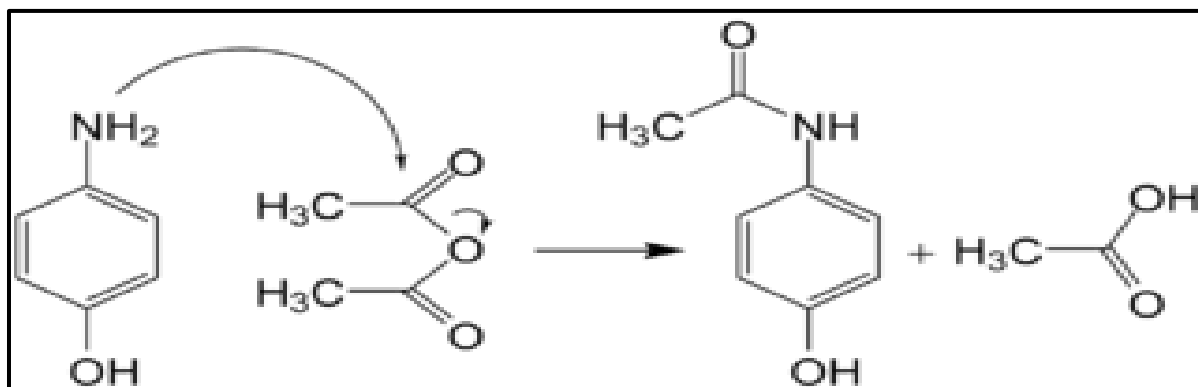
- A concentrations équivalentes en anhydride acétique et para amino phénol, le produit obtenu est exclusivement mono-acétylé, c'est-à-dire du Paracétamol pur.
- Mais en présence d'un excès d'anhydride acétique, le produit obtenu est doublement acétylé et ne correspond pas au Paracétamol. dans ce dernier cas néanmoins, l'hydrolyse suffit pour la transformation du composé doublement acétylé en composé mono-acétylé, donc, en Paracétamol (Moueden., 2012).

### I-2-3-2- Procédés de synthèse

Le paracétamol ne comprend pas de centre chiral et n'a aucun stéréoisomère. La synthèse n'a pas besoin d'être stéréocontrôlée et elle est plus simple que les synthèses asymétriques d'autres substances pharmaceutiques.

La première étape est la réduction du *para*-nitrophénol en *para*-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le *para*-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du Paracétamol.

Équation de la synthèse :  $C_4H_6O_3 + C_6H_7NO \rightarrow C_8H_9NO_2 + CH_3COOH$ .



**Figure 01** : Synthèse du paracétamol : l'acétylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique. (<https://www.lelivrescolaire.fr/>)

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupe hydroxyle et par un groupe amide en position *para*. La présence de deux groupes actifs rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant *ortho* et *para* directeurs. Toutes les positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile.

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, il est produit par la décomposition de ces deux produits dans l'organisme. Ces espèces chimiques sont de la même famille chimique et ont une structure chimique très proche (Moueden., 2012).

\* Le para-aminophénol est parvenu par réduction du para-nitrophénol, sous l'action d'hydrogène en présence de Nickel Raney.

\* Le para-nitrophénol est procuré par nitration du phénol en position « para », sous l'action de l'acide nitrique.

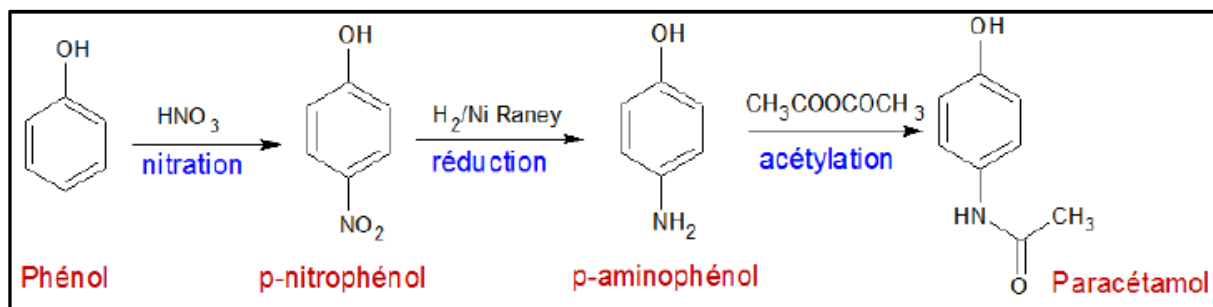


Figure02 : Schéma de la réaction d'acylation du para aminophénol en paracétamol.

### I-2-4-Utilisation

Le paracétamol est employé seul ou associé dans de très nombreuses spécialités. Il n'est pas listé donc en vente libre, son usage en automédication est très important.

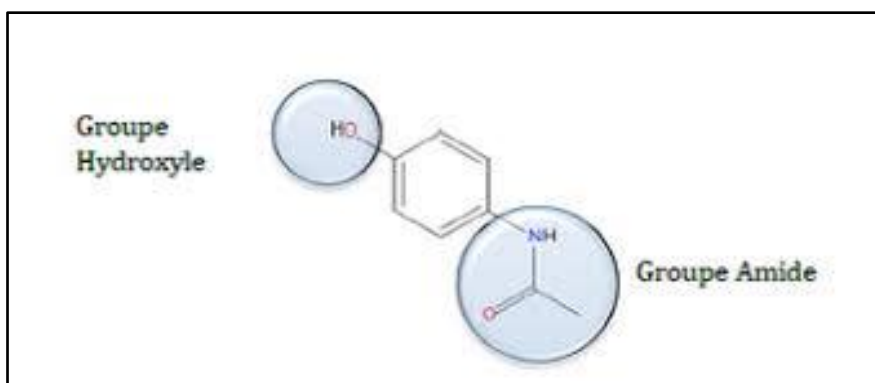
La présence de paracétamol dans de nombreuses spécialités à noms de marques fait courir un risque de surdosage en cas d'associations intempestives. le public doit être mis en garde et apprendre à reconnaître la présence de Paracétamol dans un médicament.

Le paracétamol est utilisé par voies orale et rectale. la dose usuelle est de 0,50 g par prise. La dose maximale de la pharmacopée (à ne dépasser dans aucun cas) est de 3 g par jour. La posologie chez le nourrisson et l'enfant est de 0,02 à 0,03 g/kg/jour (Dangoumau *et al.*, 2006).

### I-2-5- Chimie du paracétamol

#### I-2-5-1- Caractéristiques structurales

Le paracétamol est un dérivé phénolique. Sa structure comporte donc un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle et un groupement acétamide. Le Paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomères (Mering., 1893)



**Figure03** : Les groupes fonctionnels présents dans la molécule du paracétamol. (Mering., 1893)

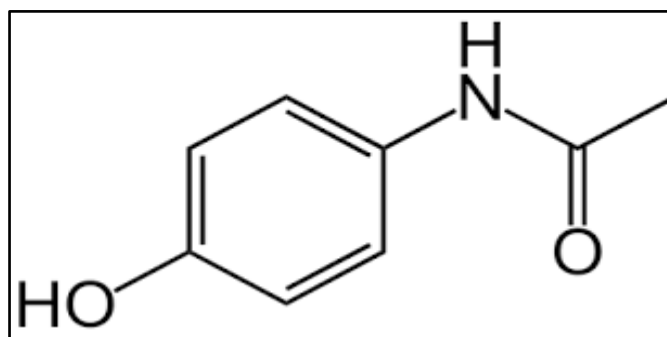
### I-2-5-1-1-La formule chimique

. Formule brute :  $C_8H_9NO_2$

. Formule développée

Le Paracétamol Ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréoisomère.

Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie).



**Figure04** : Formule développée du paracétamol (Européenne. P, *Paracetamol.*, 2004)

### I-2-5-1-2- Classe chimique

C'est une molécule synthétique (Satyajit et Lutfun., 2007). Placé sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine forme respectivement par para hydroxylation et par hydrolyse (Mering., 1893).

Le paracétamol appartient à deux classes chimiques : l'acétanilide et l'anilide.

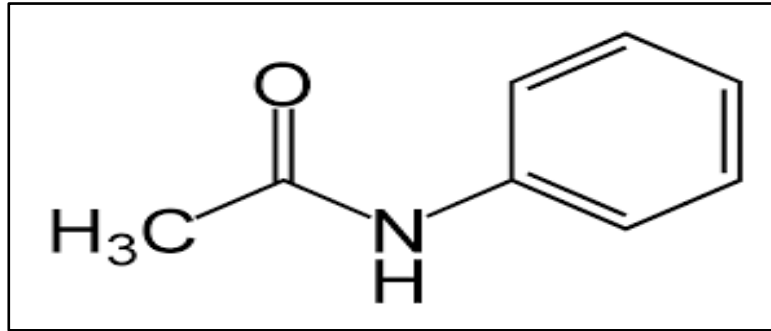


Figure 05 : La formule chimique de l'acétanilide.

### I-2-5-1-3-Dénominations

De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont :

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'OMS est : Paracétamol (Le Marec., 2005).
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est : Acetaminophen (Le Marec., 2005).
- Le nom chimique est : N-acétyl-para-aminophénol (Nowak et Jozwiak., 2013)

### I-2-6-Galéniques et posologie du paracétamol

#### I-2-6-1- Forme galénique

Le paracétamol peut être pris dans un certain nombre de façons et peut être acheté dans de nombreuses formulations différentes. Communes sont des comprimés (500 mg), de comprimés dispersibles pétillants (500 mg), de solutions buvables pédiatriques (1 à 20 mg / 5 cm<sup>3</sup>), de suspensions orales (250 mg / cm<sup>3</sup>), et des suppositoires (125 mg). Il est également vendu sous forme de capsules en mélange avec d'autres ingrédients actifs tels comme la codéine et la caféine (Frank., 2002).

Il existe plus de 600 produits contenant du paracétamol commercialisé sur le marché sous différents conditionnements (Bidault., 2011).

**Tableau01** : Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul (Bidault., 2011).

Comprimé	Efferalgan, Tylenol, Doliprane
Gélules	Dafalgan
Sirop	Oralgan
Suspension buvable	Efferalgan
Suppositoires	Dafalgan, Doliprane, Dolko
Lyophilisats	Paralyoc
Effervescents	Claradol, Doliprane, Panadol, Efferalgan

**I-2-6-2-La posologie du paracétamol :**

- **Adultes** : 500 mg à 1 g par prise, à renouveler en respectant un intervalle minimum de 4 heures. Il n'est pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g par jour chez l'adulte. Toutefois, exceptionnellement, la dose maximale peut atteindre 4 g par jour.
- **Enfant** : La posologie infantile, généralement admise, est de 50 mg/kg/jour ; en France, il est recommandé une posologie de 20 à 30 mg/kg/jour ; la pharmacopée britannique autorise une dose de 65 mg/kg/jour (Taieb., 2017).

**Tableau 02** : Les posologies moyennes du *paracétamol* en fonction de l'âge (Taieb., 2017).

Age	Posologie par prise	Dose maximale par jour
Enfant		
3 mois - 1 ans	60 mg	240 mg
1 an – 6 ans	60a 120 mg	240 à 480 mg
6 ans – 12 ans	240 mg	960 mg
<b>Adulte</b>	500 à 1000 mg	3000 à 4000 mg

**I-2-7-Propriétés physicochimiques**

Les propriétés physicochimiques du paracétamol sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 03** : Propriétés physicochimiques du paracétamol.

DCI	Paracétamol
Nom chimique	<i>N</i> -(4-Hydroxyphényl) acétamide
Formule chimique brute	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Masse molaire	151,2 g/mole
Point de fusion	Pour le degré de fusion du Paracétamol est de 168 °C à 172 °C ( <b>Pharmacopée européenne., 2008 ; Frank., 2002</b> ).
Aspect	C'est une Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ( <b>Pharmacopée Européenne, 2008</b> ), inodore et de saveur amère, ( <b>Dangoumau et al., 2006</b> ) , qui fond à 169-171 °C ( <b>Ellisp., 2002</b> ).
La solubilité	Assez soluble dans l'eau froide ( <b>Pharmacopée Européenne., 2008</b> ) 1,43 g/ 100 cm <sup>3</sup> ; mais il est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude 5 g/100 cm <sup>3</sup> ( <b>Ellisp.,2002 ; Frank.,2002</b> ) par contre stabilité diminue en milieu acide ou basique facilement soluble dans l'alcool. Sa solubilité dans l'éthanol 14g / 100 cm <sup>3</sup> . Très peu soluble dans le chlorure de méthylène, ( <b>Pharmacopée Européenne., 2008</b> ) très peu dans les graisses. C'est un acide faible ( <b>Dangoumau et al., 2006</b> ).
Absorption dans l'ultra-violet (U.V)	Il possède un maximum d'absorption dans l'U.V (éthanol) à 240 nm.
La stabilité	Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable, en solution aqueuse et à l'état sec (Sauf en milieu très alcalin), pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage, (15°C à 25°C) à l'abri de la lumière ( <b>Antoine., 2005 ; Lechat et al., 1978</b> )

### I-2-8-Données pharmacocinétiques

L'absorption du paracétamol par l'intestin grêle après ingestion orale est rapide et presque totale, avec une biodisponibilité d'environ 80%. La paracétamolemie thérapeutique se situe entre 8 et 30 mg/l et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Cependant, selon les formulations et le mode d'administration.

La biodisponibilité ainsi que le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale peuvent légèrement varier. Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus avec un volume de distribution proche de 1L/kg et les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Du fait de sa faible liposolubilité et de sa faible liaison aux protéines plasmatiques, son impregnation dans le tissu adipeux semble être relativement faible. **(Prescott., 1980).**

Le paracétamol est connu pour traverser la barrière hématoencéphalique et le placenta. Après absorption gastro-intestinale, le paracétamol entre dans la circulation entérohépatique afin d'être métabolisé principalement par le foie. Son élimination est essentiellement urinaire. Environ 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, majoritairement sous forme glucuroconjugée et sulfoconjugée pour seulement 5% sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 1,5 à 3h mais celle-ci peut augmenter en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de surdosage **(Marzuillo et al., 2014) ; (Prescott., 1980).**

### I-2-9-Les manifestations cliniques des surdosages

#### I-2-9-1- Les différents stades

Elles évoluent en 4 stades distincts mais les manifestations initiales des surdosages sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de l'hépatotoxicité. **(Burns et Friedman., 2011).**

#### Stade 1

Il survient entre la 30<sup>ème</sup> minute et la 24<sup>ème</sup> heure après le surdosage. Les symptômes comme les nausées, les vomissements, la pâleur, la léthargie, le malaise et les douleurs abdominales vont céder en 24 heures. La plupart des patients restent asymptomatique pendant cette phase. Une augmentation des transaminases dans les 12 à 16 premières heures est le signe d'une intoxication sévère **(Burns et Friedman., 2011).**

#### Stade 2

Il survient entre la 24<sup>ème</sup> à la 72<sup>ème</sup> heure suivant l'ingestion et permet de mettre en évidence une hépatotoxicité voire une néphrotoxicité. Généralement, les symptômes du stade 1 se résolvent pour laisser place à une hépatite cytolytique dose-dépendante. En cas d'insuffisance hépatique aiguë, l'élévation des transaminases apparaît dans les 24 premières heures et perdure durant 36 heures. Lorsque le stade 2 progresse, on peut parfois observer une



augmentation du temps de prothrombine, une augmentation de la bilirubine, une oligurie avec des anomalies de la fonction rénale, une pancréatite aiguë, une péricardite ou une myocardite.

(Megarbane et Deye., 2007)

### Stade 3

- Il intervient entre la 72<sup>ième</sup> et la 96<sup>ième</sup> heure avec réapparition des symptômes du stade 1 auxquels s'associent : un ictère, une hépatomégalie, une confusion, une hyperammoniémie ainsi qu'une élévation des transaminases. La nécrose hépatique aiguë apparaît mais en cas de réversibilité ne laissera pas de séquelles.
- les signes d'insuffisance hépatique aiguë grave sont :
- un temps de prothrombine (TP) inférieur à 50 %.
- l'apparition de troubles de la conscience évocateurs d'une encéphalopathie hépatique

Certains éléments peuvent être prédictifs de la gravité :

- une hyperlactatémie.
- une dysphosphorémie.
- une hypoglycémie (Knell et Letter., 1975).

### Stade 4

Il évolue entre le 4<sup>ième</sup> jour à la 2<sup>ième</sup> semaine post-intoxication. La région centro-lobulaire est particulièrement atteinte car elle est riche en CYP450 2E1, l'histologie peut mettre jusqu'à 3 mois pour se normaliser. En cas de régénération complète, il n'existe pas de dysfonction hépatique. Les symptômes et la biologie se normalisent en quelques semaines. Cette insuffisance hépatocellulaire est potentiellement mortelle entre le 3<sup>ième</sup> et le 10<sup>ième</sup> jour. Le décès est inévitable entre le 2<sup>ième</sup> et le 7<sup>ième</sup> jour si la nécrose centro-lobulaire atteint plus de 60 %. (Burns et Friedman., 2011).

### I-2-10-Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la relation quantitative qui existe entre une dose administrée d'un produit et l'évolution des concentrations plasmatiques et tissulaires dans le temps (Wittebole et Hantson., 2002).

#### I-2-10-1-Absorption

- **Par voie orale**

Le paracétamol est rapidement absorbé par passage passif au niveau de l'intestin grêle grâce à son administration sous forme ionisée (Heading *et al.*, 1973).

le pic plasmatique du paracétamol est obtenu au bout de 15 minutes à 2 heures après ingestion selon les formes pharmaceutiques (Prescott., 1983).

- en 15 minutes pour les comprimés effervescents et les sirops.

- en 1 à 2 heures pour les comprimés et poudres.

l'effet du premier passage hépatique est peu marqué et sa biodisponibilité est proche de 80% (**Derlange., 2004**).

