



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

Référence /

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie Fondamentale et Appliquée

Présenté et soutenu par :
BEN ROUANE Sakina

Le : dimanche 24 juin 2018

Effet hémolytique des médicaments administrés par voie intraveineuse sur la globule rouge humaine

Jury :

Dr. TRABSA Hayat	MCB	Université de BISKRA	Rapporteur
Dr. BABA ARBI Souad	MCB	Université de BISKRA	Président
Dr. GUEROUI Mouna	MAB	Université de BISKRA	Examineur

Année universitaire : 2017 - 2018

REMERCIEMENTS

Avant tout le monde, mes profonds remerciements à Allah que tout puissant et tous avoir donné la santé et la volonté, et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je tien en premier lieu à remercier mon encadreur Mme TRABSA Hayat pour son aide, ses précieux conseils, la confiance qu'il m'a témoignée et ses encouragements, merci d'avoir dirigé ce travail.

Merci également à l'ensemble des membres du jury pour l'honneur qu'ils acceptent de juger et d'évaluer cette mémoire.

Un grand merci à tout le personnel du laboratoire de la polyclinique de les frères BOUZAHER et les ingénieurs de laboratoire de département des sciences de la nature et de la vie pour l'aide.

Mes remerciements à mes collègues et l'équipe de la bibliothèque SNV et al.

Merci beaucoup à la pharmacienne Nadya Ouamen et surtout le pharmacien Ms Rais Saleh, et l'équipe de l'MS pharma pour leurs aides.

Je remercie sincèrement les donneurs de sang qu'ils m'ont apporté dans la réalisation de ce travail.

DÉDICACE

Je voudrais très humblement dédier ce travail à :

A ma très chère mère 

Les morts restent toujours vivant dans la mémoire et le cœur, maman toi qui ma donné la vie, m'a guidée, tu es ma belle histoire d'amour, merci pour tes soins et tes conseils merci pour tous, je regrette que tu ne sois pas là pour le voir mais je suis sûr que si tu étais présente tu serais fière de moi .je te porterai toujours dans mon cœur.

A mon très cher père

Malheureusement, toi et moi n'avons pas passé beaucoup de temps ensemble mais si tu m'as appris quelque chose, c'est bien le respect du prochain ainsi que le savoir vivre en société et cela m'a beaucoup aidé a avancé. Puisse dieu t'accorder une bonne santé et te garder encore longtemps parmi nous.

A ma grand-mère

Tu es merveilleuse grand-mère et je suis heureuse de profiter de ta présence et de tes conseils. Tu as toujours su me calmer lorsque j'étais en colère tu es une deuxième mère pour moi.

A AMED. CH

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime que j'ai toujours eue pour toi. Ton amour et ton soutien ne m'ont pas fait défaut .tu n'as ménagé aucun effort pour ma réussite. Ce travail est aussi le tien, j'espère que tu en seras fier.

A mes chères ami (e)s

Particulièrement à : Hamza, Chirfa, Zahra, Sameh, Rima, Djouhaina, Meryem, Sabrine, Sabrina, Ahlem, Chaima, Bouthaina, Yasmine, Alima, Yousra, Aicha, Khatwa, Amina, Soumaia, Souhir, Maroua, Kenza, Manel, Djamilia, Naïma, Sabah, Khayra.

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

A tous ceux que j'aime.

A toute personne m'ayant consacré un moment pour aide moi, m'encourager ou simplement me sourire.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, notamment ma sœur M^{lle} Mohamedi Salma chef service de l'hôpital OKBA BEN NAFAA et le directeur oncle Draïdi.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

Première partie : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Etude bibliographique

1.Généralité sur le sang	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Fonctions du sang.....	2
1.3. Déléments constituants de sang	2
1.3.1. Plasma	2
1.3.3. Globules blancs	3
1.3.4. Erythrocytes.....	3
1.4. Production des érythrocytes	3
1.5. Demi de vie des érythrocytes	4
1.6. Membrane des érythrocytes.....	4
2.Hémolyse	4
2.1. Définition.....	4
2.2. Causes de l'hémolyse	5
2.2.1. Hémolyses dues aux agents physiques.....	5
2.2.2. Hémolyses dues aux agents mécaniques.....	5
2.2.3. Hémolyse due aux agents chimiques.....	5

Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTAL

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

1.Enquête sur les médicaments	7
2.Matériels	7
2.1.Matériel biologique	7
2.2.Matériels chimiques et appareillages	7
3.Méthode	7
3.1. Echantillonnage	7

3.2.	Préparation des microplaques.....	7
4.	Analyse statistique.....	8
Chapitre 3 : Résultats et discussion		
1.	Résultats de l'enquête sur les médicaments les plus consommables	9
2.	Effet hémolytique des médicaments.....	10
2.1.	Phloroglucinol hydraté / triméthylphloroglycinol (Med ₁).....	10
2.1.1.	Cinétique d'hémolyse.....	10
2.1.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	11
2.2.	Méthylprednisolone (Med ₂).....	12
2.2.1.	Cinétique d'hémolyse.....	12
2.2.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	13
2.3.	Métoclopramide (Med ₃)	14
2.3.1.	Cinétique d'hémolyse.....	14
2.3.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	14
2.4.	Ranitidine (Med ₄).....	16
2.4.1.	Cinétique de l'hémolyse.....	16
2.4.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	16
2.5.	Paracétamol (Med ₅).....	17
2.5.1.	Cinétique d'hémolyse.....	17
2.5.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	18
2.6.	Gentamicine (Med ₆)	18
2.6.1.	Cinétique d'hémolyse.....	18
2.6.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	19
2.7.	Diclofénac sodium (Med ₇)	20
2.7.1.	Cinétique d'hémolyse.....	20
2.7.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	21
2.8.	Furosémide (Med ₈).....	21
2.8.1.	Cinétique d'hémolyse.....	21
2.8.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	22
2.9.	Amoxicilline sodique (Med ₉)	23
2.9.1.	Cinétique d'hémolyse.....	23
2.9.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	24
2.10.	Adrénaline (Med ₁₀).....	24
2.10.1.	Cinétique d'hémolyse.....	24
2.10.2.	Comparaison des résultats d'HT ₅₀	25

2.11. Céfazoline (Med ₁₁)	26
2.11.1. Cinétique d'hémolyse	26
2.11.2. Comparaison des résultats d'HT ₅₀	26
2.12. Hydrocortisone (Med ₁₂)	27
2.12.1. Cinétique d'hémolyse	27
2.12.2. Comparaison des résultats d'HT ₅₀	27
3. Comparaison entre les doses des médicaments étudiés	28
3.1. Effet hémolytique	28
3.2. Comparaison des résultats d'HT ₅₀	29
Conclusion	31
Références Bibliographique	32
Résumé	