- **Par Voie rectale**

Le paracétamol est réabsorbé progressivement. La biodisponibilité est de 10 à 20 % inférieure à la voie orale. la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé à libération prolongée (**Bannwarth et Péhourcq., 2003**).

les concentrations maximales sont enregistrées au bout de 2 heures après ingestion. l'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un individu à un autre, d'une prise à l'autre chez un même individu.

- **Par voie intraveineuse**

Le Paracétamol peut s'administrer en perfusion intraveineuse de 15 minutes soit sous forme d'une pro-drogue. le propacétamol, sous l'effet d'estérases plasmatiques, libère du paracétamol à raison de 500 mg de paracétamol pour 1 g de propacétamol. Les concentrations maximales de paracétamol sont environ 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise de la même dose sous forme de comprimés.

### **I-2-10-2-Distribution**

Le paracétamol se distribue rapidement dans la plupart des tissus, excepté les graisses. (**Rawlins et al., 1977**). Le paracétamol traverse librement la barrière placentaire et hémato-encéphalique et se distribue ainsi rapidement dans tous les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10%). Le volume de distribution est d'environ 1L/Kg. Le taux plasmatique requis pour une activité analgésique est estimé entre 10 et 20 mg/l.

### **I-2-10-3-Métabolisme**

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90 %) (**Louvet et al., 2006**).

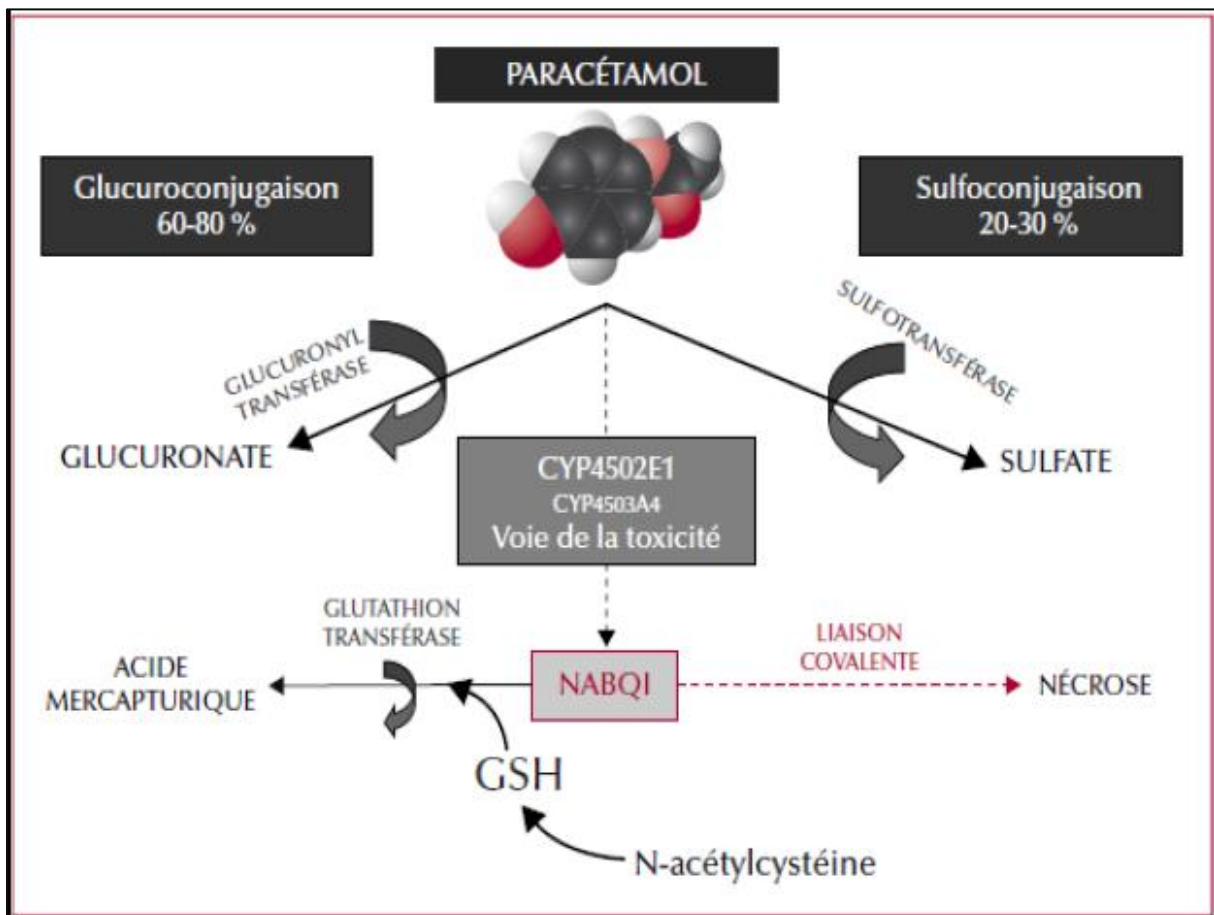
les deux principales voies de métabolisations sont :

- la glycuconjugaison : elle représente 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans.
- la sulfoconjugaison : elle représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0,5 à 3 g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants.

Ces métabolites inactifs sont éliminés dans les urines en 24 heures. Environ 4 % est excrété par les urines sous forme inchangée. Le reste est métabolisé par le cytochrome P450. Chez les personnes âgées, la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. (**Aronoff et al., 2006**).

On sait que plusieurs isoenzymes du cytochrome joueraient un rôle dans l'oxydation microsomiale du paracétamol. C'est le cas du cytochrome P450 et des sous-types P4502E1, P4501A2 et P4503A4 (Louvet *et al.*, 2006). Il en résulte un métabolite hautement réactif appelé N-acétyl paraquinone imine ou NAPQI. Ce métabolite électrophile se fixe par liaison chimique covalente irréversible « SH » aux macromolécules hépatocytaires. La région centrolobulaire est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450.

les radicaux libres sont rapidement détoxifiés grâce à leur liaison avec le glutathion réduit présent en forte concentration dans les hépatocytes (Terneus et Brown., 2008) et éliminés dans les urines après conjugaison en cystéine et en acide  $\rho$ -mercapturique (dérivés non toxiques). le glutathion permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines (Berger., 1997).



**Figure 06 :** Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol. (Louvet *et al.*, 2010).

### **I-2-10-4-Elimination**

Elle est essentiellement urinaire. 85 à 95 % de la dose ingérée sera éliminé dans les 24 heures Sous forme initiale (4 %), sous forme de dérivés sulfoconjugués (30 %) et de dérivés glycoconjugués (55 %) (**Berger., 1997**).

la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination varie de 2 heures à 2 heures. Il existe peu de variabilité Interindividuelle. la a demi-vie plasmatique n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale chronique.

la demi-vie ne diminue qu'en cas de clairance inférieure à 10 ml/min. Dans ce cas, il est recommandé d'espacer les prises de 8 heures minimum sans dépasser 3 g par jour.

pour les formes suppositoires, la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination est de 4 à 6 heures.

### **I-2-11-Mécanisme d'action du paracétamol**

Cela fait plus d'un siècle que l'homme utilise le paracétamol en thérapeutique, pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. cela dit, son mécanisme d'action reste néanmoins un sujet controversé et au stade hypothétique. (**Bonnefont et al., 2003 ; Brodie et Axelrod., 1948**) cependant, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central (**Flinn et Brodie., 1948 ; Kis et al., 2005**).

le paracétamol est utilisé en thérapeutique depuis de nombreuses années pour son activité analgésique et antipyrétique. Il a été propulsé devant les AINS et l'aspirine dans les années 60-70 car il ne présentait ni d'activité antiinflammatoire ni d'activité antiagrégante et donc, il ne provoquait pas d'érosion du tractus digestif.

#### **I-2-11-1- Douleur et fièvre**

On sait qu'il agirait principalement au niveau du système nerveux central. d'après (**Aronoff et al., 2006**), il bloquerait de façon réversible la cyclo-oxygénase (**Flinn et Brodie., 1948**).

en empêchant la production des prostaglandines responsables de la fièvre par son action antipyrétique centrale. en empêchant la sensibilisation des nocicepteurs périphériques par son action analgésique périphérique.

##### **I-2-11-1-1- Action antipyrétique centrale**

La fièvre est la conséquence de la modification de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. le système immunitaire va s'activer et entraîner la production et la libération de facteurs pyrogènes comme l'IL-1 et le TNF- $\alpha$  au niveau sanguin. Il en résultera une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique. La température augmentera par augmentation de l'AMPc libérée par les prostaglandines.

le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines et donc limiter l'augmentation de la Température.

### **I-2-11-1-2- Action analgésique périphérique**

La douleur est la conséquence de l'activation des nocicepteurs situés dans les tissus (cutanés, musculaires, articulaires, viscéraux) par augmentation des stimuli nociceptifs. Les nocicepteurs sont activés par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et les prostaglandines. le message généré est transmis à la moelle épinière grâce aux fibres Ad et C ainsi qu'aux centres supérieurs par les neurones spinaux (**Le bras et willer., 2011**).

le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines afin de diminuer la sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

### **I-2-12- Toxicité du paracétamol**

Le paracétamol a été largement étudié et sa sécurité d'emploi aux doses habituelles recommandées est connue. ainsi, après une utilisation large en clinique du paracétamol pendant de longues années, il semble qu'il soit dépourvu d'effets cancérigène, mutagène ou tératogène. cependant, certains auteurs continuent à étudier ce principe actif afin de prouver son innocuité absolue.

#### **I-2-12-1- toxicité Hépatique**

Dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré (**Dart et Bailey., 2007**). comme il a été déjà évoqué précédemment, son métabolite toxique le N-acétyl p-benzoquinone imine (qui peut provoquer une nécrose des hépatocytes), est neutralisé par le glutathion hépatique, un antioxydant naturel. aux doses thérapeutiques recommandées, la NAPQI est éliminée par l'organisme et ne représente pas un danger.

en revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol apparaît lorsqu'il y a un surdosage, provoquant une saturation du processus de détoxification hépatique, notamment une déplétion des réserves en glutathion. le foie subit alors des dommages plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée.

L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolyse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas les plus graves. les dommages causés au foie sont irréversibles. Ainsi, la NAPQI entraîne la création d'adduits fixés aux protéines hépatiques, la dégradation des lipides membranaires et la perturbation de l'homéostasie calcique, provoquant une nécrose et une hépatite cytolitique (**Lawrence., 2009**). les personnes ayant pris une dose importante de paracétamol passent par plusieurs phases symptomatologiques. durant la première phase qui dure environ 24 heures, aucun

symptôme n'apparaît. ensuite des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales surviennent puis s'estompent en 48 heures. les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours : ictère, foie palpable et une élévation des transaminases qui témoigne d'une hépatite cytolytique qui peut évoluer vers une insuffisance hépatique puis le coma. la mort survient dans 2 à 10 % des cas. (**Moling *et al.*, 2006**).

chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique, le paracétamol, pris à doses thérapeutiques, a un temps de demi-vie augmenté mais ne semblerait pas entraîner davantage de dommages hépatiques. une dose de 1 g trois fois par jour est toutefois recommandée.

un risque accru de toxicité est provoqué par un manque de glutathion qui peut être dû à la malnutrition des patients, à une anorexie ou éventuellement à des maladies du foie. Le jeûne est également un facteur de risque.

La N-acétylcystéine est l'antidote. elle agit en réparant les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite, soit directement, soit en générant du glutathion au niveau mitochondrial et cytoplasmique. une transplantation du foie est souvent nécessaire si les dommages sont sévères. (**Aronoff *et al.*, 2006**).

Malgré l'existence d'un antidote bien connue, un article récent évoque un nombre annuel de 500 décès aux USA dus à l'hépatotoxicité du paracétamol (**Daly *et al.*, 2008 ; Lawrence., 2009**).

Il a même été établi par les centres antipoison aux USA que les intoxications liées aux paracétamol sont plus fréquentes que celles dues à toute autre substance pharmacologique (**Lawrence., 2009**).

Il faut noter que des recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol ont été publiées en Australie en 2008 (**Daly *et al.*, 2008**) ce qui montre que ce problème de l'hépatotoxicité du paracétamol reste bien actuel et mondial.

### **I-2-12-1-2- La toxicité rénale**

De nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique (**Geaham *et al.*, 2002**). il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal (**Aronoff *et al.*, 2006**). cette néphrotoxicité pourrait impliquer le NAPQI qui présenterait alors la même action toxique que celle décrite précédemment au niveau hépatique. un autre mécanisme pourrait faire intervenir le 4-aminophénol issu de la désacétylation du paracétamol. cette biotransformation a été

démontrée au niveau rénal, et le 4-aminophénol est connu depuis longtemps comme un puissant composé néphrologique. le paracétamol et le 4-aminophénol induisent les lésions rénales identiques et conduisent à une réduction du taux rénal de glutathion (**Lawrence., 2009**).

### **I-2-13- Effets indésirables**

#### **I-2-13-1- Allergiques**

L'allergie au paracétamol se manifeste par de simples rashes cutanés avec érythème seturticair, ou par un choc anaphylactique reproductible par test de provocation par voie orale. ainsi, une symptomatologie complexe comportant prurit, urticaire, gêne respiratoire, hypotension, associée à des troubles digestifs et l'installation d'un oedème de quincke apparaissent après ingestion de paracétamol pur. cette réaction dose dépendante provoque une élévation du taux d'histamine dans le sang. il s'agit donc d'un mécanisme allergique par histamino-libération nécessitant un traitement par corticoïdes et antihistaminiques (**Le van et al., 1986**), il a déjà été reporté dans la littérature quelques rares cas d'éruption cutanée, de type urticaire, qui peuvent apparaître précocement. cette éruption reste essentiellement localisée au niveau du cou sans gravité, et cède dès l'interruption du traitement.

Néanmoins, cette réaction allergique a été rarement imputée avec certitude au paracétamol qui était utilisé en association avec d'autres antalgiques ou sédatifs (**Cummings et al., 1967**) dussarat et coll. ont signalé un cas de purpura vasculaire au paracétamol, administré par doses itératives, chez un patient prédisposé (antécédents de thrombopénie immuno-allergique). une amélioration de l'état du patient a été observée dès l'interruption du traitement (**Dussarat et al., 1988**).

#### **I-2-13-2- Digestifs**

Contrairement à l'aspirine, le paracétamol n'entraîne ni érythème, ni érosion, ni ulcération de la muqueuse gastrique, ni présence occulte de sang dans les selles.

Ceci le rend particulièrement indiqué lors d'intolérance ou de contre- indications aux salicylés et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Lechat et Kisch., 1989**).

#### **I-2-13-3- Sanguins**

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol ne semble pas altérer les lignées du sang ; toutefois, il a été signalé trois cas d'agranulocytose réversibles en huit jours (**Cummings et al., 1967**). Le paracétamol aurait un mécanisme toxique qui bloquerait la lignée granulocytaire au niveau médullaire à un stade variable. le délai d'apparition de l'agranulocytose est variable et semble être dose-dépendent.

vu le faible nombre de cas d'agranulocytose reporté depuis l'utilisation du paracétamol, ce risque peut être considéré comme étant minimale à dose thérapeutique. il n'a aucun effet sur la fonction plaquettaire, ni sur le temps de saignement. son association aux anticoagulants ne modifie pas les tests de la coagulation, contrairement à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens qui augmentent l'action hypo-prothrombinémiante, on explique ce fait par la faible liaison du paracétamol aux protéines plasmatique (**Dybing *et al.*, 1984**) Cependant, le paracétamol ; à dose thérapeutique ; a été incriminé dans quelques cas de thrombopénie. Sa toxicité serait d'ordre immunologique (**Lemoigne.,1992**). le faible effet du paracétamol sur les AVK a été démontré par Lechat et coll. en 1978 (**Lechat *et al.*, 1978**).

l'utilisation du paracétamol est justifiée par la rareté des effets indésirables, qui surviennent principalement sur des patients prédisposés ou fragilisés. ainsi, il est l'antalgique et l'antipyrétique le mieux toléré par l'organisme. voici quelques règles de prescription afin d'éviter certains accidents :

- prescrire une posologie minimale efficace
- échelonner les prises 3 à 6 fois par jour
- éviter toute prescription prolongée (plus de 10 jours pour l'effet antalgique, plus de 3 jours pour l'effet antipyrétique).



### II-1- Bio-surveillance

La biosurveillance est définie comme l'utilisation des réponses à tous les niveaux d'organisation biologique (moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique, tissulaire, morphologique, écologique) d'un organisme ou d'un ensemble d'organismes pour prévoir et/ou révéler une altération de l'environnement et pour suivre l'évolution de celle-ci (**Garrec et Van Haluwyn., 2002**). depuis le début des années 1990, une trentaine de pays européens ont mis en place un réseau de biosurveillance des retombées atmosphériques à l'aide des végétaux lichens, mousses, etc. la biosurveillance évolue aux côtés de tous ces outils de mesures. Dans la pratique, se distinguent aujourd'hui deux principales approches de biosurveillance :

- l'approche dite de surveillance passive qui consiste à utiliser les matrices environnementales *in situ*.
- l'approche dite de surveillance active qui consiste à transférer l'indicateur d'un point à un autre et de mesurer ensuite les évolutions.

#### II-1-1-La biosurveillance sensible

Qui utilise des organismes qui répondent au stress causé par la pollution. la mesure de cette sensibilité définit trois concepts :

##### II-1-1-1-Bio-intégrateurs

Permet d'évaluer les effets à long terme sur les communautés par l'étude de la densité et de la Diversité spécifique d'une population au sein d'un écosystème. les organismes sentinelles utilisés sont généralement les végétaux supérieurs, les bryophytes et les lichens (**Takahashi et Miyajima., 2010**).