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Dose des médicaments injectables utilisés.	8
Tableau 2. Doses des médicaments les plus consommés dans le centre ville de Biskra.....	10
Tableau 3. Temps de demi-hémolytique de méthylprednisolone (Med ₂) pour les deux sexes.	13
Tableau 4. Temps de demi-hémolytique de paracétamol (Med ₅) pour les deux sexes.....	18
Tableau 5. Temps de demi-hémolytique de l'amoxicilline (Med ₉) pour les deux sexes.....	24
Tableau 6. Temps de demi-hémolytique de céfazoline (Med ₁₁) pour les deux sexes.	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Médicaments plus consommables dans la région de biskra au niveau de Bachir Ben Nacer et Okba Ben Nafaa de Janvier à Juin 2017.....	9
Figure 2. Médicaments plus consommables dans la région de biskra au niveau de Docteur Saâdane et El Nakhil de Janvier à Juin 2017.....	9
Figure 3. Consommation globale des médicaments dans les 3 locaux hospitaliers, Bachir Ben nacer, Okba Ebno nafaa et docteur Saâdane, et clinique El nakhil.....	10
Figure 4. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de Phloroglucinol hydrat / triméthylphloroglycinol (Med ₁), enregistrée durent 100 min à 630 nm. ...	11
Figure 5. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) de Phloroglucinol hydrat / triméthylphlo- roglycinol (Med ₁) pour les deux sexes.....	12
Figure 6. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de méthylprednisolone (Med ₂), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	13
Figure 7. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de métopropramide (Med ₃), enregistrée durent 100 min à 630 nm.	14
Figure 8. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) de métopropramide (Med ₃) pour les deux sexes.	15
Figure 9. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de ranitidine (Med ₄), enregistrée durent 100 min à 630 nm.	16
Figure 10. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de ranitidine (Med ₄) pour les deux sexes.....	17
Figure 11. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de paracétamol (Med ₅), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	18
Figure 12. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de paracétamol (Med ₆), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	19
Figure 13. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de gentamicine (Med ₆) pour les deux sexes..	20
Figure 14. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de diclofénac sodium (Med ₇), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	20
Figure 15. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de diclofénac sodium (Med ₇) pour les deux sexes.	21
Figure 16. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de furosémide (Med ₈), enregistrée durent 100 min à 630 nm.	22
Figure 17. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de Furosémide (Med ₈) pour les deux sexes. .	23

Figure 18. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'amoxicilline (Med ₉), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	23
Figure 19. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'adrénaline (Med ₁₀), enregistrée durent 100 min à 630 nm.....	25
Figure 20. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de l'adrénaline (Med ₁₀) pour les deux sexes.	25
Figure 21. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de céfazoline (Med ₁₁), enregistrée durent 100 min à 630 nm.	26
Figure 22. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'hydrocortisone (Med ₁₂), enregistrée durent 100 min à 630 nm.	27
Figure 23. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute de l'hydrocortisone (Med ₁₂) pour les deux sexes.	28
Figure 24. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de tous les médicaments étudiés, enregistrée durent 100 min à 630 nm.	28
Figure 25. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute des doses thérapeutiques pour tous les médicaments étudiés chez les hommes.	29
Figure 26. Temps de demi-hémolyse (HT ₅₀) en minute des doses thérapeutiques pour tous les médicaments étudiés chez les femmes.	30

LISTE DES ABREVIATIONS

EPO	Erythropoïétine
EPSP	Etablissements publics de santé de proximité
HB	Hémoglobine
HT₅₀	Temps de demi-hémolyse
GR	Globule rouge
Med	Médicament
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBS	Buffer phosphate de sodium

INTRODUCTION GENERALE

Selon l'O.M.S, un médicament se définit comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales et comme toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les effets indésirables recherchés de la molécule sont liés à sa présence dans l'organisme, ces effets indésirables qui peuvent se définir comme toute altération de l'état du malade consécutive à l'administration d'un médicament. Le fait que certains effets n'apparaissent que lors de la décroissance de la concentration de la molécule active dans l'organisme.

En règle générale, les symptômes et les signes des effets indésirables d'un médicament ressemblent à ceux que l'on observe au cours des maladies, ce qui fait qu'il est souvent difficile de les reconnaître.

Il y a un manque des références des études sur l'effet aiguë : la consommation de ces molécules aux niveaux des hôpitaux et les EPSP...etc. en plus de ça cette consommation est en augmentation permanente jusqu'à maintenant.

L'intérêt de cette étude est suivi l'effet indésirable aiguë des médicaments injectable in *ex-vivo* sur les globules rouges. La méthode de ce travail est basée sur la mesure d'absorbance ($\lambda = 630 \text{ nm}$) à 37°C de sang total.

1. Généralité sur le sang

1.1. Définition

Le sang est un moyen de communication, indispensable à la vie, entre les tissus des organismes multicellulaires. Il est unique car il est le seul tissu liquide de l'organisme. Bien qu'il semble épais et homogène (Marieb, 2008). Il pèse environ 8% du poids total du corps et son volume est en moyenne de 5.5 litres chez l'homme, 5 chez la femme (Sherwood et Lockhart, 2000).

1.2. Fonctions du sang

Le sang est un tissu conjonctif liquide qui est pompé par le cœur et propulsé dans les vaisseaux du système cardio-vasculaire (artères, artérioles, capillaires, veinules et veines). Il amène l'oxygène, les nutriments et les hormones jusqu'aux tissus. Il transporte le dioxyde de carbone et permet l'excrétion hors de l'organisme des déchets produits par les tissus. Par le système tampon bicarbonate, il contrôle l'acidose (pH élevé) respiratoires. Les protons se combinent aux ions bicarbonate pour former de l'acide carbonique qui se dissocie en CO₂ et H₂O. Le CO₂ est expiré ce qui diminue l'acidité du sang (Van de Graaff et Rhees, 2002).

1.3. Différents constituants de sang

1.3.1. Plasma

Le plasma est un liquide visqueux de couleur jaunâtre, composé à 90% d'eau, le plasma contient plus de 100 solutés, dont des nutriments, des gaz, des hormones, divers produits et déchets de l'activité cellulaire, des ions et des protéines (Marieb, 2008).

1.3.2. Plaquettes

Les plaquettes (ou thrombocytes) sont des cellules anucléées, sa durée de vie moyenne est de dix jours. Elles sont au nombre de 2 à 300 000 / mm³ de sang (Allain, 2014). Elles sont des petits fragments de cellules géantes de la moelle osseuse appelées mégacaryocytes. Elles contiennent des facteurs de coagulation, des ions calcium, elles jouent un rôle important dans l'hémostase (l'arrêt du saignement) (Van de Graaff et Rhees, 2002). A l'état normal, leur forme est discoïde. En réponse à une stimulation, elles changent de forme, deviennent sphériques, puis émettent des pseudopodes qui s'allongent lors des stimulations ultérieures (Allain, 2014).

1.3.3. Globules blancs

Les leucocytes ou globules blancs, sont plusieurs centaines de fois moins abondantes que les globules rouges. En moyenne, ils sont au nombre de 4 à 11×10^9 par litre de sang et constituent moins de 1% du volume sanguin. Ils contiennent un noyau et les organites habituellement présents dans une cellule; ils constituent de ce fait les seules cellules complètes du sang (Sherwood et Lockhart, 2000).

Les leucocytes jouent un rôle crucial dans la lutte de l'organisme contre les maladies. On peut les comparer à une armée sur le pied de guerre; en effet, ils défendent l'organisme contre les bactéries, les virus, les parasites, les toxines et les cellules tumorales (Marieb, 2008).