##### II-1-1-2-Bio-indicateur

On définit un bio-indicateur comme « un organisme ou un ensemble d'organismes qui, par référence à des variables biochimiques, cytologiques, physiologiques, éthologiques ou écologiques, permet de façon pratique et sûre de caractériser l'état d'un écosystème ou d'un éco complexe et de mettre en évidence, leurs modifications naturelles ou provoquées » (**Lessire et al., 1997**).

##### II-1-1-3-Bio-marqueur

Le terme biomarqueur se réfère à tous les paramètres biochimiques, cellulaires, physiologiques ou comportementaux qui peuvent être mesurés dans les tissus ou les fluides d'un organisme ou sur l'organisme entier, pour mettre en évidence l'exposition à, ou les effets, d'un ou plusieurs contaminants. contrairement au domaine de la santé humaine où des

biomarqueurs sont également utilisés, nous n'incluons pas les mesures dans les tissus des contaminants chimiques eux-mêmes et/ou de leurs métabolites. **(Garric., 2010)**. les réponses des biomarqueurs peuvent être mesurées dans des organismes prélevés ou déployés sur des sites de terrain, afin d'intégrer les effets des facteurs de stress chimiques et non chimiques, réduisant ainsi le besoin de scénarios d'exposition complexes en laboratoire. **(Hook., 2014)**.

- **Intérêts des biomarqueurs**

Le processus de développement d'un nouveau médicament dure de 10 à 15 ans, il est onéreux et peu productif (1 mise sur le marché pour 5 000 composés testés). En 2006, la FDA, au vu du taux de rentabilité, a émis des recommandations dont :

- la première est le développement de biomarqueurs et de modèles expérimentaux pertinents, prédictifs de l'efficacité et de la tolérance.

La deuxième est un rationnel clinique efficace : sécurisation des patients, donc contrôle d'innocuité en utilisant des méthodologies probabilistes modernes (adaptive designs) tenant compte de la notion bénéfice-risque dans un même critère de jugement. **(Jean-Louis Merlin., 2014)**. Dans une première étape, les deux caractéristiques essentielles à prendre en compte pour valider un biomarqueur sont la valeur pronostique et la valeur prédictive. **(Jean-Louis Merlin., 2014)**.

dans une deuxième étape, il est important de savoir ce que le biomarqueur apporte comme valeur ajoutée par rapport aux outils existants. l'étape finale après l'établissement de niveaux de preuve consiste à proposer des recommandations et ainsi de mettre en concurrence les différents biomarqueurs. **(Jean-Louis Merlin., 2014)**.

- **L'utilisation des biomarqueurs**

L'usage des biomarqueurs s'intègre dans les diverses méthodologies utilisées dans l'étude de l'impact écotoxicologique des polluants. **(Karray., 2015)**.

l'utilisation de biomarqueurs dans le but de biosurveillance des systèmes aquatiques naturels par l'utilisation d'espèces bioindicateurs est nécessaire pour mesurer efficacement le degré d'exposition des organismes aquatiques aux contaminants chimiques, ainsi que l'importance de l'utilisation de biomarqueurs en complément de l'analyse physico-chimique de l'eau, cette étude vise à faire le point sur l'utilisation des biomarqueurs dans l'évaluation de la santé des écosystèmes aquatiques. **(Dalzochio., 2016)**.

- **Les différentes classes des biomarqueurs**

Les biomarqueurs ont été classés selon la mesure dans laquelle ils reflètent l'exposition à des facteurs de stress environnementaux ou les effets néfastes sur la santé d'expositions à des contaminants. (Taylor., 2010).

- **Biomarqueurs d'exposition**

Les biomarqueurs de l'exposition à des contaminants uniques ou multiples avec des modes d'action similaires peuvent montrer une réponse précoce aux contaminants et sont généralement spécifiques à une classe particulière de contaminants, par exemple, les composés aromatiques fluorescents biliaires (FAC) pour l'exposition au pétrole, ou l'induction de la protéine précurseur du jaune d'oeuf vitellogénine (vtg) pour les œstrogènes environnementaux. (Hook., 2014).

- **Biomarqueurs d'effets**

Des exemples de biomarqueurs d'effets, c'est-à-dire des indicateurs de changements physiologiques ou biochimiques à la suite d'une exposition. ces indices peuvent être des mesures directes (par exemple, dommages à l'ADN, inhibition de l'AChE) ou des mesures indirectes telles que l'impact sur les lysosomes subcellulaires. Théoriquement, un organisme avec un changement quantitatif dans un biomarqueur d'effet subira une certaine perte de fitness. Cependant, ces associations peuvent être difficiles à démontrer quantitativement. (Hook., 2014).

- **Biomarqueurs transcriptomiques qui intègrent l'exposition et les effets**

L'incorporation de biomarqueurs transcriptomiques ou génomiques est de plus en plus reconnue comme une approche puissante qui peut fournir des informations à la fois sur l'exposition et les voies de blessure (c'est-à-dire les effets biologiques), et ainsi fournir en quelque sorte un pont entre l'exposition et les effets. (Hook., 2014).

### **II-2-les transferts des contaminations dans les milieux.**

qui utilise des organismes qui ont la capacité de stocker les polluants dans leurs tissus (bioaccumulateurs) suite à des mécanismes de fixation et/ou de transfert (Ramade., 2011).

#### **II-2-1-La bioconcentration**

Elle est définie comme le processus par lequel une substance (ou un élément) se trouve dans un organisme vivant à une concentration supérieure à celle de son milieu environnant. le facteur de concentration (FC) est défini comme une constante issue du rapport de la concentration d'un élément dans un organisme en état d'équilibre à sa concentration dans le biotope (Kenaga, 1972).

### II-2-2- La bioaccumulation

C'est un mécanisme physiologique désigne la capacité de certains organismes (végétaux, Animaux, fongiques, microbiens) à absorber et concentrer dans tout ou une partie de leur organisme certain substance chimique donné à partir du milieu extérieur, ces substances non biodégradables vont se concentrer le long des divers maillons de la chaîne trophique, les concentrations maximales se trouvent chez les grands prédateurs (poissons, mammifères marins, et l'Homme) ou chez les mollusques filtreurs comme les moules (**Esser et Moser., 1982**).

### II-2-3-La bioamplification

C'est l'augmentation de la concentration d'un polluant au sein d'organismes du bas vers le haut de la chaîne trophique, il s'agit dans ce cas de la possibilité pour un toxique d'être cumulé par une chaîne trophique, si le toxique n'est pas dégradé ou éliminé, il va s'accumuler de plus en plus au niveau de chaque maillon de la chaîne alimentaire (**Gray., 2002**).

### II-3-Intérêts de l'utilisation de l'escargot en Bio-surveillance

Les escargots comptent parmi les nombreux outils biologiques utilisés par les chercheurs afin de caractériser les pollutions du sol, d'identifier ou de prévoir les atteintes aux écosystèmes et de suivre leur évolution dans le temps et l'espace.

en milieu terrestre les escargots remplissent les critères précédemment développés et sont reconnus comme des indicateurs écologiques pertinents (**Cotret et al., 1999**) car ils représentent une biomasse significative au sein de la communauté des invertébrés du sol (**Dallinger et al., 2001**).

- ils occupent une situation privilégiée à l'interface sol-plante-atmosphère (**Barker., 2001**)
- ils intègrent des sources et voies de contamination multiples,
- ils possèdent des capacités de bioaccumulation importantes pour de nombreux polluants métalliques (**Dallinger et al., 1984**).
- ils présentent des réponses physiologiques : inhibition de croissance, de reproduction, mortalité et biochimique (**Coeurdassier et al., 2001**) quand ils sont exposés aux contaminants
- ils constituent un élément des réseaux trophiques qui contribue au transfert des polluants du sol et/ou des plantes aux prédateurs (**Beeby., 1985**).

### II-3-1-Voies d'exposition et d'absorption par l'escargot

A l'interface sol-plante-atmosphère, l'escargot intègre plusieurs sources de contaminations accessibles *via* différentes voies d'exposition

- digestive par ingestion de nourriture ; plante mais également particules de sols, (**Gomot *et al.*, 1989**)
- Cutanée par diffusion des polluants du sol à travers l'épithélium de pied (**Coeurdassier *et al.*, 2002 ; Gomot et Pihan., 2002**)
- Respiratoire par inhalation de gaz et/ou de particules atmosphériques (**Ismert *et al.*, 2002 ; Regoli *et al.*, 2006**)

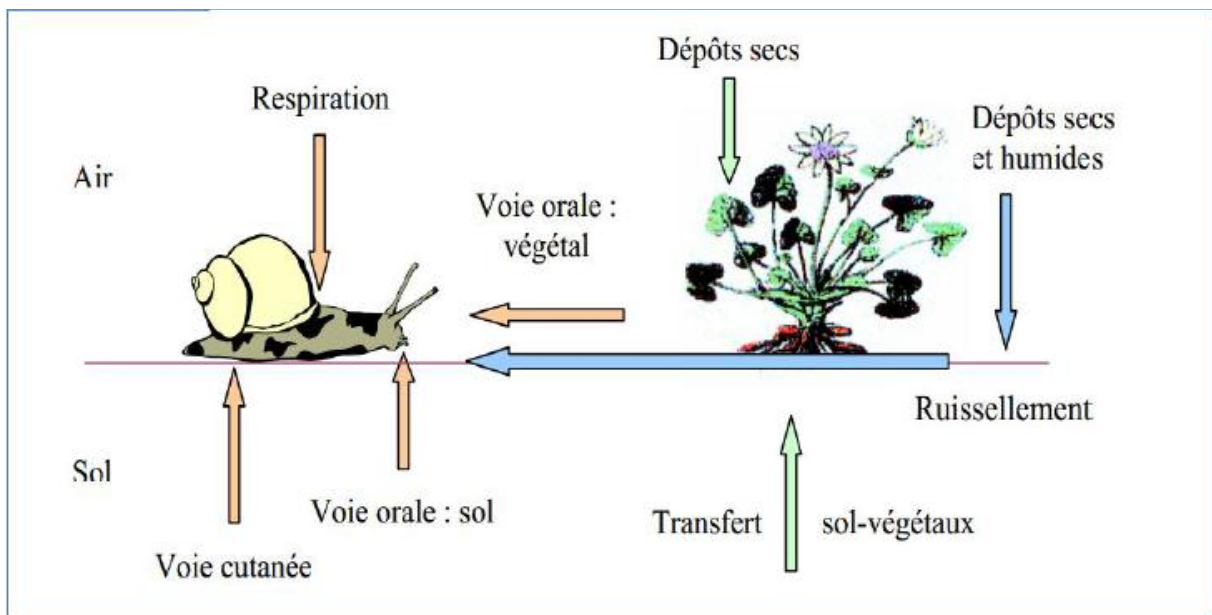


Figure 07 : Différentes voies de contamination *d'Helix aspersa* (La Rocca., 2004)

### II-4-Etude du stress oxydant

#### II-4-1-Définition du stress oxydant

Le terme « stress oxydatif » a commencé à être utilisé fréquemment dans les années 1970, mais ses origines conceptuelles remontent aux années 1950 aux chercheurs qui réfléchissent aux effets toxiques des rayonnements ionisants, des radicaux libres et des effets toxiques similaires de l'oxygène moléculaire, et à la contribution potentielle de ces processus au phénomène du vieillissement. (**Hybertson., 2011**). le concept de stress oxydatif dans les maladies signifie qu'un stimulus environnemental est capable de créer un RL (radical libre) par hasard. le nombre de « coups » par jour est estimé à 100 000 provenant des mitochondries à mesure que l'oxygène moléculaire se déplace dans la chaîne respiratoire des électrons et du rayonnement environnemental. les RL sont caractérisés par la perte d'une espèce fabriquant

des électrons hautement réactifs à d'autres substances biochimiques entraînant des dommages cellulaires. (Armstrong., 2016).

dans les systèmes biologiques, il est la conséquence d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la défense antioxydant. (Diaconu., 2019). plusieurs facteurs influencent le stress oxydatif, certains augmentant la production des ERO comme la consommation élevée d'O<sub>2</sub> au cours d'une activité sportive intense consommatrice d'énergie, d'autres réduisent les capacités antioxydants tels que le déficit enzymatique congénital en G6PD. (Bensakhria., 2018).

### II-4-2-Rôle physiologique de stress oxydant

Le stress a un rôle écologique et évolutif important et peut aider à comprendre les interactions fonctionnelles entre les traits d'histoire de vie. le stress entraîne un certain nombre de changements physiologiques dans le corps, notamment une altération de l'activité locomotrice et un comportement exploratoire général. (Rahal., 2014).

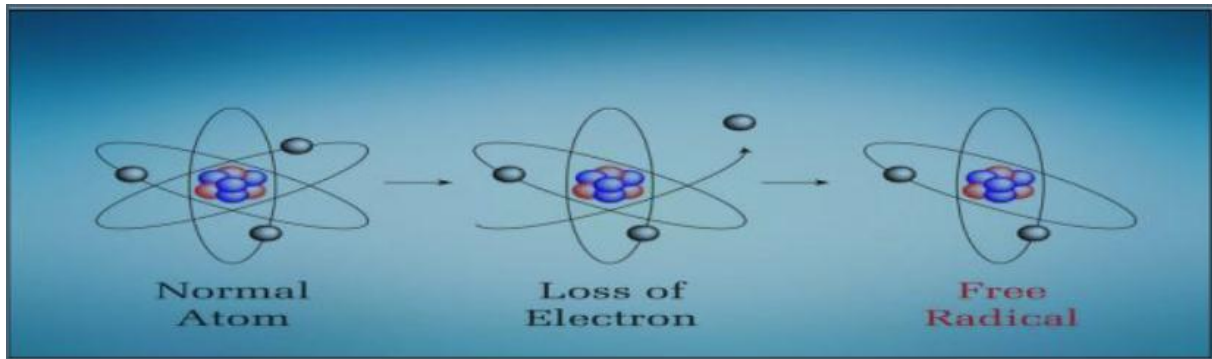
le rôle physiologique des ROS est associé à presque tous les processus corporels, par exemple aux processus de reproduction, irremplaçable dans la phagocytose en tant que l'un des systèmes microbicides importants, ou dans plusieurs réactions biochimiques. tout stress émotionnel entraîne une diminution du flux sympathique ainsi que de la production d'énergie des tissus. (Rahal., 2014).

### II-4-3-Les radicaux libres

On définit par le terme de radicaux libres, tout atome, groupe d'atomes ou molécules qui possèdent sur son orbital externe un électron célibataire non apparié. (Garrel., 2017).

les radicaux libres sont des substances chimiques très instables, de durée de vie très courte (10<sup>-9</sup> à 10<sup>-6</sup> s) et très réactives par rapport à leur électron célibataire qui va chercher à se rapparier. un radical libre va, en effet, chercher à se stabiliser au détriment des structures environnantes. (Garrel., 2017).

ces électrons sont animés d'un mouvement de rotation à la fois autour du noyau et sur eux-mêmes. on appelle ce dernier le spin. ces mouvements correspondent à une énergie importante qui rend ces composés instables, c'est-à-dire très réactifs avec les éléments voisins. dans la matière, ces électrons sont le plus souvent stabilisés grâce à la formation de couples ou paires d'électrons. (Leverve., 2009).



**Figure 08** : la formation des radicaux libres. (Pilou., 2014).

en les êtres vivants, les radicaux libres proviennent principalement de l'oxygène et de l'azote. ceux-ci radicaux libres peuvent réagir chimiquement avec des lipides, des protéines, des glucides et des acides nucléiques. (Gutierrez-Salinas., 2014).

## **II-5-Les biomarqueurs étudiés**

### **II-5-1-Catalase**

Le peroxyde d'hydrogène qui est produit par l'action de SODs ou l'action d'oxydases, comme la xanthine oxydase, est réduit à l'eau par la catalase et le GSH-Px. (Birben., 2012). la catalase se trouve principalement dans les peroxysomes ; elle catalyse une réaction entre deux molécules de  $H_2O_2$ , entraînant la formation d'eau et d' $O_2$ . (Ha *et al.*, 2010).

Il existe sous la forme d'un tétramère composé de 4 monomères identiques, chacun contenant un groupe hémique au site actif. Coordiné à l'eau et le composé I (fer complexé avec un atome d'oxygène). la catalase lie également le NADPH en tant qu'équivalent réducteur pour prévenir l'inactivation oxydative de la dégradation du  $H_2O_2$  s'effectue par la conversion entre 2 conformations de catalase-ferricatalase (fer l'enzyme (formation du composé II) par  $H_2O_2$  comme il est réduit à l'eau. (Birben., 2012).

### **II-5-2-Les antioxydants cellulaires et le système de défense**

Le concept d'antioxydant biologique désigne tout composé qui, lorsqu'il est présent à une concentration inférieure à celle d'un substrat oxydable, est capable de retarder ou d'empêcher l'oxydation du substrat. ces fonctions impliquent une diminution du stress oxydatif, des mutations d'ADN, des transformations malignes, ainsi que d'autres paramètres des dommages cellulaires. (Pisoschi., 2015).

ceux-ci peuvent être divisés en 2 catégories : enzymatiques et non enzymatiques. (Birben., 2012).

L'antioxydant enzymatique comprennent le superoxyde dismutase (SOD), qui déttoxifie l'ion superoxyde, la catalase et le système de peroxydase GSH, les peroxydoxyxines, qui inactivent le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et la glutathion peroxydase, dont la fonction est de

détoxifie les peroxydes cellulaires. de plus, la céruloplasmine et la ferritine aident à éliminer les métaux, comme le fer, qui favorisent les réactions oxydatives. (**Ha et al., 2010**)

il existe également des antioxydants non enzymatiques de faible poids moléculaire, comme le GSH, la vitamine E, ascorbate (vitamine C), vitamine A, ubiquinone, acide urique et bilirubine. (**Ha et al., 2010**).



Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire de toxicologie de département de biologie, Université de Jijel.

### III-1-Matériels utilisés

#### III-1-1-Matériels biologique

Le matériel biologique utilisé dans notre travail est l'escargot *Helix aspersa* (syn. *Cantareus aspersus* ou *Cornu aspersum* O.F. Müller, 1774) communément appelé petit-gris. Appartient à l'embranchement des Mollusques, animaux à corps mou et dépourvus de squelette. il fait partie de la classe des Gastéropodes. il possède un poumon (ou cavité palléale) ce qui le situe dans la sous classe des Pulmonés. il appartient au sous-ordre des Stylommatophores caractérisés par le port des yeux à l'extrémité des tentacules oculaires. la forme de sa coquille enroulée caractérise la super famille des Helicoidea. il appartient à la famille des Hélicidés. (Sandrine., 2003).

Régne	Animalia
Embranchement	Mollusca
Classe	Gastropoda
Ordre	Stylommatophora
Sous-ordre	Helicina
Infra-ordre	Helicoidei
Super-famille	Helicoidea
Famille	Helicidae
Genre	Helix
Espèce	Helix aspersa
Sous-espèce	Helix aspersa



*Helix aspersa* (<http://www.terrain.net.nz>)

#### III-1-1-1-Morphologie de l'escargot *Helix aspersa*

L'escargot possède une coquille pouvant contenir tout le corps de l'animal. lorsqu'il est en extension, seul le pied apparaît, la masse viscérale étant retenue dans la coquille par le muscle columellaire (Bonnet *et al.*, 1990 ; Pirame., 2003).

L'escargot *Helix aspersa* ou petit gris est l'un des gastéropodes terrestres les plus fréquents. il appartient aux Mollusques Pulmonés chez lesquels la cavité palléale joue le rôle d'un poumon et permet de respirer l'oxygène gazeux chez des représentants de ce groupe d'origine marine (Beaumont et Cassier., 1998)

### Coquille

Elle a un aspect extérieur de forme globulaire et spiralée, enroulé en spirale autour d'un axe le plus souvent dextre. cependant, ses tours les plus anciens forment le sommet du cône appelé apex, ensuite les tours s'unissent les uns aux autres pour former un sillon appelé suture, alors que le dernier tour aboutit à l'ouverture limitée par le péristome de la spire (ensemble de tous les autres tours) (Dallinger et al., 2001)

### Le corps

Le corps d'un escargot est constitué d'un pied unique, d'une tête et d'une masse viscérale enroulée qui est placée à l'intérieur de la coquille.

➤ **La tête** De deux paires de tentacules rétractiles, appelées « cornes » ou « antennes » dans le langage familier.

- dans la partie supérieure de la tête la première paire de « cornes » abrite les yeux mais

La vue est un sens peu utilisé. Ils possèdent surtout un bulbe olfactif sous l'oeil.

- dans la deuxième paire de tentacules il y a un organe olfactif et tactile (épithélium) qui est en revanche très utilisé par l'escargot. son corps comporte un orifice génital impair situé en arrière des tentacules, sur le côté droit de la tête, cet orifice assure une double fonction sexuelle mâle et femelle.

Alors qu'en position antéro-ventrale, on observe la bouche médiane, entourée de quatre lèvres et pourvue d'une mâchoire supérieure cornée ( Michel ., 1979).



**Figure 09** : Deux paires de tentacules d'un escargot (Dcshmidt., 2008)

- **Le pied** est un organe qui soutient le corps et permet à l'escargot de progresser par reptation. sa partie inférieure contient des glandes qui secrètent le mucus de façon continue, créant ainsi une trace évidente brillante derrière lui (Beeby et Richmond., 2011).



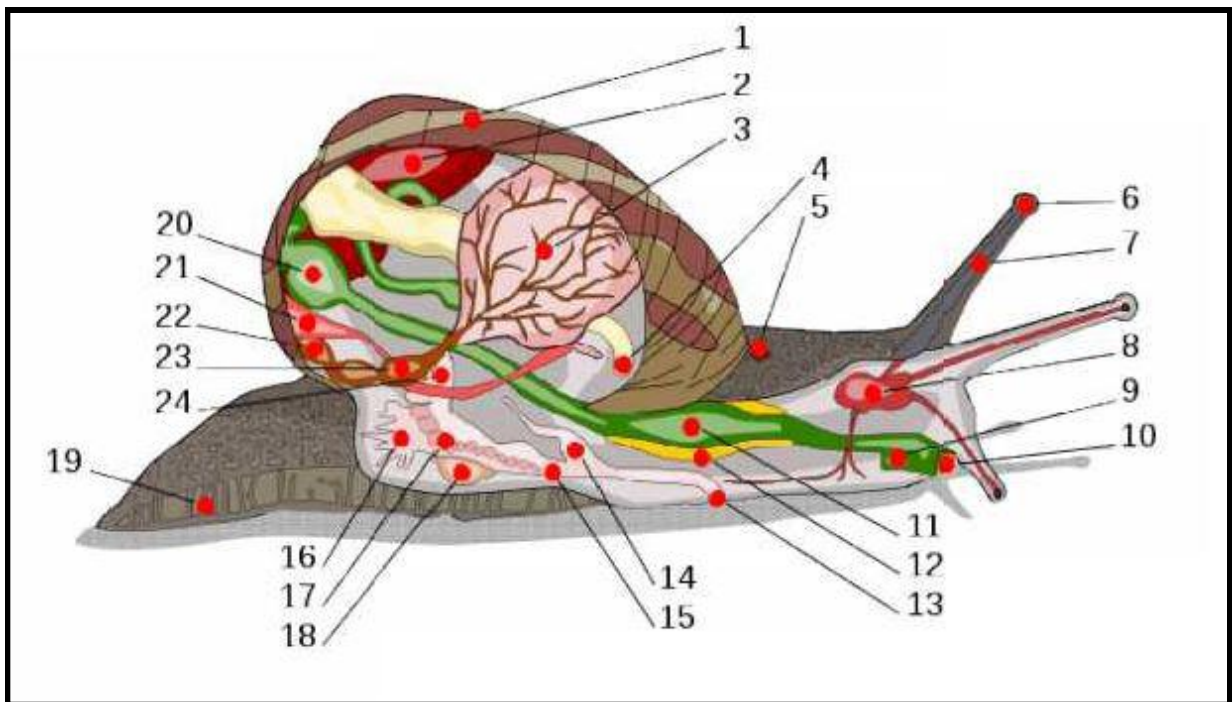
**Figure10** : Ondes de contraction sur la face ventrale des pieds d'escargots (Pol., 2001).

- **La masse viscérale** : La masse viscérale est enveloppée par le manteau et totalement enfermée dans la coquille, elle contient les organes de respiration, de circulation, de digestion et de reproduction (Beaumont et cassier., 1970).

### III-1-1-2- Anatomie générale d'*Hélix aspersa*

*Helix aspersa* plus connu sous le nom d'escargot des jardins ou petit gris, c'est une espèce indigène aux rivages de la méditerrané et peut vivre de 2 jusqu'à 5 ans.99% de l'activité de

l'escargot, y compris ses repas, ont lieu de nuit avec un pic de 2 à 3h après la tombée de la nuit ; la fraîcheur nocturne et la rosée facilitent ses déplacement (Chase., 1986).



**Figure11** : Schéma en coupe de l'anatomie d'un escargot (Quibik., 2007).

1 : coquille ; 2 : foie ; 3 : poumon ; 4 : anus ; 5 : pore respiratoire ; 6 : oeil ; 7 : tentacule ; 8 : cerveau ; 9 : conduit salivaire ; 10 : bouche ; 11 : panse ; 12 : glande salivaire ; 13 : orifice génital ; 14 : pénis ; 15 : vagin ; 16 : glande muqueuse ; 17 : oviducte ; 18 : sac de dards ; 19 : pied ; 20 : estomac ; 21 : rein ; 22 : manteau ; 23 : coeur ; 24 : canal déférent

### **Le système digestif**

La bouche se prolonge par ce qu'on appelle le bulbe buccal en formant l'œsophage. ce dernier se termine par l'estomac. l'estomac se prolonge à son tour et forme l'intestin (Pirame, 2003)

### **Le système nerveux**

Le système nerveux d'*Helix aspersa* est constitué de deux systèmes

- Un Système nerveux sympathique : constitué d'une paire de ganglions buccaux qui se Trouve sous le bulbe buccal et une paire de ganglions cérébroïdes qui sont reliés entre eux par deux cordons nerveux.
- Un Système nerveux central : il se localise dans la région céphalique est constitué d'une chaîne de ganglions. (Pirame., 2003).

### Le système circulatoire

Son système circulatoire est constitué :

- **D'un cœur** : constitué d'une seule oreillette et un ventricule (**Pirame., 2003**).
- **De l'hémolymphe** : c'est le liquide physiologique d'*Hélix aspersa* ainsi que d'autres Mollusques terrestres et marins. l'hémolymphe circule dans un système veineux et un autre Artériel. il est propulsé dans le réseau artériel via deux aortes. Il contient un pigment appelé L'hémocyanine et des cellules appelées " hémolyses" (**Van Holde et Miller., 1995 ; Sanchez et al., 1998 ; Adamowicz et Bolaczek., 2003**).
- **L'hémocyanine** : c'est une molécule de nature protéique de la famille des métalloprotéines dont le rôle est de transporter l'oxygène (**Markl., 2013**).

### L'appareil reproducteur

Il faut rappeler que l'escargot est un animal hermaphrodite ; son appareil génital est formé de (**Pirame., 2003**).

- une gonade (ovotestis) : un lieu de formation des cellules sexuelles mâles et femelles (Ovule et spermatozoïde).
- un canal hermaphrodite : dont le rôle est l'évacuation des gamètes.
- l'albumine : une glande blanchâtre dont le rôle est l'élaboration des réserves vitelline
- un ovospermiducte (**Pirame., 2003**).

### Rythme d'activité

L'escargot est un animale nocturne. Il se synchronise avec la photopériode naturelle et débute son activité au coucher du soleil avec un maximum six heures après celui-ci. Les trois facteurs qui influencent cette activité sont l'hygrométrie du milieu (air et sol), la température et l'intensité lumineuse (**Bailey., 1981**).

lorsque les conditions de l'environnement sont défavorables ils restent à l'intérieur de leurs coquilles. Leur cycle de vie est marqué par deux phénomènes :

**Estivation** : est activée lorsque les conditions sont défavorables à la vie active, c'est-à-dire Que le climat est trop chaud ou trop sec.

**Hibernation** : les escargots se mettent en hibernation en se "collant" sur un support ou en s'enfouissant dans le sol ou la litière et secrètent un épiphragme d'hiver Lorsque là température moyenne devient inférieure à 15°C.



### III-1-1-3-Déplacement

*Helix aspersa* se déplace, seulement vers l'avant, grâce à son pied, qui est en fait un gigantesque muscle qui se contracte et s'allonge alternativement. Sa vitesse moyenne pour un adulte est d'un 1 mm/s soit 3,6 m/h. L'escargot arrive à déplacer 170 fois son poids, autrement dit un escargot qui pèse 10 g par exemple peut Déplacer un poids d'environ 1,5 kg. (Ward., 2006).

### III-1-1-4-Alimentation

De régime végétarien, le petit-gris consomme de nombreux végétaux, principalement les orties, mais on ne peut ignorer leurs effets sur les plantes cultivées. *Helix aspersa*, s'alimente grâce à une langue dentée appelée radula formée d'environ 1500 à 2500 dents, couverte d'aspérités dures, comme la râpe d'un menuisier. Au-dessus de la bouche, se trouve une arête dure, ainsi, la nourriture est écrasée entre la radula et cette arête (Beazlez., 2000).

Cet animal est phytophage, il peut s'attaquer aux plantes des jardins causant de gros dégâts aux récoltes. D'après (Carrier *et al.*, 2006) son intestin héberge une flore bactérienne qui participe à la digestion des végétaux, durant l'estivation ou l'hibernation en se nourrissant du mucus qui est sécrété par l'épithélium intestinal.

### III-1-1-5-Reproduction

**Accouplement** : les escargots matures sont généralement bordés. Dans la nature, ils sont alors âgés de 2 à 3 ans. En ce qui concerne *Helix aspersa*, deux escargots s'accouplent tête-bêche, le pénis de chacun pénétrant dans le vagin de l'autre. Les spermatozoïdes sont alors émis sous forme d'un long filament : le spermatophore. L'accouplement dure de 10 à 12h. Suivant les régions, les escargots s'accouplent durant toute la période d'activité avec une périodicité bien définie ; ce qui synchronise les individus.

**Ponte** : l'intervalle entre l'accouplement et la ponte est variable. En conditions constantes de Température et d'hygrométrie (20° C et 85%) les durées moyennes sont de 10 à 15 jours.

Pour pondre, l'escargot creuse dans la terre ou le sable un « nid de ponte », la ponte dure 12 à 48 heures. Généralement, chez un animal en ponte, seule la coquille est visible, le reste du corps (le pied) est à l'intérieur du nid. Les oeufs, petites sphères blanches de 4 mm de 25 diamètre et pesant 30 à 40 mg, sont émis un à un par l'orifice génital. Un escargot pond en moyenne 120 œufs par ponte.

**Incubation-éclosion** : après la ponte, dès les premiers jours d'incubation, l'embryon élabore une coquille protéique qui se calcifie au cours de son développement. En conditions naturelles, la durée d'incubation varie de 15 à 30 jours. Il se libère par rupture de la membrane

externe de l'oeuf qu'il consomme. Le nouveau-né va séjourner dans le « nid de ponte » de 6 à 10 jours puis il remonte jusqu'à la surface du sol. Il pèse alors de 10 à 40 mg, mesure 2 à 4 mm de diamètre, il est apte à se nourrir.

on peut souligner l'importance de la lumière, l'hygrométrie et la température dans le déterminisme de la reproduction ainsi que la nécessité d'une hibernation suffisante préalable. (Aupinel., 1984).



**Figure12** : Accouplement de Petit-Gris (Buron-Mousseau., 2014).

#### III-1-1-6-Intérêt éco toxicologique de l'escargot

L'éco-toxicologie a une importance primordiale pour l'évaluation de la qualité des Biomes et écosystème. Elle s'intéresse surtout aux interactions entre les différents produits chimiques répandus dans l'environnement et le biotope dans plusieurs domaines, ainsi, grâce à ses caractéristiques de puissant bio-indicateur et bio-accumulateur, l'escargot *Helix aspersa* est utilisé comme échantillon ou témoin pour vérifier l'éco-toxicité de l'environnement (Muller., 1774). Les différentes espèces d'escargots sont faciles à trouver, à collecter et à identifier, en temps pluvieux, les végétaux et le contact avec le sol superficiel. En effet, l'escargot est en contact permanent avec plusieurs contaminants ou polluants qu'il absorbe par diverses voies respiratoire, digestive ou transcutanée (Gomot et pihan., 2000) Il peut, aussi, accumuler dans sa coquille des métaux toxiques tel que le plomb (Beeby et Richmond., 2011).

L'écologie, la physiologie, la variabilité de l'escargot sont connues, son élevage en conditions de laboratoire est facile mais, cependant, il reste sensible à de nombreux contaminants (chevalier., 1977 ; Gomot *et al.*, 1989 ; Gomot de vaufleury., 2000).

### III-1-2-Matériels chimique

Nous avons utilisé dans notre travail un médicament souvent utilisé c'est le paracétamol.



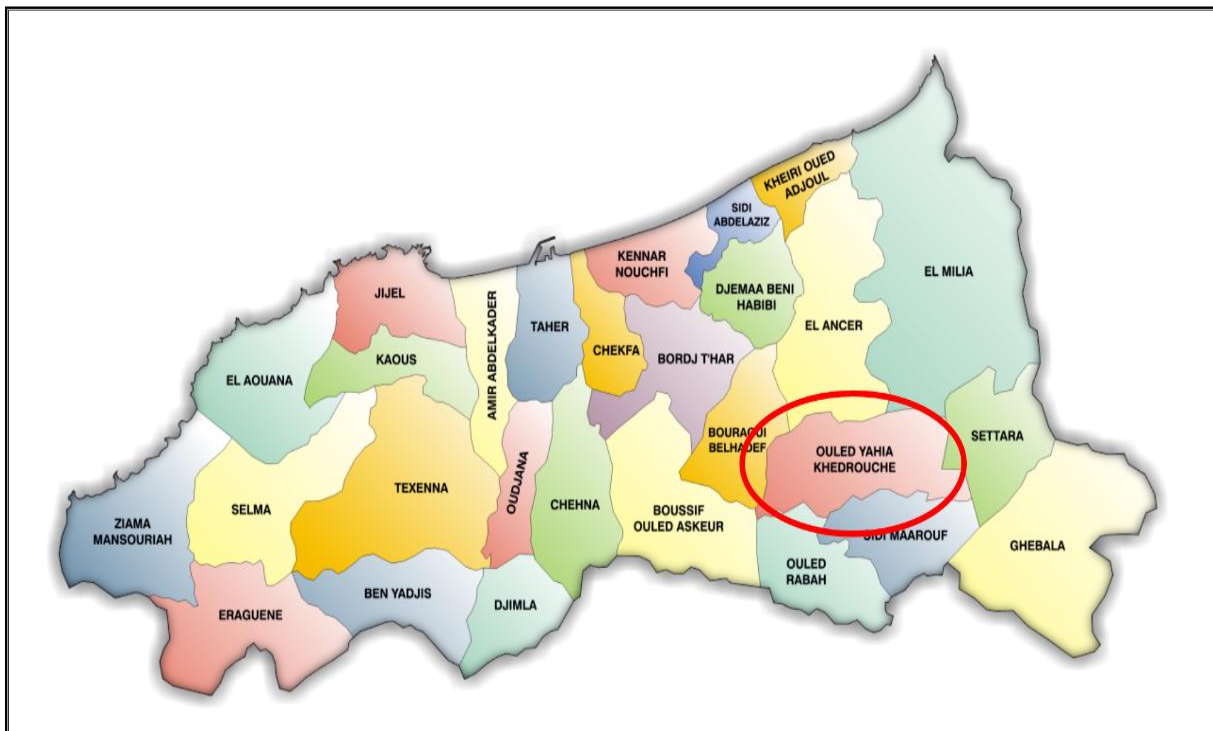
**Photo 1** : paracétamol 1000 mg

**Photo 2** : paracétamol 500 mg

### III-2-Méthode

#### III-2-1-Site de ramassage des escargots

Les escargots utilisés dans notre expérimentation sont des adultes de poids moyen 5g à 6g, ont été collectés à partir d'une région loin de toute activité industrielle ou automobile couvrant la distribution naturelle de l'escargot *Helix apersa*. Le site de ramassage concerné est un endroit naturel situé dans la commune de Ouled Yahia Khedrouche 63 km au Nord- Est de la wilaya de Jijel,



**Figure13** : Cartographie de site d'échantillonnage.



### III-2-2-Préparation la dose de paracétamol

Pour le paracétamol testé, nous tenons compte de la dose utilisée sur le terrain a

Partir de celle-ci, nous préparons par les doses de paracétamol (500mg, 1000mg, 1500mg)

La dose d'emploi de paracétamol est de 10.98 mg/kg pour la dose 500 mg/kg, et 22.96mg/kg pour la dose 1000 mg/kg, et 32.61mg/kg pour la dose 1500mg.