1.3.4. Erythrocytes

L'érythrocyte, appelé aussi hématie, normocyte ou globule rouge, est une cellule très simplifiée, anucléée chez l'homme et les mammifères, produite essentiellement dans la moelle osseuse à partir de cellules mères, les érythroblastes médullaires (chez le fœtus, les érythrocytes sont également produits par la rate et le foie) (Medkour, 2008). Elles sont des petites cellules biconcaves de 7 μm de diamètre. Ce sont les cellules les plus nombreuses du sang : 5×10^6 par mm^3 soit environ 25×10^{12} hématies dans le sang (Richard, 2012).

En termes de transport d' O_2 le constituant fondamental des érythrocytes est l'hémoglobine (HB) (Sherwood et Lockhart, 2000). Les molécules d'HB est formée d'une protéine appelée globine, composée de quatre chaînes polypeptidiques (2α , 2β), et de quatre pigments non protéiques appelée hème. Chaque hème est associé à une chaîne polypeptidique et contient un atome de fer (Fe^{2+}) qui peut se combiner de façon réversible à une molécule d'oxygène (Tortora et Grabowski, 2002). Les mâles adultes ont de 14 à 16,5 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang, et les femelles de 12 à 15 g / 100 ml (Halliwell et Gutteridge, 2015).

1.4. Production des érythrocytes

La formation des érythrocytes en particulier est appelée érythropoïèse. Elle commence dans la moelle osseuse rouge par une cellule précurseur nommée proérythroblaste. À la fin du processus, une cellule immature expulse son noyau. Cette cellule prend le nom de réticulocyte. Les réticulocytes, composés à environ 34% d'HB, conservent en partie les mitochondries, les ribosomes et le réticulum endoplasmique; ils passent de la moelle osseuse rouge à la circulation sanguine. Ils se convertissent habituellement en érythrocytes matures un ou deux jours après avoir quitté la moelle osseuse rouge (Tortora et *al.*, 2014).

Le stimulus à l'origine de l'érythropoïèse est l'érythropoïétine (EPO), une hormone glycoprotéique. L'EPO est produit par les reins et dans une moindre mesure, par le foie. La diminution de la concentration d'oxygéné, qui stimule la formation d'EPO (Marieb et *al.*, 2010).

1.5. Demi de vie des érythrocytes

Les érythrocytes ne vivent que 120 jours environ. Ils ne peuvent pas synthétiser de nouveaux composants pour remplacer ceux qui sont endommagés (Tortora et *al.*, 2014). Les érythrocytes proviennent de la moelle osseuse et lorsqu'ils ne sont plus fonctionnels, sont dégradés dans le foie et dans la rate (Van de Graaff et Rhees, 2002).

1.6. Membrane des érythrocytes

La membrane de globule rouge joue un rôle essentiel dans le maintien de la forme de la cellule et assure une déformabilité à l'hématie, ce qui lui permet d'atteindre des capillaires sanguins inférieurs au sien (Béraud, 2001). Elle a une masse de 10 à 11x10⁻¹³ gramme et contient environ 52% de protéines, 40% de lipides et 8% de carbohydrates, pour la plupart associés aux protéines. La membrane est constituée par une trame lipidique en double feuillet d'une épaisseur 70 à 90 Å dans laquelle sont insérées des protéines globulaires de taille variable (Cartron et Salmon, 1978).

la membrane plasmique des érythrocytes contient des polysaccharides et des protéines spécifique qui diffèrent d'une personne à une autre, ce qui permet de distinguer différents types de sang (Widmaier et *al.*, 2009).

2. Hémolysse

2.1. Définition

Le mot hémolysse dérive de Grec hém (c.-à-d., le sang), et la lyse (c.-à-d., la dégradation). L'hémolysse représente la dégradation ou la perturbation de l'intégrité des membranes des globules rouges provoquant la libération d'hémoglobine et d'autres composants intracellulaires dans le fluide environnant (Djouidi , 2017).

L'hémolysse est généralement associée à une libération aussi de lactate déshydrogénase (LDH), l'aspartat aminotransférase (AST) et le potassium (Lippi, 2012). Aussi une augmentation de la bilirubine non conjuguée associée à un effondrement de l'haptoglobine (Dorouviere, 2008).

Le stockage des globules rouges provoque une augmentation progressive de l'hémolyse. L'étendue de l'hémolyse peut être estimée par diverses techniques, l'évaluation visuelle étant la plus courante. D'autres incluent des essais spectrophotométriques, la méthode photométrique, et la technique de microplaque (Makroo et *al.*, 2011).

2.2. Causes de l'hémolyse

2.2.1. Hémolyses dues aux agents physiques

2.2.1.1. Brûlures

Au cours des brûlures thermiques étendues et suite à une hyper-hémolyse. Elle semble dépendre la profondeur de la brûlure (troisième degré). Le mécanisme de cette anémie hémolytique aiguë non immunologique n'est pas encore clairement établi (Siah et *al.*, 2010).

2.2.2. Hémolyses dues aux agents mécaniques

Dans le cas d'une anémie mécanique, il existe une fragmentation des hématies avec schizocytes visibles sur le frottis sanguin (Salignac, 2001). Les globules rouges peuvent être fragmentés par un traumatisme mécanique lorsqu'ils circulent; cela invariablement conduit à l'hémolyse intravasculaire (Lippi, 2012).

2.2.3. Hémolyse due aux agents chimiques

2.1.1.1. Toxique industriel ou domestique

a. Plomb

Au niveau de l'érythrocyte, le plomb inhibe la pyrimidine-5-nucleotidase enzyme de la synthèse protéiques trouvé dans le cytoplasme de l'érythrocyte. Cette inhibition entraîne à son tour une hémolyse du globule rouge (Ouldali, 2012) .

b. Cuivre

Classiquement, il a été divisé en formes «aiguës» et «chroniques». Ces termes sont quelque peu trompeurs car la forme "chronique" représente un syndrome aigu d'hémolyse intravasculaire provoqué par la libération soudaine dans la circulation de grandes quantités de cuivre, qui ont été ingérées sur une longue période et stockées dans le foie. La forme «aiguë» de l'empoisonnement au cuivre est un syndrome complètement différent de gastro-entérite suite à l'ingestion soudaine de quantités toxiques de sels de cuivre. Le mécanisme exact à l'origine de l'hémolyse n'a pas été complètement étudié (Blunt, 1975) .

c. Zinc

Le zinc est un élément chimique, de symbole Zn et de numéro atomique 30. Le zinc est un métal, moyennement réactif, qui se combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux. Cependant, comme tout oligo-élément, l'incorporation du Zn en quantité trop importante peut entraîner un phénomène de toxicité (Aranguren, 2008). Elle entraîne une hémolyse aigue dans les heures suivant l'exposition. Des hématies fantômes, correspondant à des lambeaux de membranes vidées de leur contenu, sont visibles sur les frottis sanguins (Geraud, 2007).

2.2.3.1. Venins d'animaux

Plusieurs serpents ont un venin à effet hémolytique par l'intermédiaire d'un phospholipide et d'une protéine basique. des cas d'hémolyse ont été décrit avec certaines araignées, des guêpes et des abeilles ou scorpions (George, 2010).

2.2.3.2. Médicaments

Tout médicament ayant un passage sanguin est potentiellement en contact avec les globules rouges, Toutefois, les causes médicamenteuses d'anémie ne doivent pas être méconnues (David, 2009).

a. Anémie hémolytique corpusculaire

La situation la plus connue d'anémie hémolytique corpusculaire liée à la prise de médicaments est le favisme. L'anémie hémolytique peut être brutale avec une hémolyse intravasculaire sévère qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou bien encore pour la prise au long cours de certains médicaments il peut s'agir d'une hémolyse compensée. Les principales classes médicamenteuses responsables d'hémolyses sont les antipaludéens et les sulfamides. L'acide ascorbique et l'acide salicylique sont contre-indiqués uniquement à forte dose (David, 2009).

b. Anémie hémolytique immuno-allergique

Certains médicaments peuvent déclencher une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). Plusieurs mécanismes sont possibles : fixation directe du médicament sur les globules rouges et destruction du globule rouge par fixation de l'anticorps anti-médicament ; fixation secondaire sur le globule rouge du complexe médicament-anticorps. Parmi les médicaments pouvant occasionner des hémolyses immuno-allergiques on peut noter l'acide méfénamique, la chlorpromazine, la cimétidine, le glibenclamide, les AINS, le lévodopa, la phénacétine, l'acide salicylique, les sulfamides, les antipaludéens (David, 2009).

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

1.1.1. Sang

Dans ce travail le sang humains utilisé obtenu à partir des 31 donneurs sains (femmes ; hommes) de même catégorie d'âge (23ans), avec bon santé, non consommateurs des médicaments, et non fumeurs.

1.2. Matériel chimique et appareillages

1.2.1. Réactifs

NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , NaCl , sont provient de (SIGMA ALDIRICH) et les médicaments injectables (tab. 1).

1.2.2. Appareillages

Lecteur automatique des microplaques à 96 puits (BIOTEK ELx808), incubateur des microplaques (HEIDOLPH), balance de précision (KERN, ABT 220-5DM), balance (SCOUT SE) et agitateur magnétique (FALC).

2. Méthode

2.1. Enquête sur les médicaments

Une enquête a été réalisée pour savoir les médicaments largement consommés dans la centre ville de Biskra (de Janvier à Juin 2017) à travers 3 locaux hospitaliers : établissement publique hospitalier Bachir ben nacer, établissement publique hospitalier docteur Saâdane, Okba ebno nafaa et clinique El nakhil.

2.2. Echantillonnage

Le sang obtenu par prélèvement veineux au pli du coude des personnes, Il est collecté dans des tubes héparines. L'échantillonnage réalisé au niveaux du laboratoire de clinique les frères Bouzaher à 8 h.

2.3. Préparation des microplaques

Le sang fraîche diluée dans le tampon PBS (300 mOsm, pH = 7.8) pour obtenir un hémocrite de 4 % , l'effet hémolytique a été induite par l'addition du 12 médicaments avec des dose déferents (tab. 1) à le sang dans un microplaque de 96 puits (chaque puits contient 3V de sang et 1V de médicament). Les puits qui restes a la fin de chaque microplaque utilisée comme témoins, en remplaçant le volume de médicament par un volume de PBS. Après la

préparation de microplaque est réalisé immédiatement après l'injection des médicaments la première lecture des absorbances correspondantes au T_0 à la longueur d'onde 630 nm, puis la microplaque est incubé à 37°C. Pendant trois a quatre heures, la cinétique de l'effet hémolytique est suivi chaque 10 min.

Tableau 1. Dose des médicaments injectables utilisés.

Code	Médicaments	Dose thérapeutique / personne	Forme galénique	Doses utilisées ($\mu\text{g} / \text{ml}$)				
				D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Med ₁	Phloroglucinol hydraté/triméthylphloroglycin	40-0.04 mg / 4 ml	Solution	8	4	2	0.8	0.4
Med ₂	Méthylprednisolone	40 mg / 2 ml	Poudre	8	4	2	0.8	0.4
Med ₃	Métoclopramide	10 mg / 2 ml	Solution	2	0.8	0.4	0.2	0.1
Med ₄	Ranitidine	50 mg / 2 ml	Solution	10	4	1	0.8	0.4
Med ₅	Paracétamol	1g / 100 ml	Solution	196	20	10	4	2
Med ₆	Gentamicine	80mg / 2ml	Solution	16	4	2	1.5	0.8
Med ₇	Diclofenac sodium	75 mg / 3 ml	Solution	15	8	4	1.5	0.8
Med ₈	Furosémide	20 mg / 2ml	Solution	4	2	0.8	0.4	0.2
Med ₉	Amoxicilline sodique	1 g	Poudre	20	10	4	2	0.8
Med ₁₀	Adrénaline	1mg / 1ml	Solution	0.2	0.1	0.05	0.02	0.01
Med ₁₁	Cefazoline	1 g	Poudre	20	10	4	2	0.8
Med ₁₂	Hydrocortisone	100 mg	Poudre	20	80	4	2	0.8

3. Analyse statistique

Les valeurs exprimées en moyenne \pm SEM. La comparaison des moyennes et des variances a été déterminée grâce au logiciel « Graphpad Prism » version 7.0. Les résultats des comparaisons multiples et la détermination des taux de signification sont analysés par le test ANOVA univariée.

1. Résultats de l'enquête sur les médicaments les plus consommés

Les figures 1 et 2 représentent les résultats de l'enquête sur les médicaments les plus consommés dans le centre ville de Biskra (de Janvier à Juin 2017) à travers 3 locaux hospitaliers et une clinique.

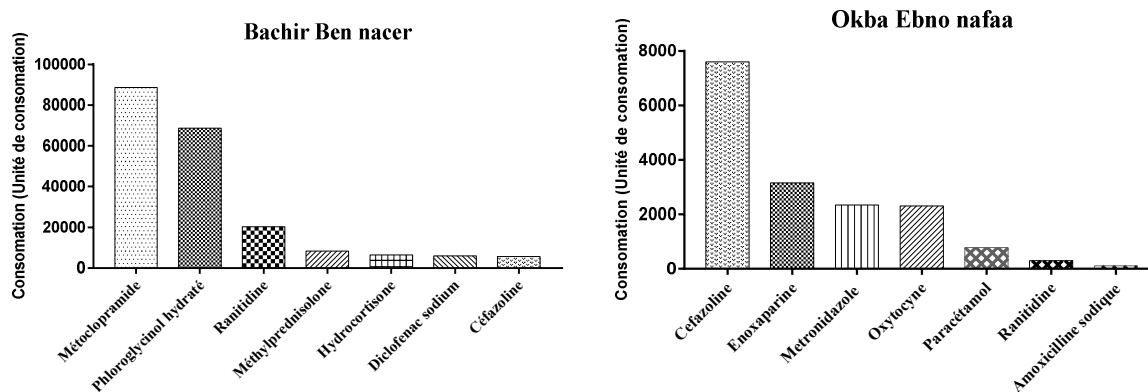


Figure 1. Médicaments les plus consommés dans le centre ville de Biskra au niveau de Bachir Ben nacer et Okba Ben nafiaa de janvier à juin 2017.