### III-2-3-Mode de traitement

Le traitement des animaux a été effectué dans des conditions contrôlées par addition des concentrations de paracétamol dans d'alimentation (farine de blé) Chaque lot de 4

escargot, un premier lot témoin, Le deuxième, le troisième et le quatrième lot d'escargots sont destinées aux traitements à la dose 500mg ,1000mg ,1500mg respectivement. on a retenu un traitement de 15 jours par médicament (paracétamol) chaque deux jour la nourriture est renouvelée, au moment du nettoyage des boîtes.

### III-2-4-Préparation et sacrifice des animaux

Après la durée du traitement qui est de 15 jours, les escargots sont mis à jeun pendant 48 heures afin que le contenu de leur tube digestif soit vide, et d'éviter d'éventuelles interférences entre les contaminants présents dans l'aliment ingéré et les quantités de contaminants réellement accumulées dans les tissus. Les boîtes sont lavées après 24 heures pour éviter la réin gestion des fèces. Les animaux sont ensuite sacrifiés par congélation à -20°C Puis disséqués à l'aide de ciseaux et de pinces. Le rein et l'hépatopancréas sont excisés, et lavés à l'eau physiologique (0.9 %) (Coeurdassier., 2001).



**Photo 3** : Photographie de la dissection des escargots.

### III-3- Paramètres étudiés

#### III-3-1-Paramètres physiologique

##### III-3-1-1- Le poids frais de l'escargot (tissus mous+ la coquille)

Les escargots sont pesés individuellement avant le traitement à l'aide d'une balance de précision, puis repartis en 4 lots de poids moyen de 5g et aussi après le traitement pour évaluer les effets de paracétamol sur le poids de l'escargot.

##### III-3-1-2-Diamètre de la coquille

Le diamètre est mesuré avec un pied à coulisse (avec une précision de 10-1 mm). Avant et Après le traitement par le paracétamol tant qu'un paramètre permet de suivre la croissance des individus depuis le stade infantile jusqu'au stade adulte, il permet de révéler l'effet de ces insecticides.

#### III-3-2- Paramètres Biochimiques et enzymatique

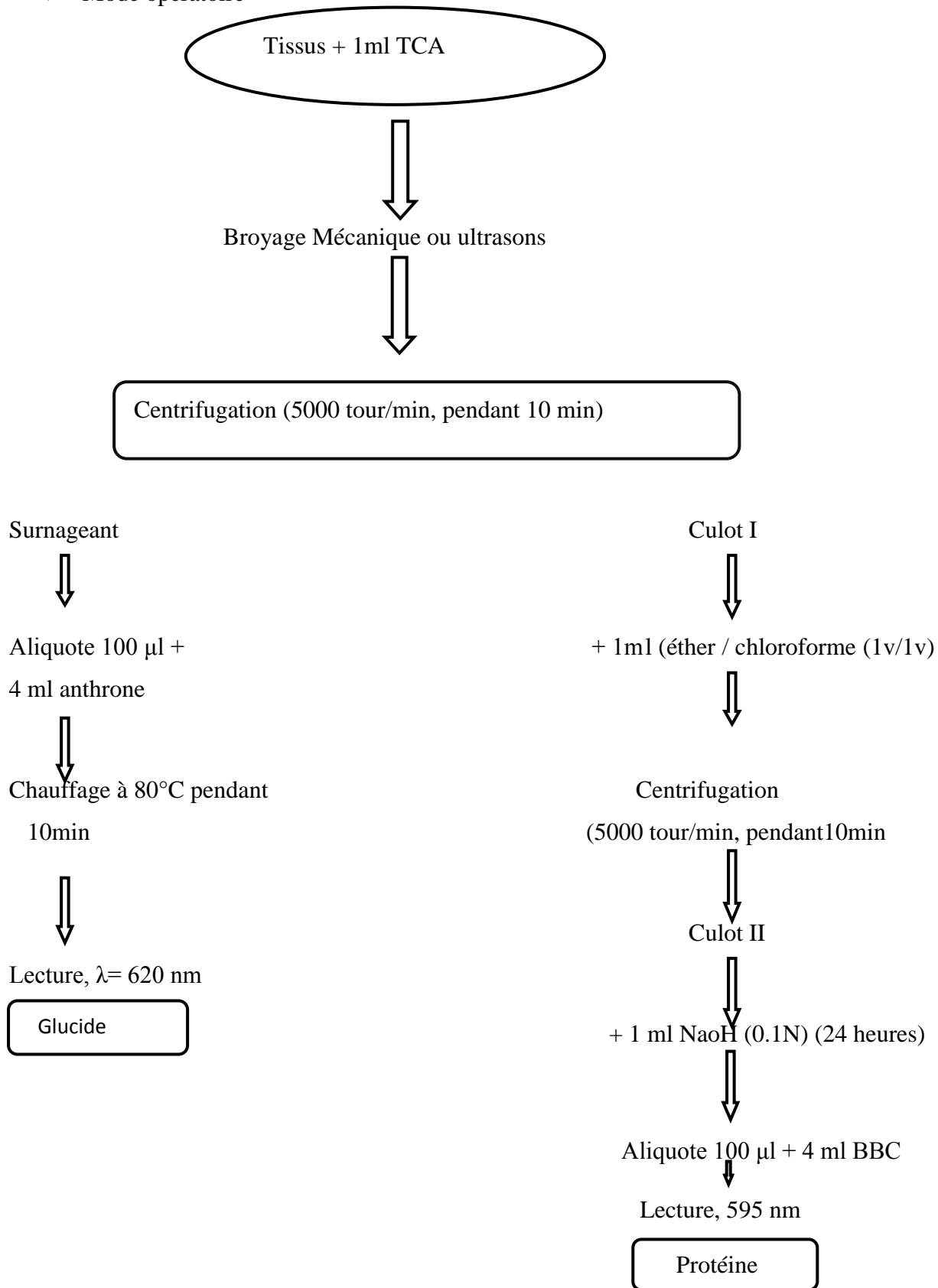
##### III-3-2-1-Dosage des protéines totales

Selon la méthode de Bradford (1976) ; qui utilise le bleu brillant de comassie G 250 (BBC) comme réactif et une solution mère d'albumine de sérum de Boeuf (BSA) comme protéine standard. Dont la lecture des absorbances est obtenue par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 595 nm.

##### III-3-2-2-Dosage des glucides totaux

Le dosage des glucides a été réalisé selon la méthode de Du chateau et Florkin (1959). Cette méthode qui utilise l'anthrone comme réactif et une solution mère de glucose comme standard. dont la lecture des absorbances est obtenue par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 620 nm.

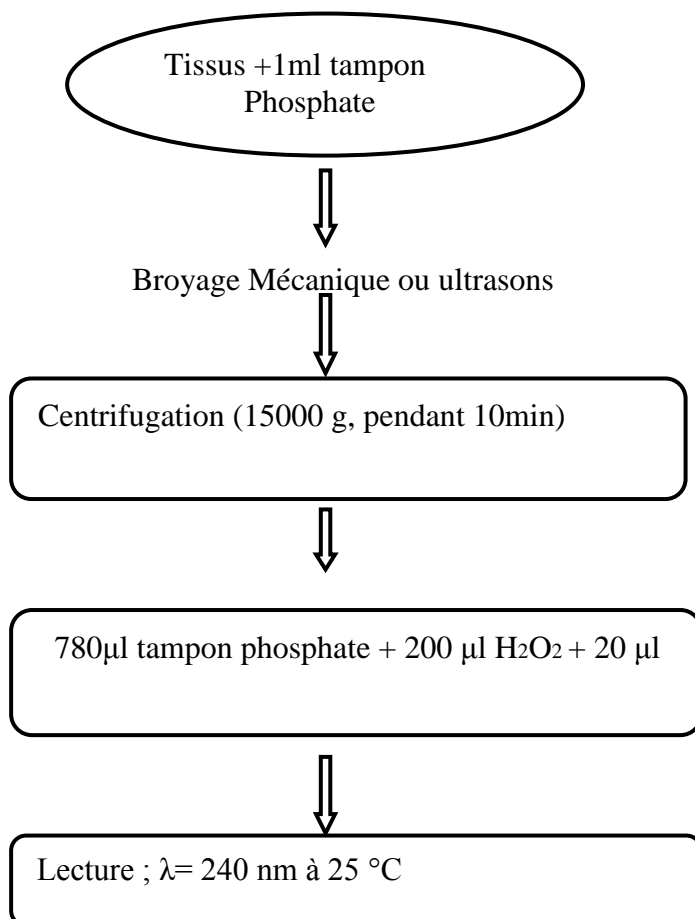
➤ Mode opératoire



**Figure14** : Méthodes d'extraction et dosage des métabolites (Bradford., 1976 ; Duchateau et Florkin., 1959 ; Shibko *et al.*, 1966).

### III-3-2-3-Dosage de l'activité enzymatique catalase

Selon la méthode de Regoli et Principato (1995), L'activité de la catalase (CAT) est mesurée à une longueur d'onde de 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV. La variation de la densité optique due à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



**Figure 15:** Mesure de l'activité enzymatique Catalase (Regoli et Principato., 1995).

L'activité catalase (CAT) est exprimée en  $\mu\text{m}$  d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par minute et par mg de protéines selon la formule suivante :

$$X (\mu\text{m} / \text{mn} / \text{mg de protéines}) = \Delta \text{Do} / (\varepsilon \times L \times \text{mg de Pro})$$

X :  $\mu$  moles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consommées par minute et par mg de protéines.

$\varepsilon$  : Coefficient d'extinction (0,040 mM<sup>-1</sup>. Cm<sup>-1</sup>).

L : Longueur de la cuve utilisée (1cm).

$\Delta \text{DO}$  : différence de la densité optique obtenue après hydrolyse du substrat.

### III.4. Etude statistique

Les résultats sont donnés sous forme de moyenne et d'écart type, à l'aide de logiciel Minitab17 et Excel. L'évaluation statistique est effectuée en comparant les moyennes des groupes traités par le paracétamol à celles des groupes témoins en utilisant le test t de Students :

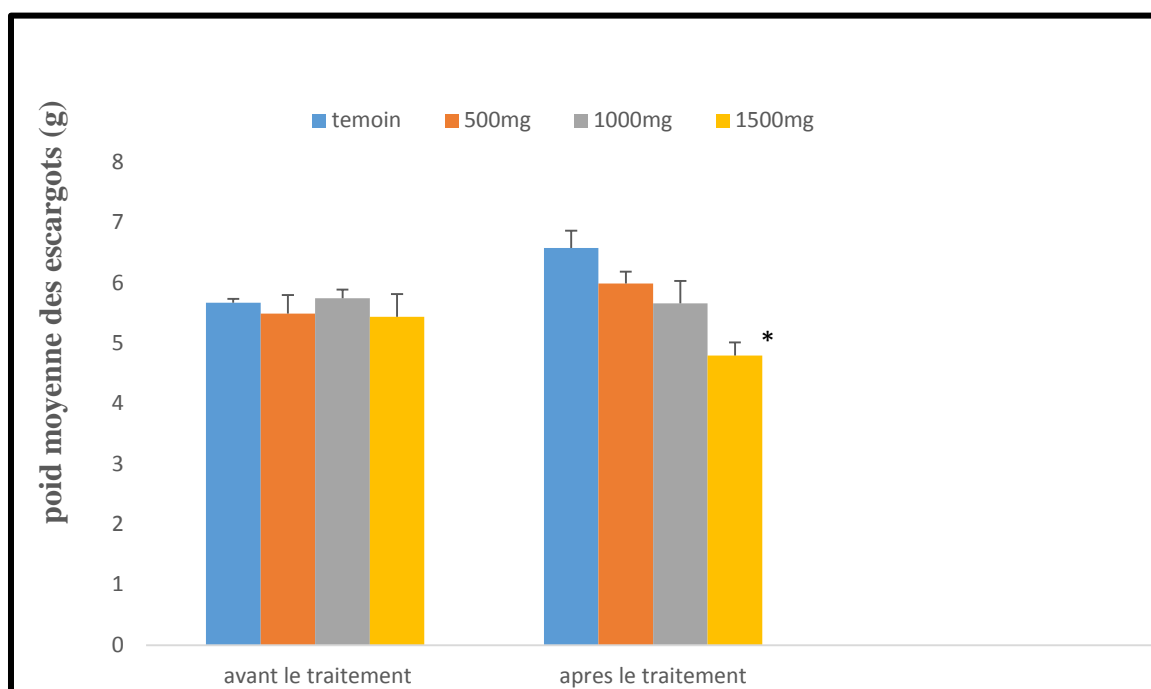
- Ns : différence non significative.
- $p < 0,05$  ; significative.
- $p < 0,01$  ; hautement significative.
- $p < 0,001$  ; très hautement significative.

## IV-1- Résultats

### IV.1.1 Effet de traitement du paracétamol sur les Biomarqueurs physiologiques chez *Helix aspersa*

#### IV.1.1.1. Evaluation du poids moyen

La figure 15 met en évidence l'évolution du poids moyen des escargots avant et après exposition au paracétamol pendant 15 jours. à la fin de l'expérience nous remarquons que le poids des escargots traités avec les différentes concentrations du paracétamol tend à diminuer de façon significatives  $p < 0,05$  par rapport aux témoins.



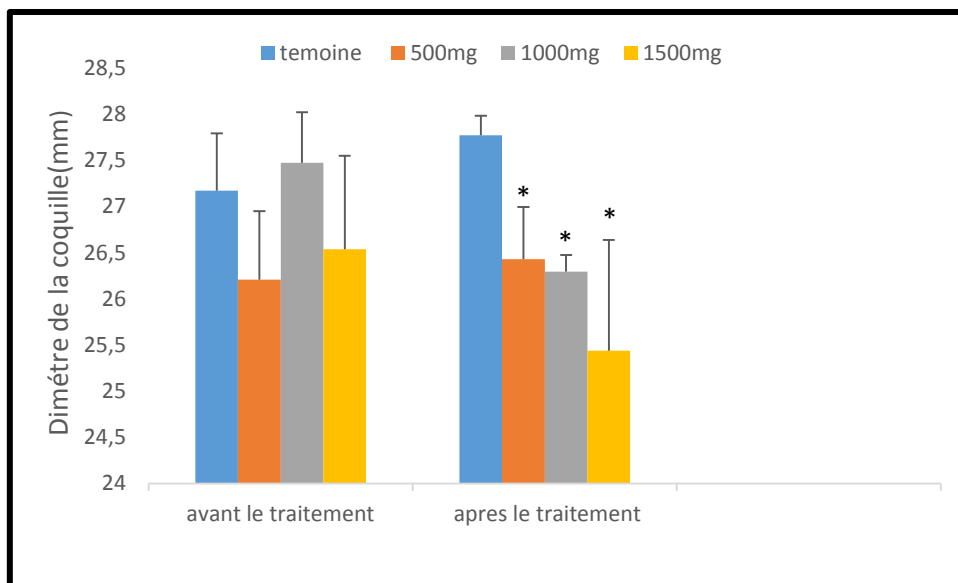
**Figure 16 :** Effets du paracétamol sur l'évolution du poids moyen des escargots *Helix aspersa*

\*Différence significative ( $P < 0,05$ ).

#### IV.1.1.2. Evaluation du diamètre de la coquille des escargots

La figure 17 illustre l'évolution du diamètre de la coquille des escargots témoins et traités par les différentes concentrations du paracétamol pendant le traitement (15 jours).

Nos résultats montrent qu'il y'a une différence significative ( $P < 0,05$ ) entre le diamètre de coquille des escargots témoins et traités par le paracétamol après la période du traitement 15 jours.