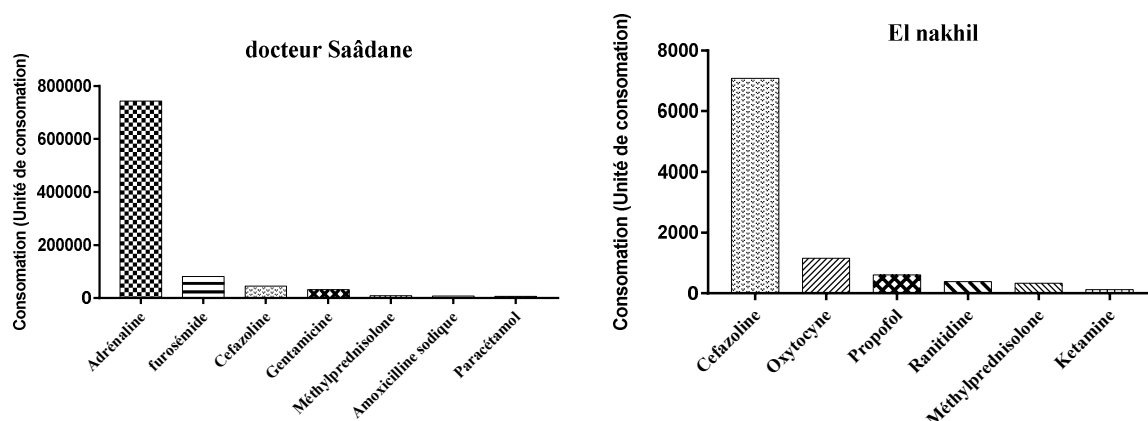


Figure 2. Médicaments plus consommés dans le centre ville de Biskra au niveau de Docteur Saâdane et clinique El nakhil de janvier à juin 2017.

Les résultats montrent que dans les 3 locaux hospitaliers, Bachir Ben nacer, Okba Ebno naafia et docteur Saâdane, les médicaments largement consommés sont : métoclopramide, céfazoline et adrénaline, respectivement. Également dans la clinique El nakhil le médicament le plus consommé est céfazoline.

D'après les résultats de la consommation globale des médicaments dans les locaux concernés le médicament le plus consommé est l'adrénaline (fig. 3).

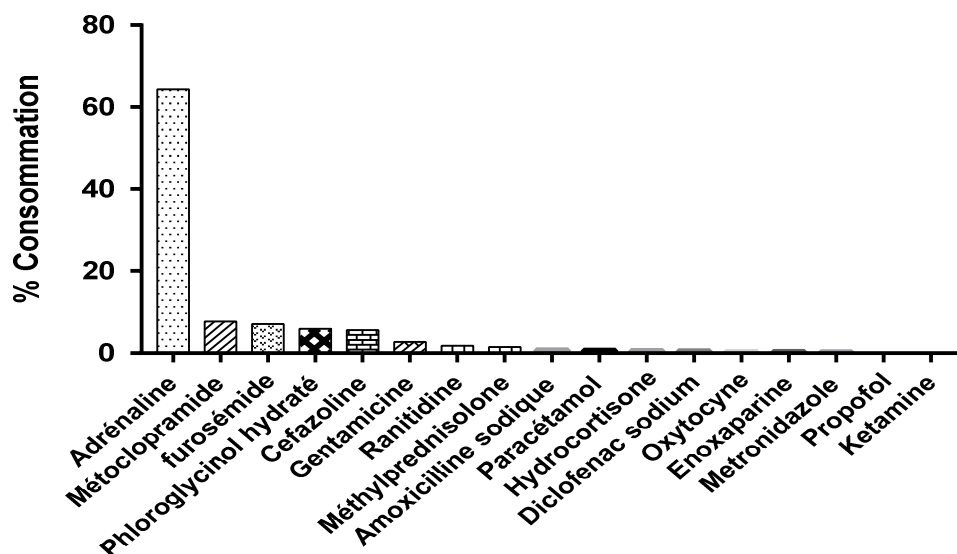


Figure 3. Consommation globale des médicaments dans les 3 locaux hospitaliers, Bachir Ben nacer, Okba Ebno nafaa et docteur Saâdane, et clinique El nakhil.

Concernant les dose des médicaments de ces résultats sont mentionnées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 2. Doses des médicaments les plus consommés dans le centre ville de Biskra.

Médicament	Fomre galénique	Dose thérapeutique / personne
Cefotaxine	solution	1 g
Enoxaparine	solution	40 mg
Métronidazole	solution	500 mg
Oxytocyne	solution	5 g
Propofol	solution	200 mg
Fentanyl citrate	solution	0.5 mg
Ketamine	solution	500 mg

2. Effet hémolytique des médicaments

2.1. Phloroglucinol hydraté / triméthylphloroglucinol (Med₁)

2.1.1. Cinétique d'hémolyse

La cinétique de l'hémolyse des globules rouges attaquées par le médicament 1 montre qu'elle atteint 100 % d'hémolyse après 100 min (hommes), et 90 min (femmes). L'effet hémolytique de ce médicament a commencé dans les 10 premières minutes.

Les résultats sont représentés sous forme des courbes (fig. 4) ; le paramètre significatif à retirer de ces courbes c'est le pourcentage des érythrocytes hémolysés en fonction de temps.

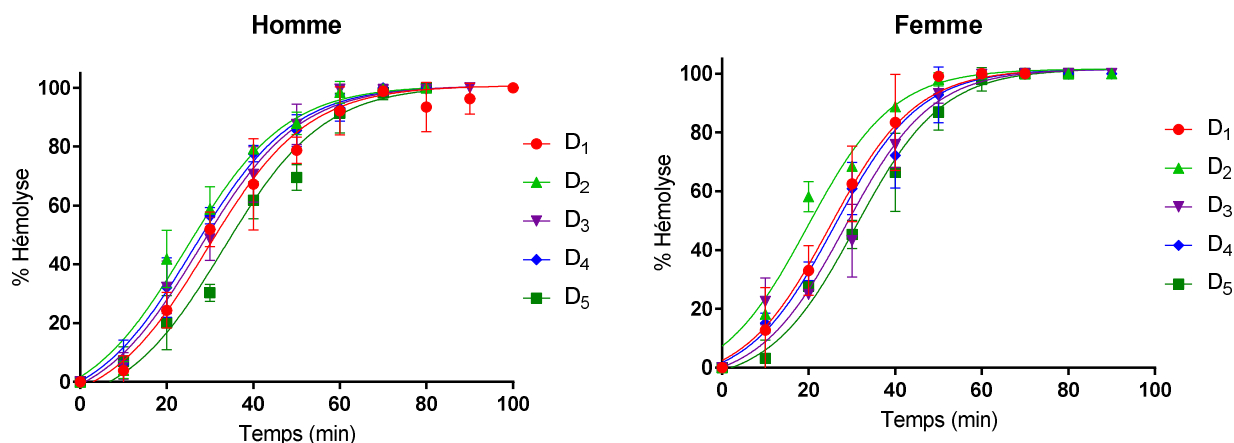


Figure 4. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de Phloroglucinol hydrat / triméthylphloroglycinol (Med₁), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.4, 0.8, 2, 4, 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

Le phloroglucinol est un traitement antispasmodique utilisé de manière courante, pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires, des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires, des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie et en traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos. Il est commercialisé sous forme de phloroglucinol hydrate et triméthylphloroglucinol (Kiefer et *al.*, 2016).

2.1.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

À partir la cinétique d'hémolyses obtenue, les valeurs d'HT₅₀ (Temps de demi-hémolyse) sont été calculé (fig. 5). Les valeurs d'HT₅₀ pour les hommes par ordre croissant sont (30.27 ± 1.98 , 23.25 ± 1.34 , 26.70 ± 1.80 , 23.78 ± 2.34 , 34.53 ± 1.17 min), et pour les femmes par ordre croissant aussi sont (28.37 ± 1.96 , 14.60 ± 1.90 , 31.15 ± 1.58 , 24.45 ± 2.85 , 30.26 ± 0.70 min).

Le médicament 1 présente un effet hémolytique, mais ce n'est pas dose dépendante pour les doses étudiées. La comparaison des résultats d'HT₅₀ entre les deux sexes indique qu'il ya une différence remarquée pour tous les doses, mais statiquement ces résultats ne montre aucune différence significative.

Phloroglucinol hydrat / triméthylphloroglycinol (Med₁)

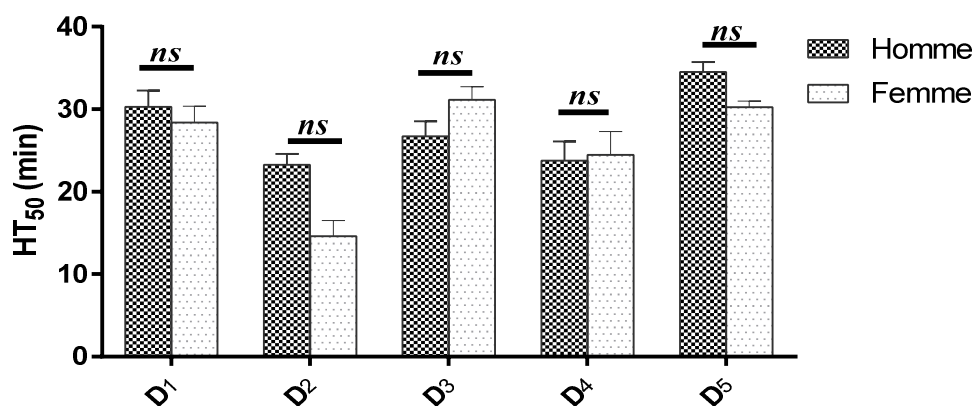


Figure 5. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) de Phloroglucinol hydrat / triméthylphloroglycinol (Med₁) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. *ns*: $p > 0.05$.

Les médicaments s'agissent en général de composés à caractère oxydant conduisant à la formation de corps de Heinz, témoins de la précipitation de l'hémoglobine (Allain, 2014).

La cinétique d'hémolyse a été mesurée en suivant le protocole décrit par Takebayashi et al. (2010), ce test consiste à soumettre l'échantillon du sang total à une agression radicalaire. Certaines réactions entraînent la formation de liaison covalente entre l'agent oxydant et les protéines des membranes cellulaires altérant l'intégrité de la membrane et les fonctions enzymatiques. Si ce problème n'est pas résolu, il conduit à la lyse cellulaire (Geraud, 2007).

2.2. Méthylprednisolone (Med₂)

Méthylprednisolone est un glucocorticoïde modérément puissant avec des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Il a été montré pour être efficace dans un large éventail de conditions telles que l'asthme, le lupus systémique, l'arthrite rhumatoïde, et le rejet de la greffe rénale. Tous les glucocorticostéroïdes sont interdits en compétition lorsqu'ils sont administrés par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire, et leur utilisation nécessite une autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques (Pozo et al., 2012).

2.2.1. Cinétique d'hémolyse

Les résultats de la cinétique d'hémolyse des hématies sanguines de méthylprednisolone (Med₂) indiquent que ce médicament il a fallu seulement quelques minutes pour commencer à attaquer les érythrocytes des hommes et des femmes (fig. 6).

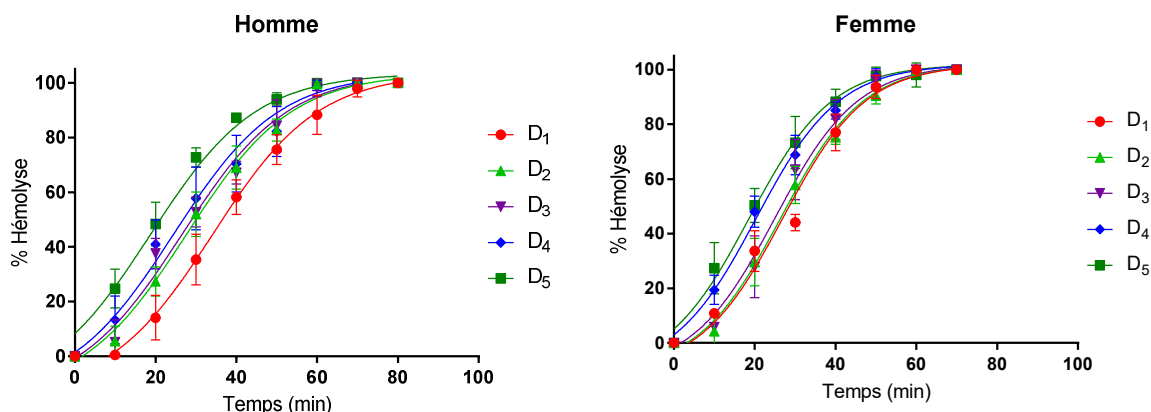


Figure 6. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de méthylprednisolone (Med_2), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.4, 0.8, 2, 4, 8 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

2.2.2. Comparaison des résultats d' HT_{50}

Le méthylprednisolone représente une sigmoïde d'hémolyse qui décale progressivement vers la gauche en fonction d'ordre croissant des doses ce qui exprime un effet hémolytique dose dépendante pour les hommes et les femmes.

Le tableau suivant (tab. 3) représente les valeurs d' HT_{50} qui ont été calculé à partir de la cinétique d'hémolyse de médicament 2, la comparaison entre les deux sexes montre qu'il ya une légère déférence présenté par une augmentation des valeurs d' HT_{50} chez les hommes pour la D_1 , D_2 , D_4 : 7, 2, 6 min, respectivement, cette variation est statistiquement non significative.

Tableau 3. Temps de demi-hémolytique de méthylprednisolone (Med_2) pour les deux sexes.

Dose ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Homme	Femme
D_1	35.52 ± 1.21	28.64 ± 1.07 ns
D_2	28.52 ± 1.18	26.41 ± 1.57 ns
D_3	25.36 ± 2.33	$25.34 \pm 1,76$ ns
D_4	23.86 ± 2.02	17.63 ± 1.13 ns
D_5	15.46 ± 1.90	15.18 ± 1.62 ns

Les valeurs exprimées en moyennes ($n = 7$ à 8) \pm SEM. ns : $p > 0.05$.

2.3. Métopropramide (Med₃)

2.3.1. Cinétique d'hémolyse

Les deux sexes représente une sigmoïde de cinétique atteint 100 % d'hémolyse (fig. 7), le métopropramide (Med₃) a besoin 100 min pour éclater les globules rouges totalement.