**Figure17** : effet du paracétamol sur l'évolution de diamètre de la coquille des escargots *Helix aspersa*.

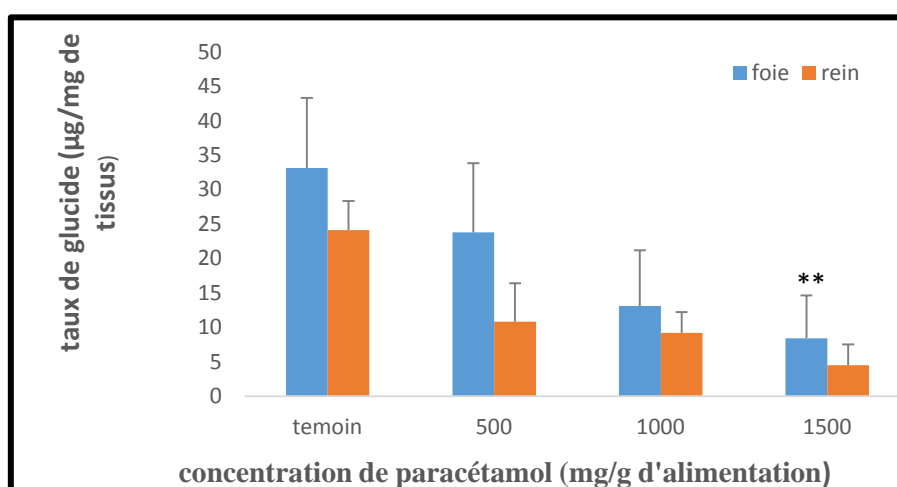
Les valeurs sont exprimées en moyennes et écarts types, Les astérisques symbolisent une différence significative dans les moyennes de diamètre des coquilles chez les escargots soumis aux différentes concentrations par rapport à celles des escargots témoins.

\*différence significative ( $P < 0,05$ ).

#### IV.1.2. Effets de traitement par paracétamol sur les paramètres biochimiques et enzymatiques

##### IV.1.2.1. Effets de traitement du paracétamol sur le taux de glucides totaux

La figure 18 représente les variations du taux de glucides totaux au niveau des organes Analysés (foie, rein).



**Figure 18** : Effet du paracétamol sur le taux de glucides totaux des escargots *Helix aspersa*.

Les valeurs sont exprimées en moyennes et écarts types, Les astérisques symbolisent une différence significative dans les moyennes du taux des protéines chez les escargots soumis à différentes concentrations par rapport à celles des escargots témoins.

\*\* Différentes hautement significatives ( $p < 0,01$ ).

### -au niveau de foie :

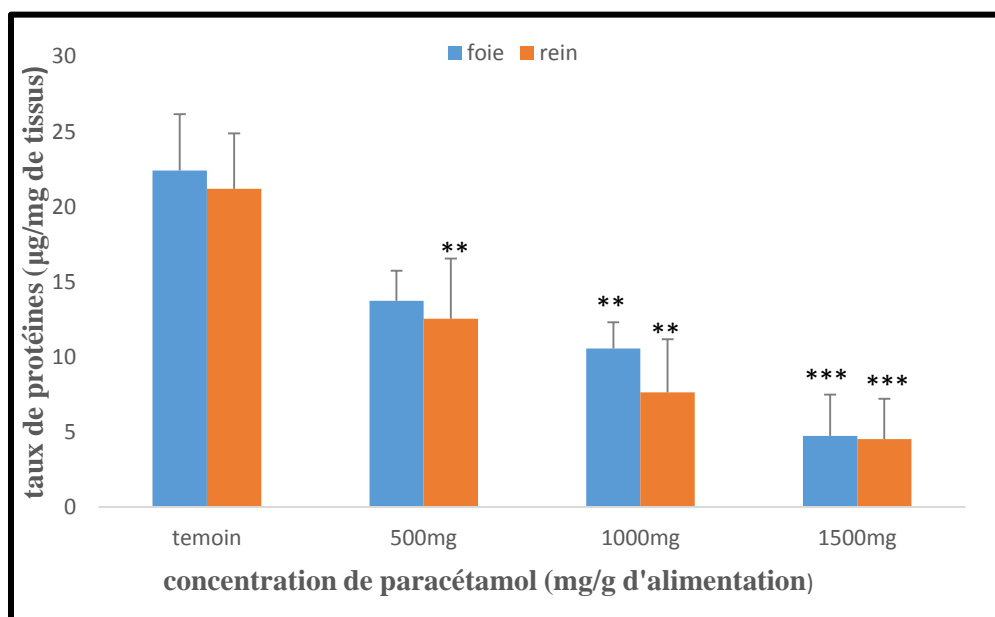
Le contenu en glucide diminue de façon non significative ( $p > 0.05$ ) à la dose 500mg et 1000mg par rapport au groupe témoin, cependant ces teneurs sont hautement significatives ( $p < 0,01$ ) pour la dose 1500mg par rapport au témoin. Le taux des glucides totaux diminue pour atteindre un minimum de **8.41  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus pour la dose 1500mg avec une valeur de **33.14  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus chez les témoins.

### -au niveau de rein :

Le contenu en glucide diminue de façon non significatives ( $p > 0.05$ ) pour les dose 500mg, 1000mg et 1500mg par rapport au groupe témoin, le taux des glucides totaux diminue pour atteindre un minimum de **4.5  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus à la dose 1500mg avec une valeur de **24.1  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus chez les témoins.

#### IV. 1.2.2. Effets de traitement du paracétamol sur le taux de protéines totales

La figure 19 met en évidence les variations du taux de protéines totales des escargots en fonction des différentes concentrations ingérées.



**Figure19** : Effet du paracétamol sur le taux de protéines totales des escargots *Helix aspersa*.



Les valeurs sont exprimées en moyennes et écarts types, Les astérisques symbolisent une différence significative dans les moyennes du taux des protéines chez les escargots soumis à différentes concentrations par rapport à celles des escargots témoins.

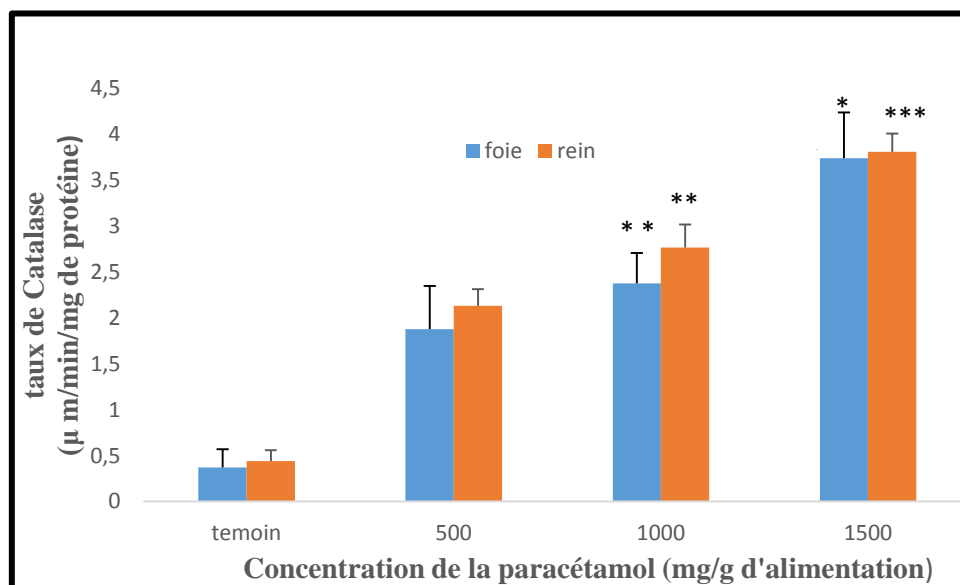
\*\* Différentes hautement significatives ( $p < 0,01$ ) \*\*\* différence très hautement significative  $p \leq 0.001$ .

**-Au niveau de foie** Le traitement des escargots avec la dose 500mg induit diminution de façon non significative ( $p > 0.05$ ) du taux de protéines totales par rapport aux témoins, ainsi qu'une diminution hautement significative avec la dose 1000mg ( $p \leq 0.01$ ), et une diminution très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) avec la dose 1500mg, Le taux de protéines totales diminue pour atteindre un minimum **4.74  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus pour la dose 1500mg avec une valeur de **22.41  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus chez les témoins.

**-au niveau de rein :** après traitement nous constatons une diminution non significative ( $p > 0.05$ ) pour la dose 500mg, et une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) avec la dose 1000mg, nous remarquons aussi une diminution très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) pour la dose 1500mg, le taux de protéine totale diminue pour atteindre de valeur **4.53  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus avec la dose 1500mg par rapport de valeur **21.19  $\mu\text{g}/\text{mg}$**  de tissus chez les témoins,

#### **-IV.1.2.3. Effets de traitement du paracétamol sur l'activité Catalase**

La figure 20 montre l'évolution de l'activité Catalase au niveau de l'hépatopancréas et le rein des escargots traités par les concentrations du paracétamol



**Figure 20.** Effet du paracétamol sur l'activité enzymatique catalase des escargots *Helix aspersa*.

Les valeurs sont exprimées en moyennes et écarts types, Les astérisques symbolisent une différence significative dans les moyennes de l'activité enzymatique Catalase chez les escargots soumis à différentes concentrations par rapport à celles des escargots témoins.

\*différence significative  $p \leq 0.05$ , \*\* hautement significative  $p \leq 0.01$ , \*\*\* très hautement significative  $p \leq 0.001$ .

**Au niveau foie :** Nos résultats montrent une augmentation de façon non significative ( $P > 0,05$ ) de l'activité catalase avec la dose 500mg et 1000 mg, et de façon significative ( $p < 0,05$ ) avec la dose 1500mg par rapport aux escargots témoins, L'activité tend à augmenter pour atteindre une valeur de **3.744 $\mu\text{m}/\text{min}/\text{mg}$**  de protéine par la dose 1500 mg. Alors qu'elle était **0.378 $\mu\text{m}/\text{min}/\text{mg}$**  de protéine chez les escargots témoins.

**Au niveau de rein :** l'activité catalase chez les escargots traités par la dose 500mg augmente de façon non significative ( $P > 0,05$ ) par rapport aux escargots témoins, cette activité augmente de façon hautement significative ( $p < 0,01$ ) avec la dose 1000mg et très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) avec la dose 1500 mg par rapport aux témoins.

### IV.2. Discussion

Toutes les études sur les bioindicateurs, convergent vers l'idée que les espèces *Helix aspersa* sont des excellents modèles biologiques pour toutes les études toxicologiques et pour la compréhension des mécanismes d'action des xénobiotiques in situ. C'est dans ce contexte que se situe notre travail.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'effet de paracétamol sur les paramètres physiologiques et biochimiques des escargots après exposition à des concentrations différentes de paracétamol pendant une période de 15 jours dans des conditions contrôlées.

Dans notre étude, nous avons notés en premier lieu une réduction du poids et du diamètre de la coquille des escargots exposés aux traitements par paracétamol en comparaison avec les témoins.

Les composés pharmaceutiques peuvent s'avérer non directement nuisibles pour la santé des espèces aquatiques exposées, mais peuvent plutôt altérer leurs comportements. (**Lagesson., 2018**) a cherché à vérifier l'hypothèse selon laquelle l'oxazépam induirait des comportements « anti-anxiété » qui améliorent la recherche de nourriture, mais peuvent également rendre les individus plus exposés aux prédateurs. Ses résultats n'ont montré aucune augmentation statistiquement significative de la croissance (liée à une alimentation améliorée) et de la

mortalité (liée à l'exposition accrue aux prédateurs) chez des poissons de l'espèce *Perca fluviatilis* exposés à ce médicament.

Les glucides ou hydrates de carbone sont des composés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, dans l'organisme leur principale fonction est de stocker et fournir de l'énergie (**Brooker., 2000**). Dans les conditions de stress le taux de glucose diminué de façon significative à hautement significative pour assurer un apport suffisant d'énergie (**Carefoot et al., 1993**).

Dans notre travail nous avons noté que le taux de glucides diminue d'une manière dose dépendante après l'exposition des escargots au paracétamol au niveau des deux organes ciblés (Hépatopancréas et rein)

Ces mêmes observations ont été décrites par différentes études suite à une exposition des rats par des doses de paracétamol (**Udosen et al., 1989 ; James et al., 2009**)

Cela peut être due à un dysfonctionnement du métabolisme glucidique sous l'effet du métabolite toxique (NAPQI). Ce dernier étant électrophile, possède des propriétés de radical libre ce qui génère un stress oxydatif.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de (**GUZY et al., 2004**) qui ont signalé une diminution du taux de glucide chez les rats traités par 500 mg/kg de paracétamol.

Les protéines sont de grosses molécules complexes contenant de carbone, de l'hydrogène de l'oxygène de l'azote et parfois de soufre et de phosphore. Elles ont une importance vitale assurandans l'organisme diverses fonctions, principalement le transport de l'oxygène dans tout l'organisme, la réparation des cellules et la production de l'énergie (**Brooker., 2000**).

D'autre part, nous avons noté l'effet de paracétamol sur le taux de protéines totales des escargots placés dans des conditions contrôlées (laboratoire).

Nous remarquons une diminution dose-dépendante du taux des protéines totales au niveau des deux organes ciblés (foie et rein) pour les différentes doses de paracétamol en comparaison avec le témoin,

D'autre part, nous avons mis en évidence une diminution des protéines totales chez les escargots traités par le paracétamol comparé aux escargots témoins, il conduit à une nécrose hépatique centro lobulaire (**Salminen et al., 2012**), une perturbation de l'homéostasie calcique, un dysfonctionnement mitochondrial, et un stress oxydant comme il peut conduire à des endommagements cellulaires aboutissant à la nécrose (**Hinson et al., 2010 ; Bhattacharyya et al., 2013**).

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de plusieurs auteurs qui ont mis en évidence une diminution des taux de protéines totales sous l'effet d'une nécrose (**FrancaVilla et al.,**

**1989 ; haddad et al.,1998)** qui ont signalé une réduction de la teneur en protéines chez le chien et le chat exposée au paracétamol, ils ont observé une nécrose centro lobulaire qui est donc la forme la plus fréquente de lésions hépatocellulaires lors de toxicité liée au paracétamol, particulièrement chez le chien et le chat.

Le stress oxydatif apparaît dans une cellule quand l'équilibre entre les espèces prooxydantes et antioxydantes est rompu en faveur de l'état prooxydant. La rupture de cet équilibre est due à la promotion d'espèces activées de l'oxygène, ou radicaux libres oxygénés (**Goudable et Favier., 1997**).

Les défenses antioxydantes reposent sur des systèmes enzymatiques (superoxyde dismutase [SOD], catalase, glutathion peroxydase) et non enzymatiques (vitamines C et E, polyphénols, etc.), ces enzymes permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal (**Leverve., 2009 ; Goudable et Favier., 1997**).

L'activité Catalase (CAT) est une enzyme péroxysoyomales, particulièrement abondante dans le foie et les globules rouges. Elle réduit le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en libérant de l'oxygène et de l'eau dont le rôle est de prévenir les peroxydations des molécules biologiques induites par l'eau oxygénée (**Goudable et Favier., 1997**).

Dans notre travail, l'activité catalase au niveau de foie et le rein tend à augmenter de façon dose-dépendante chez tous les lots par rapport aux témoins, ces résultats sont en accord avec ceux (**Gonzalez-Rey et Bebianno., 2012**). Qui ont montré une augmentation significative de l'activité catalase après exposition de gastéropode de la moule *M. galloprovincialis* à 250 ng/L d'ibuprofène.

(**Turja et al., 2015**) ont ainsi observé un stress oxydant (induction des enzymes CAT, SOD, GSH et GR) chez les organismes accompagnés de dommages à l'ADN et d'une altération de la stabilité membranaire lysosomale.

Le paracétamol est un médicament largement prescrit et utilisé. Cependant, l'image de produit sur qu'il véhicule n'en fait pas pour autant un produit de grande consommation. En effet, comme nous l'avons vu, pris à mauvais escient en surdosage, les conséquences peuvent s'avérer dramatiques malgré une prise en charge des intoxications du paracétamol par les services de soins très bien optimisée.

Cette étude montre l'intérêt de *Helix aspersa* est une espèce utilisée comme un modèle de gastéropode pulmoné terrestre pour l'évaluation de la toxicité de paracétamol, et pour la surveillance des milieux terrestres récepteurs en utilisant ces organismes dans une démarche de biosurveillance.

L'introduction de paracétamol dans le corps va provoquer une perturbation physiologique pour les escargots traités tel que (le poids et le diamètre de la coquille) et des perturbation biochimique (on note également une diminution de taux de protéines et de glucides totaux, ce qui provoque une induction des enzymes de détoxification tel que la catalase,

On peut dire alors que ; le paracétamol provoque une cytotoxicité pour les microorganismes, les escargots *Helix aspersa* sont des bon indicateur de pollution par plusieurs produits toxique tel que le paracétamol.

A l'avenir, il serait intéressant de :

- développer les dosages d'autre Bio-marqueur (SOD, MDA, GSH, lipides...).
- Augmenter les concentrations de paracétamol ou la période de traitement.

Références bibliographiques

A

- **Adamowicz, A., & Bolaczek, M., (2003).** Blood cells morphology of the snail *Helix aspersa maxima* (Helicidae). *Zoological poloniae*; 48: 93-101.
- **Antoine, T., (2005).** Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de palier 2 : association fixe de Paracétamol-Tramadol. Th : Docteur en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Besançon n° 25-05-17 : p158
- **Aronoff, D.M., Oates, J.A., & Boutaud, O., (2006).** New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.*79 (1): 9-19.
- **Armstrong, D., & Stratton, R., (2016).** Oxidative stress and antioxidant protection. John Willy and Sons.
- **AUPINEL, P., (1984).** Etude de l'importance de l'hibernation pour la reproduction de l'escargots « Petit-gris » *Helix aspersa*. D.E.A de l'université de Rennes.