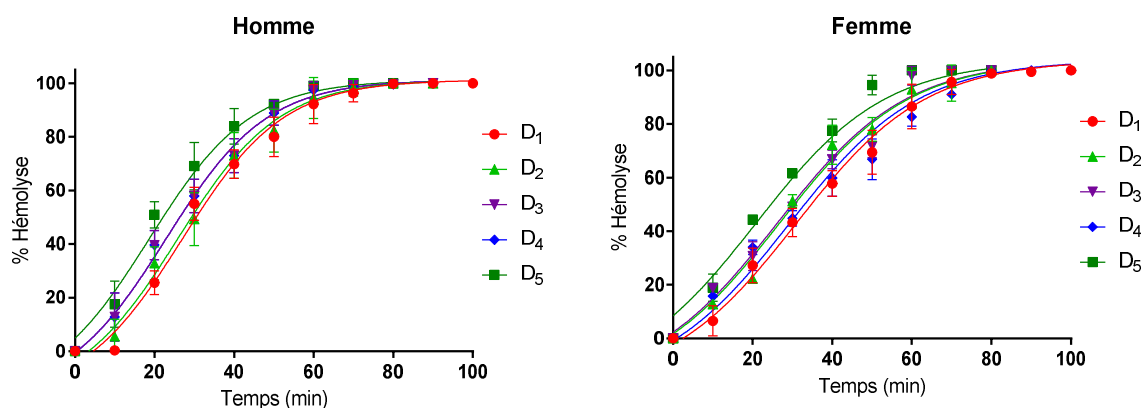


Figure 7. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de métopropramide (Med₃), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 2 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM (n = 7 à 8).

Le métopropramide est un médicament antiémétique benzamide, couramment utilisé dans les urgences pour le traitement de la migraine et des nausées et vomissements chez les adultes (Egerton et Povey, 2013). Il a été utilisé pour contrôler les vomissements associés aux analgésiques narcotiques, à la radiothérapie, à la grossesse, à la gastro-entérite, au carcinome gastrique, aux troubles hépatiques et biliaires, à l'insuffisance rénale chronique, aux maladies cardiaques et à l'alcoolisme. Aux doses thérapeutiques habituelles, Il est bien toléré. Ils consistent principalement en somnolence, en agitation, en troubles intestinaux, en étourdissements et en évanouissements après administration orale ou parentérale (Harrington *et al.*, 1983).

2.3.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

D'après la cinétique d'hémolyse des globules rouges obtenue, les valeurs d'HT₅₀ ont été calculé (fig. 8). Les valeurs d'HT₅₀ des doses D₁ et D₅ pour les hommes sont 28.84 ± 2.35 min et 16.18 ± 3.30 min, respectivement, et pour les femmes 30.26 ± 2.07 min et 19.09 ± 0.87 min, respectivement.

Le métoclopramide présente un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes. Dans les fortes concentrations chez les hommes et les femmes la différence est remarquable, mais statistiquement ne montre aucune différence.

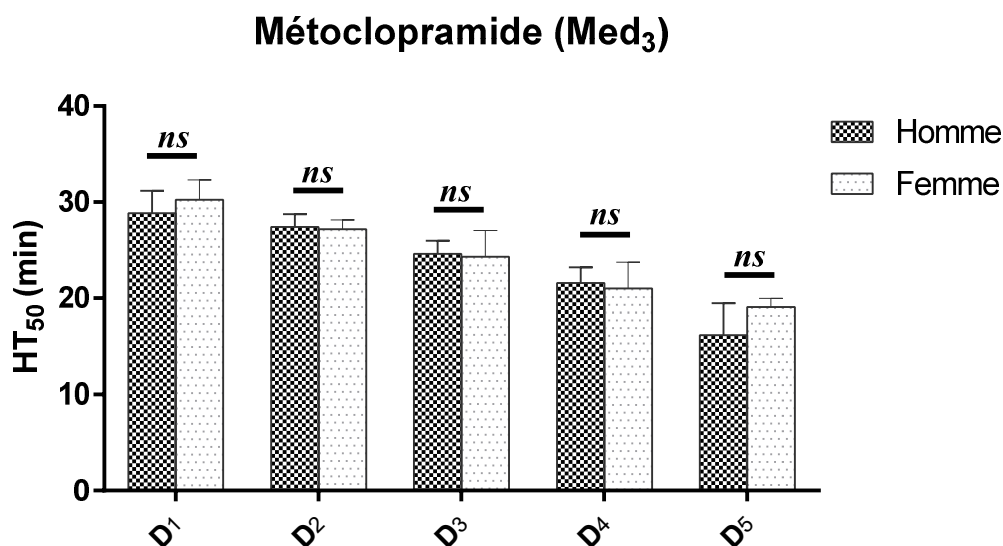


Figure 8. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) de métoclopramide (Med₃) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. ns: $p > 0.05$.

La susceptibilité des globules rouges à l'attaque oxydative fait d'eux un modèle adéquat pour l'évaluation de suivi la cinétique d'hémolyse. En raison de la richesse de leurs membranes en acides gras polyinsaturés et la concentration cellulaire élevée en oxygène et en l'hémoglobine.

Les lipides sont une cible privilégiée des radicaux libres qui provoquent l'oxydation des acides gras polyinsaturés estérifiés aux phospholipides membranaires, créant ainsi la phase de peroxydation lipidique. Les réactions de cette phase prolongent les effets des radicaux libres intramembranaires provoquant une augmentation croissante de la perméabilité membranaire pouvant altérer de façon irréversible les fonctions de la cellule. Les radicaux libres peuvent modifier la conformation tridimensionnelle de la protéine, induire des réticulations inter- et intra-protéines par addition d'un groupement lysine sur le groupement carbonyle d'une protéine oxydée, briser les ponts disulfures de la protéine, et créer de la fragmentation. Le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine, la méthionine et la cystéine sont les acides aminés les plus touchés par les radicaux libres (Denis, 2015).

2.4. Ranitidine (Med₄)

2.4.1. Cinétique de l'hémolyse

La cinétique de l'hémolyse obtenue pour le ranitidine (Med₄) montre que l'hémolyse est rapidement observée pour les deux sexes après la contacte directe de médicament avec l'érythrocytes pour les deux sexes, et atteinte 100 % d'hémolyse après 100 min (fig. 9).

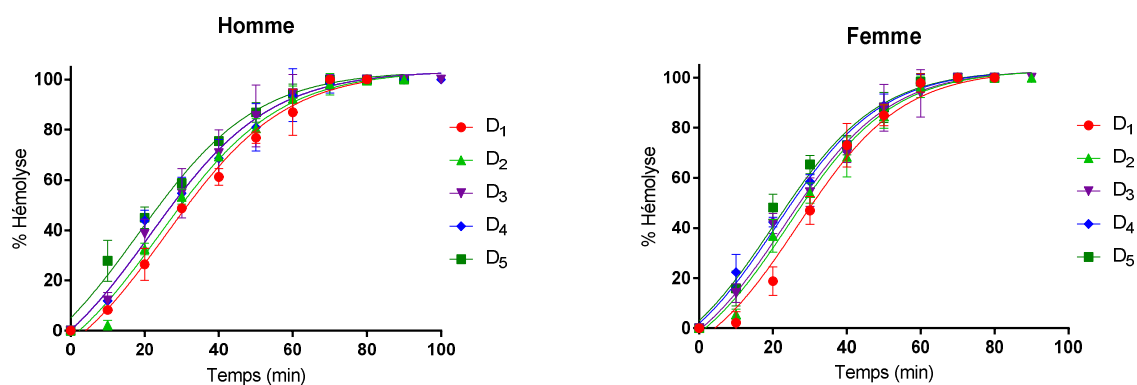


Figure 9. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de ranitidine (Med₄), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.4, 0.8, 1, 4, 10 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

Le ranitidine est utilisé dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, les ulcères aigus, le reflux gastro-oesophagien et les troubles apparentés. Ce médicament est souvent utilisé par voie intraveineuse dans la salle d'opération et lors de la récupération dans les services de chirurgie ou les unités de soins intensifs. Il est associé à une faible incidence de réactions indésirables. La plupart des cas concernaient des patients en obstétrique, et un cas d'anaphylaxie sévère à la ranitidine chez un patient atteint de pancréatite a également été rapporté (Oliva *et al.*, 2008).