B

- **Bailey, S. E., (1981).** Circannual and circadian rhythms in the snail *Helix aspersa* Müller and the photoperiodic control of annual activity and reproduction. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, vol: 142(1): p 89-94.
- **Bannwarth, B., & Péhourcq, F., (2003).** Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*, 63: p 5-13
- **Beaumont, A., & Cassier., P., (1998).** Travaux pratiques de biologie animale. Zoologie Embryologie Histologie, Dunod, Paris .p 502
- **Beaumont, A., & Cassier, P., (1970).** Travaux pratiques de biologie animale : zoologie, embryologie, histologie, Dunod, PARIS, p 472.
- **Beeby, A., & Richmond., (2011).** Magnesium and the deposition of lead in the shell of three population of the garden snail *Cantareus asperses*. *Environmental pollution*, 159(6): 1667-1672.
- **Beeby, A., (1985).** The role of *Helix aspersa* as a major herbivore in the transfer of lead though a polluted ecosystem. *Journal of Applied Ecology* 22:p. 267-275.

- **Bennett, M.I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R.D., (2019).** The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Journal of Pain*, 16(1):38–44.
- **Bensakhria, A., (2018).** Le stress oxydatif. *Toxicologie générale*, 70-86.
- **Berger, P., KORACH, J. M., & SIMON, C., (1997).** Intoxication par le paracétamol. *Journal européen des urgences*, 10(1), 5-14.
- **Beaulieu, P., & Eschalier, A., La Douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique.** Page 51.
- **Bhattacharyya, S., Pence, L., Beger, R., Chaudhuri, S., McCullough, S., Yan, K., & James, L., (2013).** Acylcarnitine profiles in acetaminophen toxicity in the mouse: comparison to toxicity, metabolism and hepatocyte regeneration. *Metabolites*, 3(3), 606-622.
- **Bonnefont, J., Courade, J.P., Allaoui, A., & Eschalier, A., (2003).** Mécanismes de l'action antinociceptive du paracétamol. *Drugs*, 63 (2) : p 1-4.
- **Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., & Hickmann, S., (2012).** « Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? ». *Environmental Health Perspectives* ; 120 : 1221-1229.
- **Bidault, M., (2011).** Prise en charge des intoxications au paracétamol : étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de Limoges (Doctoral dissertation, [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine]. Université de Limoges, faculté de médecine).
- **Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O., (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- **Bonnet, J.C., Aupinel, P., & Vrillon, J.L., (1990).** L'escargot *Helix aspersa* : biologie-élevage. Du laboratoire au terrain. Institut national de recherche agronomique, Paris. (INRA, Paris. ISBN: 2-7380-0247-1) :p119
- **Burns, M.J., & Friedman, S.L., (2011).** Acetaminophen poisoning in adults: pathophysiology, presentation and diagnosis. (Consulté le 23 février 2011).
- **Buron-Mousseau, F., (2014).** Accouplement de Petit-Gris. Dans *Zoologie*. ( Consulté le 01 juin 2014 )

- **Bradford, M. M., (1976).** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, vol: 72(1-2): p 248-254.
- **Brodie, B.B., & Axelrod, J., (1948).** The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94 (1): p. 29–38.

C

- **Chase., (1986).** Lessons from SnailTentacles, *Chemical Senses* 11(4), 411-426
- **Charrier, M., Fonty, G., Gaillard-Martinie, B., Ainouche K. & Andant, G., (2006).** Isolation and characterization of cultivable fermentative bacteria from the intestine of to ediblesnails *Helix pomatia* and *cornu aspersum* (Gastropoda: Pulmonata).
- **Chevalier, H., (1977).** La variabilité de l'escargots Petit-Gris (*Helix aspersa*) Muller
- **Cortet, J., Gomot-De Vauflery, A., Poinot-Balaguer, N., Gomot, L., Texier, C. & Cluzeau, D., (1999).** The use of invertebrate soil fauna in monitoring pollutant effects. *European Journal of Soil Biology*, Vol. 35, No. 3, (Jun., 1999): p. 115-134
- **Coeurdassier, M., Saint-Denis, M., gomot-de Vaufleury, A., Ribera, D., & Badot, P.M., (2001).** Is the cadmium uptake from soil important in bioaccumulation and toxic effects forsnails? *Ecotoxicology and Environmental Safety* 53,425-431.
- **Coeurdassier, M., Gomot-de Vaufleury, A., Lovy, C., & Badot, P.M., (2002).** the cadmium uptake from soil important in bioaccumulation and toxic effects for snails? *Ecotoxicology and Environmental Safety* 53, 425-431.
- **Gonzalez-Rey, M., & Bebianno, M.J., (2012).** L'ibuprofène anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) induit-il un stress antioxydant et une perturbation endocrinienne chez la moule *Mytilus galloprovincialis* ? *Toxicologie environnementale et pharmacologie*, 33 (2): 361-371.
- **Cummings, A. J., King, M. L., & Martin, B. K., (1967).** a kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in manmetabolites in man. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 29(2), 150-157.
- **Craig, R. C., & Stitzel, R., (1994).** Modern pharmacology. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p (33-37). Université Angers.

D



- **Dangoumau, J.N., Moore, M., & Molimard., (2006).** pharmacologie generale, Département de pharmacologie Université Victor Segalen Bordeaux 2 : p.324-326.
- **Dart, R.C., & Bailey, E., (2007).** Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure. *Pharmacotherapy*, 27 : p. 1219-1230.
- **Dallinger, R., Berger, B., Triebkorn-Köhler, R., & Köhler, H., (2001).** Soil biology and ecotoxicology. The biology of terrestrial molluscs. Barker GM. Oxon, CABI: 489-525.
- **Dallinger, R., Berger, B., Triebkorn, R., & Köhler, H., (2001).** Soil biology and ecotoxicology. In: Barker, G.M. (Ed.). The biology of terrestrial molluscs. CAB International, Oxon, Wallingford, UK: p. 489-525.
- **Dallinger, R., & Wieser, W., (1984).** Patterns of accumulation, distribution and liberation of Zn, Cu, Cd, and Pb in different organs of the land snail *Helix pomatia* L. *Comparative Biochemistry and Physiology* 79C, 117-124.
- **Daly, F. F., Fountain, J. S., Murray, L., Graudins, A., & Buckley, N. A., (2008).** Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. *Médicale journal of Australia*, 188(5), 296.
- **Dalzochio, T., Rodrigues, G. Z. P., Petry, I. E., Gehlen, G., & da Silva, L. B., (2016).** The use of biomarkers to assess the health of aquatic ecosystems in Brazil: a review. *International Aquatic Research*, 8(4), 283-298.
- **Dcschmidt., (2008).** Les deux paires de tentacules d'un escargot. Dans Wikipédia. Consulté en ligne le ( 03 juin 2014)
- **Derlange, S., (2004).** L'automédication de la personne âgée vue par le pharmacien d'officine : enquête auprès de 10 pharmaciens d'officine de l'Hérault.
- **Diaconu, C., (2019).** Oxidative stress and heart failure. *Arch Balk Med Union*, 54(2), 219-221.
- **Dussarat, G.V., Dalger, J., Mafart, B & Chagnon, A., (1988).** Prupura vasculaire au paracetamol : une observation, *La presse médicale* p. 1587-1592.
- **Duvhâteau, G., & Florkin, M., (1959).** Sur la tréhalosémie des insectes et sa signification. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, vol : 67(2), pp 306-314.
- **Dybing, E., Holme, J. A., Gordon, W. P., Søderlund, E. J., Dahlin, D. C., & Nelson, S. D., (1984).** Genotoxicity studies with paracetamol. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 138(1), 21-32.

- **Ellisp, F., (2002).** Paracetamol a curriculum. Colin Osborne and Maria Pack
- **Esser, H. O., & Moser, P., (1982).** An appraisal of problems related to the measurement and evaluation of bioaccumulation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol 6(2) : p. 131-148.
- **Even, P., & Debré, B., (2012).** Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux, Paris, le cherche midi : p.112.

### F

- **Fatta-Kassinou, D., Méric, S., & Nikolaou, A., (2011):** « Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*; 399: 251-275.
- **Flinn, F.B., & Brodie, B.B., (1948).** The effect on the pain threshold of *N*-acetyl *p*-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94 (1):p. 76–77.
- **Frank, E., (2002).** Paracetamol - a curriculum resource. rsec royal society of chemistry: p. 2-6.
- **Francavilla, A., Makowka, L., Polimeno, L., Barone, M., Demetris, J., Prelich, J., & Starzl, TE., (1989).** Un modèle de chien pour l'insuffisance hépatique fulminante induite par l'acétaminophène. *Gastroentérologie*, 96 (2), 470-478.

### G

- **Garrec, J.-P., & Van Haluwyn, C., (2002).** Biosurveillance végétale de la qualité de l'air. Concepts, méthodes et applications. Éditions Tec & Doc, Lavoisier, Paris : p.118
- **Garric, J., Morin, S., & Vincent-Hubert, F., (2010).** Les biomarqueurs en écotoxicologie : définition, intérêt, limite, usage. *Sciences Eaux Territoires*, (1), 12-17.
- **Garrel, C., & Bigard, X., (2017).** Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. *Nutrition du sportive*, 151.
- **Gray, J. S., (2002).** Biomagnification in marine systems: the perspective of an ecologist. *Marine Pollution Bulletin*, vol 45(1-12): p. 46-52.
- **Geaham, G.G., Graham, R.I., & Day, R.O., (2002).** Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib. Rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr. Pharm. Des.*, 8: p. 1063-1075.
- **Goudable, J., & Favier, A., (1997).** Radicaux libres oxydants et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 11, 115-120.

- **Gomot- de vaufleury, A., & pihan., (2000).** Standardised growth toxicity testing (Cu, ZN, Pb and pentachlorophenol) on *Helix aspersa*.
- **Gomot-de-Vaufleury, A., Gomot, L., Boukraa, S., & Bruckert, S., (1989).** Influence of soil on the growth of the land snail *Helix aspersa*. An experimental study of the route for the stimulating factors. *Journal of Molluscan Studies* 5, 1-7.
- **Gomot, A., Gomot, L., Boukraa, S., & Bruckert, S., (1989).** Influence of soil on the growth of the land snail *Helix aspersa* - an experimental study of the absorption route for the stimulating factors. *Journal of Molluscan Studies*. 55: 1-7.
- **Guzy, J., Chovanová, Z., Mareková, M., Chavková, Z., Tomeckova, V., Mojziso, G., & Kusnir, J., (2004).** Effect of quercetin on paracetamol-induced rat liver mitochondria dysfunction. *BIOLOGIA-BRATISLAVA-*, 59(3), 399-404.
- **Gutiérrez-Salinas, J., Mondragón-Terán, P., García-Ortíz, L., Hernández-Rodríguez, S., Ramírez-García, S., & Núñez-Ramos, N. R., (2014).** Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 19(4), 446-454.

## H

- **Ha, H. L., Shin, H. J., Feitelson, M. A., & Yu, D. Y., (2010).** Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(48), 6035.
- **Haddad, L. M., Shannon, M. W., & Winchester, J. F., (1998).** Clinical management of poisoning and drug overdose.
- **Heading, R. C., Nimmo, J., Prescott, L. F., & Tothill, P., (1973).** The dependence of paracétamol absorption on the rate of gastric emptying. *British journal of pharmacology*, 47(2), 415.
- **Henney, K., & Dudley, B., (1939).** *Handbook of Photography*. Whittlesey House. pp. 324.
- **Hinson, JA, Roberts, DW et James, LP (2010).** Mécanismes de la nécrose hépatique induite par l'acétaminophène. *Effets indésirables des médicaments*, 369-405.
- **Hook, S. E., Gallagher, E. P., & Batley, G. E., (2014).** The role of biomarkers in the assessment of aquatic ecosystem health. *Integrated environmental assessment and management*, 10(3), 327-341.

- **Hybertson, B. M., Gao, B., Bose, S. K., & McCord, J. M., (2011).** Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular aspects of medicine*, 32(4-6), 234-246.

**I**

- **Ichai, P., & Samuel, D., (2008).** Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* ;14(S2) : S67–79.

**J**

- **James, LP., Letzig, L., Simpson, PM., Capparelli, E., Roberts, DW., Hinson, JA., & Lee, WM., (2009).** Pharmacocinétique des adduits acétaminophène-protéine chez les adultes présentant un surdosage en acétaminophène et une insuffisance hépatique aiguë. *Métabolisme et élimination des drogues*, 37 (8), 1779-1784.
- **Jean-Louis Merlin., (2014).** Les biomarqueurs moléculaires en oncologie, P. 20-21

**K**

- **Karray, S., (2015).** Etude écotoxicologique et phytogéographique de la coque *Cerastoderma glaucone* issue du golfe de Gabès : Réponse adaptative (in situ et in vivo) au stress métallique et structure génétique. Sciences biologiques. Thèse de doctorat, Université de Sfax, Tunisie. P : 15.
- **Kenaga, E.E., (1972).** Guidelines for environmental study of pesticides: determination of bioconcentration potential. In *Residue Reviews*, Springer, New York, p. 73-113.
- **Kis, B., Snipes, J.A. & Busija, D.W., (2005).** Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J. Pharmacol. Exp.* 315 (1): p. 1–7.
- **Knell, A.J., (1975).** Letter: Risk of hepatic coma in paracetamol poisoning. *Lancet*. 1975; 2 (7943): 1039.

**L**

- **Lawrence, J., (2009).** Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *The Lancet*, 2009, 373 : p.119–121
- **La Rocca, B.V., (2004).** Mise au point et validation, sur sites contaminés, (ETM HAP) d'un Test de biosurveillance en microcosme : croissance et bioaccumulation par le gastéropode Terrestre *Helix aspersa aspersa*. Thèse de doctorat, l'université de Metz, p. 266

- **Lechat, P., Lagier., & Boiteau J., (1978).** Le paracétamol. *Thérapie*, 33 (5) : p. 551-585
- **Lechat, P., & Kisch, R., (1989).** Le paracetamol : actualisation des données en *Therapie*, 44 : p. 337-354.
- **Lemoigne, F., (1992).** Toxicité et effets indésirables du paracetamol à doses thérapeutiques et subi-thérapeutiques. Th : Doctorat en pharmacie, U.E.R. des sciences médicales et pharmaceutiques, Université d'Angers, p.163
- **Le Marec, C., (2005).** Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 9(4), 321-328
- **Lessire, F., Delaunois, A., Gustin, P., & Ansay, M., (1997).** Biomarqueurs et bioindicateurs chez les vertébrés : importance pour l'évaluation de la santé d'un écosystème. In ; *Annales de Médecine Vétérinaire*, Université de Liège, p. 281-290.
- **Leverve, X., (2009).** Stress oxydant et antioxydants ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5), 219-224.
- **Le Bars, D., &Willer, J.C., (2011).** Physiologie de la douleur *Com/article/27771* (consulté le 25 mai 2011)
- **Le van, D., Marciniak, R., Wach, P., & Grillat, J.P., (1989).** Choc anaphylactoïde au paracetamol, *Anales médicales de Nancy et de l'Est*, 28 : p. 221- 222.
- **Louvet, A., Cannesson, A., Colin, M., Mathurin, P., & Dharancy, S., (2010).** Paracétamol : risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage). *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 17(5), 437-443.
- **LIM, C., (2014).** L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *SOINS. CADRES*, (89), S27-S28.
- **Louvet, A., Boitard J., & Dharancy, S., (2006).** Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30: 769-774.
- **Lubek, B.H., Avaria, M., Basu, P., & Wells, P.G., (1988).** Pharmacological studies on the in vitro cataractogenicity of acetaminophen in mice and rabbits. *Fundam. appl. toxicol.* 10: p. 596-606.
- **Lussier, D., (2003).** AGS guidelines on persistent pain in older persons: lack of specific pharmacotherapeutic recommendations. *J AmGeriatr Soc* ;51(6):883—4

## M

- **Mallet, C., Barriere, D. A., Ermund, A., Jönsson, B. A., Eschaliere, A., Zygmunt, P. M., & Högestätt, E. D., (2010).** TRPV 1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PloS one*, 5(9), e12748
- **Markl, J., (2013).** Evolution of molluscan hemocyanin structures. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 1834(9), 1840-1852.
- **Marzuillo, P., Guarino, S., & Barbi, E., (2014).** Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *European Journal of Pediatrics*, 173(4), 415–25.
- **Médicamenteuses, T., (2007).** Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *La Revue du praticien*, 57, 1599
- **Megarbane, B., & Deye, N., (2007).** Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*, 16: 632-642
- **Mering., (1893).** Beiträge zur kenntniss der Antipyretica. *Therapeut. Monatsschrift* p.86-89
- **Michel Rousslet., (1979).** L'élevage des escargots., Deuxième édition 1979 entièrement revue, complétée et actualisée. 11 : 13-29.
- **Miquel, MG., (2001).** Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé.
- **Moling, O., Cairon, E., Rimenti, G., Rizza, F., Pristerá, R., & Mian P., (2006).** Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin. Ther.*, 28 (5) : p. 755-760.
- **Moueden., (2012).** Synthèse chimique, contrôle analytique et dosage du principe actif dans le suppositoire confectionné. Thèse de doctorat en pharmacie. Sidi bel abbès : Université de Djillali liabes, p.106 .

### N

- **Nowak, J. Z., & Jozwiak-Bebenista, M., (2013).** FD-APAP phenomenon: unprecedented worldwide popularity vs. toxic effects. *Military Pharm Med*, 4, 1-16.

### O

- **Ouarda, D. J. A. T. I. T. A., (2016).** Évaluation des effets de l'herbicide Cossack (od) sur les paramètres physiologiques de l'escargot « *Helix aspersa* » (Doctoral dissertation).

### P

- **Pilou., Jean-François., (2014).** « Radicaux libres – Définition », *Journal des Femmes*.

- **Pirame, S.S.L., (2003).** Contribution à l'étude de la pathologie estivale de l'escargot petit-Gris (*Helix aspersa*) : reproduction expérimentale. Thèse de doctorat, spécialité vétérinaire, université Paul-Sabatier de Toulouse, France. P.97.
- **Pirame, S.S.L., (2003).** Contribution à l'étude de la pathologie estivale de l'escargot petit gris (*Helix aspersa*) : Reproduction expérimentale. Thèse pour l'obtention de grade de Docteur Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. P.99 .
- **Pisoschi, A. M., & Pop, A., (2015).** The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemiserie*, 97, 55-74.
- **Pol, D., (2001).** Ondes de contraction sur la face ventrale des pieds D'escargots. Dans *Biologie animale : Locomotion*. Consulté en ligne le : 03Juin 2014
- **Prescott, L.F., (2000).** Paracétamol : passé, présent et futur. *Journal américain de thérapeutique*, 7 (2), 143-147.
- **Prescott, L. F., (1983).** Paracetamol overdose. *Drugs*, 25(3), 290-314.
- **Prescott, L. F., (1980).** Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 10 Suppl 2, 291S–298S.

### Q

- **Quevauvilliers, J.A., Somogyi, A., & Fingerhut A., (2009).** Dictionnaire médical, 6e éd., Elsevier Masson. P 365.

### R

- **Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K., (2014).** Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014.
- **Ramade, F., (2011).** Introduction à l'écochimie : Les substances chimiques de l'écosphère à L'homme Lavoisier, Paris, pp 828.
- **Rawlins, M. D., Henderson, D. B., & Hijab, A. R., (1977).** Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *European journal of clinical pharmacology*, 11(4), 283-286.
- **Regoli, F., & Principato, G., (1995).** Glutathione, glutathione-dependent and antioxidant enzymes in mussel, *Mytilus galloprovincialis*, exposed to metals under field and laboratory conditions: implications for the use of biochemical biomarkers. *Aquatic Toxicology*. Vol: 31(2): p. 143-164.

- **Regoli F., Gorbi S., Fattorini D., Tedesco S., Notti A., Machella N., Bocchetti R., Benedetti M. & Piva F., (2006).** Use of the land snail *Helix aspersa* as sentinel organism for monitoring ecotoxicologic effects of urban pollution: An intergrated approach *Environmental Health Perspectives* 114, 63-69.

S

- **Salminen, WF., Yang, X., Shi, Q., Greenhaw, J., Davis, K. & Ali, AA., (2012).** L'extrait de thé vert peut potentialiser l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène chez la souris. *Toxicologie alimentaire et chimique*, 50 (5), 1439-1446.
- **Sandrine., (2003).** Contribution à l'étude de la pathologie estivale de l'escargot petit gris (*Helix aspersa*) reproduction Expérimentale, thèse de doctorat, université Paul-Sabatier de Toulouse.
- **Sanchez, D., Ganfomina, M.D., Gutierrez, G., & Bastani, M.J., (1998).** Molecular characterization and phylogenetic relationship of a protein with potential oxygen-binding capabilities in the grasshopper embryo. A hemocyanin in insects. *MolBiolEvol* 15, 415-426.
- **Satyajit & Lutfun., (2007).** Chemistry for Pharmacy Students General Organic and Natural Product Chemistry, John Wiley & Sons Ltd, England p.2.
- **Shibko, S., Koivistoinen, P., Tratyneck, C., Newhall, A., &Freidman, L., (1966).**A method for the sequential quantitative separation and glycogen from a single rat liver homogenate or from a sub cellular fraction. *Analyt. Biochem.* Vol : 19: p. 415-428.
- **Swaroop, A. P., & Varun, D., (2011).** A glimpse on expiry date of pharmaceutical dosage forms. *PHARMANEST: An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2(5-6), 423-33.

T.

- **Taieb, B.M., (2017).** Etude Conformationnelle d'Acétaminophène (Paracétamol) : Structure et Stabilité, p. 22.
- **Taylor, A. M., & Maher, W. A., (2010).** Establishing metal exposure–dose–response relationships in marine organisms: illustrated with a case study of cadmium toxicity in *Tellina deltoidalis*. *New oceanography research developments: marine chemistry, ocean floor analyses and marine phytoplankton*, 1-57.



- **Takahashi, K., & Miyajima, Y., (2010).** Effects of roads on alpine and subalpine plant species distribution along an altitudinal gradient on Mount Norikura, central Japan. *Journal of plant research*, vol: 123(6), p.741-749.
- **Tremblay, P. Y., (2015).** Historique de l'acétaminophène,
- **Terneus, M.V., & Brown J.M., (2008).** Comparison of S-Adenosyl-L-methionine (SAME) and NAcetylcysteine (NAC) Protective Effects on Hepatic Damage when Administered Acetaminophen Overdose. *Toxicology*. 244 : 25-34.
- **Turja, R., Lehtonen, KK, Meierjohann, A., Brozinski, JM, Vahtera, E., Soirinsuo, A., & Kronberg, L., (2015).** L'approche de la mise en cage des moules dans l'évaluation des effets biologiques des rejets des stations d'épuration des eaux usées dans le golfe de Finlande (mer Baltique). *Bulletin de pollution marine* , 97 (1-2), 135-149.

### U

- **Udosen, EO., Edong, PE., & Ekanemessang, UM., (1989).** Évaluation de l'hépatotoxicité chez le rat ayant reçu une seule surdose d'Acetaminophen (paracétamol). *Revue Centrafricaine de Médecine*, 35 (10), 495-496.

### V

- **Vardanyan & Hrubby., (2006).** Vardanyan R.S., Hrubby V.J (2006) Synthesis of Essential Drugs, Elsevier. p 42.
- **Van Holde, K.E., & Miller, K.I., (1995).** Hemocyanins. *Adv. Protein Chem* 47, 1-81.
- **Vaubourdolle, M., (2007).** Médicaments, 3ed. Le MONITEUR interna. p.397.
- **Velichkova, F. A., (2014).** Vers un procédé Fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques (Doctoral dissertation).

### W

- **Ward, B., (2006).** Unraveling Collagen' structure to be installed in Orange Memorial Park Sculpture Garden. In : *Expert Review Proteomics*, 3(2,2) : 174.
- **Wittebole, X., & Hantson, P., (2002).** Influence des relations toxicocinétiques-toxicodynamiques sur la prise en charge des patients intoxiqués. *Réanimation*, 11(7), 533-539.



**Annexe 01 :****Gamme d'étalonnage pour le dosage des protéines :**

Tube	Blanc	1	2	3	4	5
B.S.A µl	0	20	40	60	80	100
Eau distillé µl	100	80	60	40	20	0
BBC ml	4	4	4	4	4	4

**Gamme d'étalonnage pour le dosage des glucides :**

Tube	Blanc	1	2	3	4	5
glucose µl	0	100	200	300	400	500
Eau distillé µl	100	80	60	40	20	0
Anthrone ml	4	4	4	4	4	4

**Préparations des réactifs :****BBC (bleu brillant de comassie G250) :**

50 mg de BBC + 50 ml éthanol agitation 2h + 50 ml acide orthophosphorique puis compléter jusqu'à 500 ml avec l'eau distillé.

**BSA (sérum d'albumine de bœuf) :**

1 mg/ 1ml de l'eau distillée.

**Anthrone :**

150 mg anthrone + 75 ml acide sulfurique + 25 ml l'eau distillé.

**Solution mère de glucose :**

1mg de glucose+ 1ml de l'eau d' distillée.

**Tampon phosphate :**

A 100Mm, PH = 7,5 (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) : 1.74 g/100ml et 50 ml (eau distillée)

(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 1.36g/100ml et 50 ml (eau distillée)

Prendre 50 ml de solution basique ((K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)) et ajouté goutte à goutte la solution acide

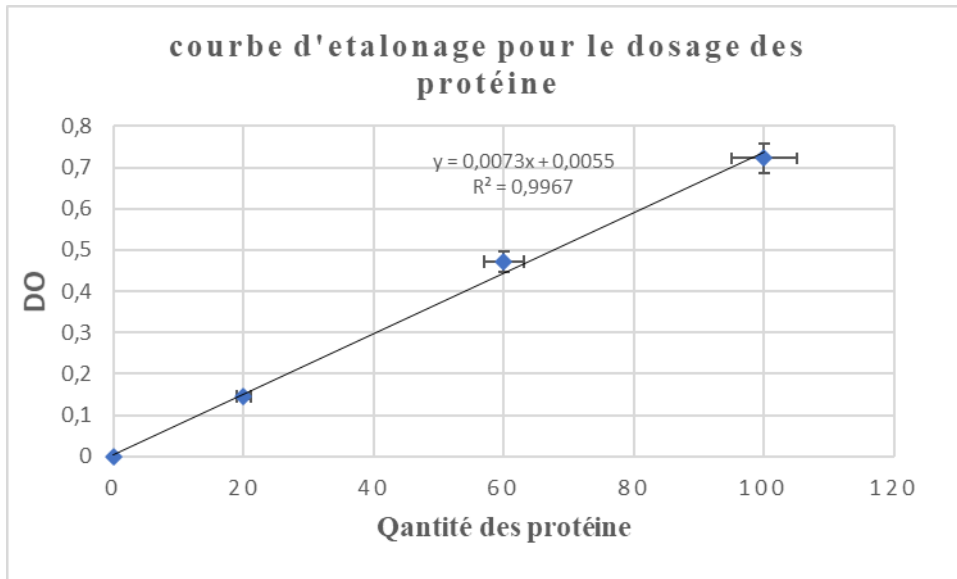
Jusqu'au obtenir PH= 7,5.

**Annexe 2 :**

Résultats des densités optiques de la gamme d'étalonnage des protéines :

<b>albumine</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>60</b>	<b>80</b>	<b>100</b>
<b>μl</b>						
<b>DO</b>	<b>0</b>	<b>0.145</b>	<b>0.385</b>	<b>0.472</b>	<b>0.685</b>	<b>0.722</b>

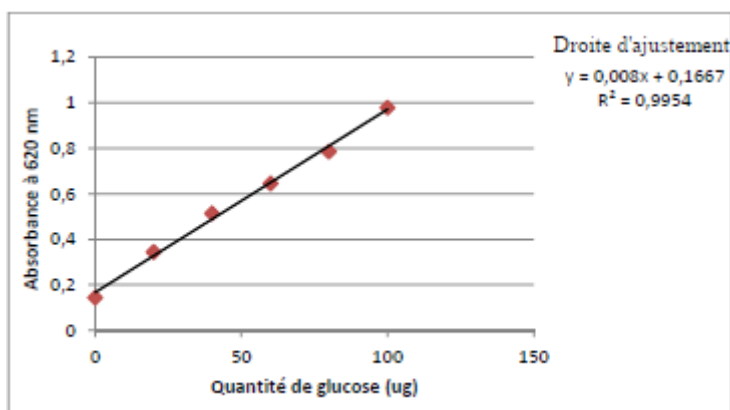
Courbe d'étalonnage des protéines :



Résultats des densités optiques de la gamme d'étalonnage des glucides :

<b>Glucose(μl)</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>300</b>	<b>400</b>	<b>500</b>
<b>DO</b>	<b>0.144</b>	<b>0.344</b>	<b>0.514</b>	<b>0.646</b>	<b>0.786</b>	<b>0.978</b>

Courbe d'étalonnage des glucides :



## Annexe 3 :

Résultats :

Poids moyen d'escargot avant le traitement (g)				
	Témoin	500mg	1000mg	1500mg
<b>Moyenne</b>	<b>5.673</b>	<b>5.495</b>	<b>5.746</b>	<b>5.44</b>
<b>Ecarte type</b>	<b>0.064</b>	<b>0.304</b>	<b>0.1448</b>	<b>0.377</b>

Poids moyen d'escargot après le traitement (g)				
	Témoin	500mg	1000mg	1500mg
<b>Moyenne</b>	<b>6.578</b>	<b>5.992</b>	<b>5.665</b>	<b>4.80</b>
<b>Ecarte type</b>	<b>0.286</b>	<b>0.17</b>	<b>0.775</b>	<b>0.217</b>

Diamètre de la coquille d'escargot avant le traitement				
	Témoin	500mg	1000mg	1500mg
<b>Moyenne</b>	<b>27.175</b>	<b>26.21</b>	<b>27.477</b>	<b>26.54</b>
<b>Ecarte type</b>	<b>0.619</b>	<b>0.74</b>	<b>0.547</b>	<b>1.284</b>

Diamètre de la coquille après le traitement				
	Témoin	500mg	1000mg	1500mg
<b>Moyenne</b>	<b>27.773</b>	<b>26.43</b>	<b>26.297</b>	<b>25.44</b>
<b>Ecarte type</b>	<b>0.213</b>	<b>0.566</b>	<b>0.102</b>	<b>1.63</b>

## Annexe 4 :

	Moyenne de taux de protéines ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )			
	<b>Témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>22.41</b>	<b>13.74</b>	<b>10.56</b>	<b>4.74</b>
Rein	<b>21.19</b>	<b>12.54</b>	<b>7.64</b>	<b>4.53</b>

	Ecart type de protéines ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )			
	<b>Témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>3.75</b>	<b>2</b>	<b>1.75</b>	<b>2.75</b>
Rein	<b>3.96</b>	<b>4</b>	<b>3.54</b>	<b>2.96</b>

	Moyenne de taux de glucide ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )			
	<b>témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>33.14</b>	<b>23.78</b>	<b>13.11</b>	<b>8.41</b>
Rein	<b>24.1</b>	<b>10.8</b>	<b>9.2</b>	<b>4.5</b>

	Ecarte type de glucide			
	<b>témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>10.2</b>	<b>10.6</b>	<b>8.06</b>	<b>8.25</b>
Rein	<b>12.2</b>	<b>6.2</b>	<b>5.3</b>	<b>4</b>

	Moyenne de l'activité de CAT			
	<b>témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>0.37</b>	<b>2.132</b>	<b>2.767</b>	<b>3.74</b>
Rein	<b>0.44</b>	<b>2.132</b>	<b>2.767</b>	<b>3.81</b>

	Ecart type de l'activité de CAT			
	<b>témoin</b>	<b>500mg</b>	<b>1000mg</b>	<b>1500mg</b>
Foie	<b>0.69</b>	<b>0.7</b>	<b>0.63</b>	<b>0.5</b>
Rein	<b>0.39</b>	<b>0.66</b>	<b>0.63</b>	<b>0.55</b>

## Thème :

### Etude sur l'effet de paracétamol sur modèle biologique d'escargot *helix aspersa*

#### Présenté par :

-Tebboub lamia  
-Tebboub kawther  
-Boulahdid abir

Encadreur :Dr Zouaghi Mohamed Fatah

#### Résumé :

Dans cette étude nous sommes intéressés à l'évaluation de l'effet d'un médicament (paracétamol) sur un organisme bioaccumulateurs et bioindicateurs de pollution de l'environnement l'escargot *Helix aspersa*. Il s'agit d'une étude de toxicité subchronique (15 jours). La toxicité de paracétamol est déterminée chez l'escargot *Helix aspersa* grâce à un biotest réalisé au laboratoire sur des animaux exposés à des concentrations croissantes de paracétamol (500 mg, 1000mg, 1500mg) dans alimentation).

Nos résultats mettent en évidence des perturbations physiologiques concernant le poids et le Diamètre de la coquille des escargots traités, Parallèlement les modifications métaboliques indiquent une diminution du taux des protéines et glucides (dose dépendante) au niveau de foie et du rein.

En plus une induction de l'activité catalase a été mise en évidence. Cette dernière constitué un moyen de défense cellulaire contre la présence de paracétamol au niveau de deux organes cibles.

Mots clés : paracétamol, *Helix aspersa*, bioaccumulateurs, bioindicateurs, toxicité subchronique, protéines, glucides, catalase.

#### Abstract:

In this study we were interested in the evaluation of the effect of a drug (paracetamol) on an organism bioaccumulators and bioindicators of environmental pollution the snail *Helix aspersa*. This is a subchronic toxicity study (15 days). The toxicity of paracetamol is determined in the snail *Helix aspersa* using a biotest carried out in the laboratory on animals exposed to increasing concentrations of paracetamol (500 mg, 1000mg, 1500mg) food).

Our results highlight physiological disturbances concerning the weight and the shell diameter of the treated snails. At the same time, the metabolic changes indicate a decrease in the level of proteins and carbohydrates (dose dependent) in the hepatopancreas and the kidney.

In addition, induction of catalase activity has been demonstrated. The latter constitutes constituting a means of cellular defense against the presence of paracetamol at the level of two target organs.

Key words: paracetamol, *Helix aspersa*, bioaccumulators, bioindicators, subchronic toxicity, proteins, carbohydrates, catalase.

#### ملخص

في هذه الدراسة كنا مهتمين بتقييم تأثير دواء (باراسيتامول) على الاعضاء الحيوية للحلزونات اللولبية اسبرسا والمؤشرات الحيوية للتلوث البيئي. هذه دراسة استغرقت مدة (15 يومًا). يتم تحديد سمية الباراسيتامول في الحلزون *Helix aspersa* بفضل الاختبار الحيوي الذي تم إجراؤه في المختبر على الحيوانات المعرضة لتركيزات متزايدة من الباراسيتامول (500 ميلغرام، 1000 ميلغرام، 1500 ميلغرام) في الطعام. نتائجا تسلط الضوء على الاضطرابات الفسيولوجية المتعلقة بوزن وقطر قشرة الحلزون المعالج، وفي نفس الوقت تشير التغيرات الأيضية إلى انخفاض في مستوى البروتينات والكربوهيدرات (التي تعتمد على الجرعة) في الكبد والكلية. بالإضافة إلى ذلك، تم إثبات تحريض نشاط الكاتالاز. يشكل الأخير وسيلة للدفاع الخلوي ضد وجود الباراسيتامول على مستوى عضوين مستهدفين.

الكلمات المفتاحية: باراسيتامول، هيليكس أسبيرسا، مدخرات حيوية، مؤشرات حيوية، سمية دون المزمدة، بروتينات، كربوهيدرات، كاتالاز