2.4.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

Les valeurs d'HT₅₀ ont été obtenues depuis la cinétique d'hémolyse (Fig. 10). Les valeurs d'HT₅₀ des doses D₁ et D₅ pour les hommes sont 29.62 ± 1.05 min et 15.40 ± 0.85 min, respectivement, et pour les femmes 31.00 ± 0.64 min et 16.06 ± 1.51 min, respectivement.

La diminution d'HT₅₀ avec l'augmentation des concentrations indique que le ranitidine présente un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes. Il existe une différence statistique pour les doses les plus élevées chez les deux sexes.

D'après la comparaison des résultats d' HT_{50} de ranitidine entre les deux sexes, il ya une différence faiblement remarquable pour la D_1 (3 min), mais statiquement n'existe aucune différence significative.

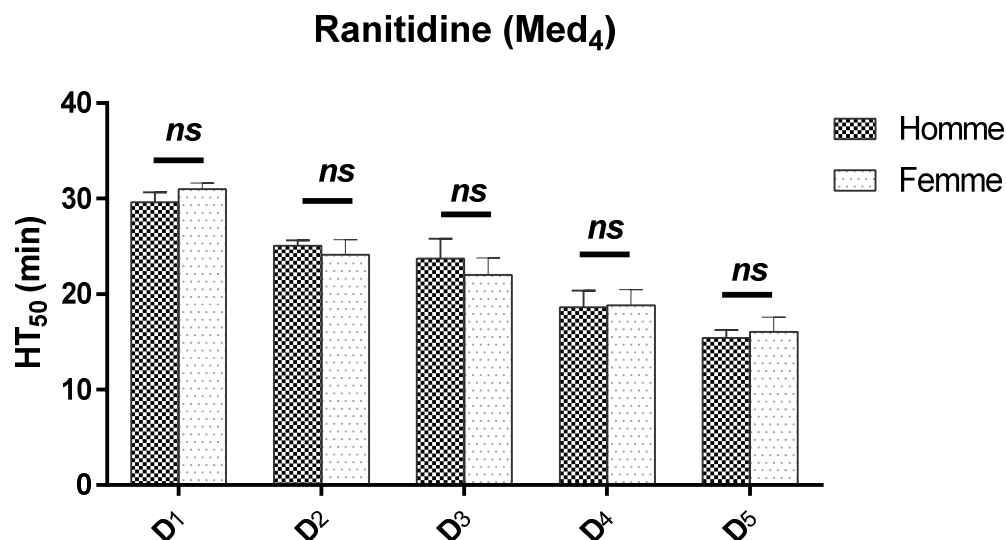


Figure 10. Temps de demi-hémolyse (HT_{50}) en minute de ranitidine (Med₄) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes ($n = 7$ à 8) \pm SEM. *ns*: $p > 0.05$.

2.5. Paracétamol (Med₅)

Le paracétamol a une activité antalgique et Antipyrétique comparable à celle des salicylés et l'action antipyrétique par accroissement de la thermolyse au niveau hypothalamique. Le paracétamol est indiqué dans les :algies articulaires, céphalées, états fébriles de toute origine (Togola, 2009). Ce médicament est contre indiqué dans les cas ; d'hypersensibilité au paracétamol, qui est rare, l'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraine une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol (Khayar, 2011). Le paracétamol présente quelques effets indésirables qui ont été rapportés tel que les réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés (Kouassi atse, 2009).

2.5.1. Cinétique d'hémolyse

Ce médicament représente une sigmoïde d'hémolyse croissante vers la gauche, la cinétique a été atteint 100 % d'hémolyse après 100 min pour les hommes et 90 min pour les femmes (fig. 11).

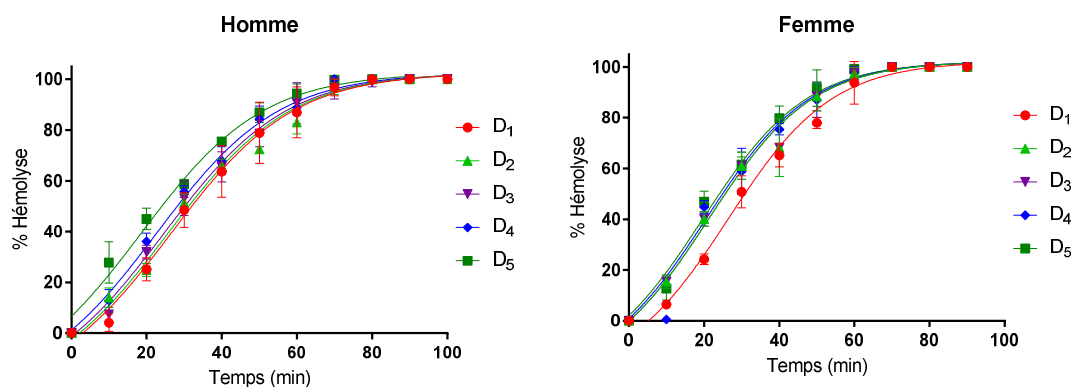


Figure 11. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de paracétamol (Med₅), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 2, 4, 10, 20, 196 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

2.5.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

Les résultats d'HT₅₀ obtenues exposées dans le tableau 4. Un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes montré par le paracétamol, lorsque la concentration des doses augmente désigne une légère diminution chez les deux sexes, statistiquement non significative.

Les résultats de comparaison entre les deux sexes montrent une faible différence qui dépend des doses influencées, statistiquement cette variation est non significative.

Tableau 4. Temps de demi-hémolytique de paracétamol (Med₅) pour les deux sexes.

Dose ($\mu\text{g/ml}$)	Homme	Femme
D ₁	28.91 \pm 1.29	29.22 \pm 1.02 <i>ns</i>
D ₂	25.80 \pm 1.01	26.36 \pm 1.75 <i>ns</i>
D ₃	24.45 \pm 0.93	21.29 \pm 1.19 <i>ns</i>
D ₄	20.50 \pm 1.34	18.16 \pm 0.76 <i>ns</i>
D ₅	19.62 \pm 0.90	17.92 \pm 1.43 <i>ns</i>

Les valeurs exprimées en moyennes ($n = 7$ à 8) \pm SEM. *ns* : $p > 0.05$.

2.6. Gentamicine (Med₆)

2.6.1. Cinétique d'hémolyse

L'absorbance d'hémolyse des hommes et des femmes représente une sigmoïde a été atteint 100 % d'hémolyse après 95 min (fig. 12). La destruction des globules rouges par ce médicament a commencé dans les 5 premières minutes.

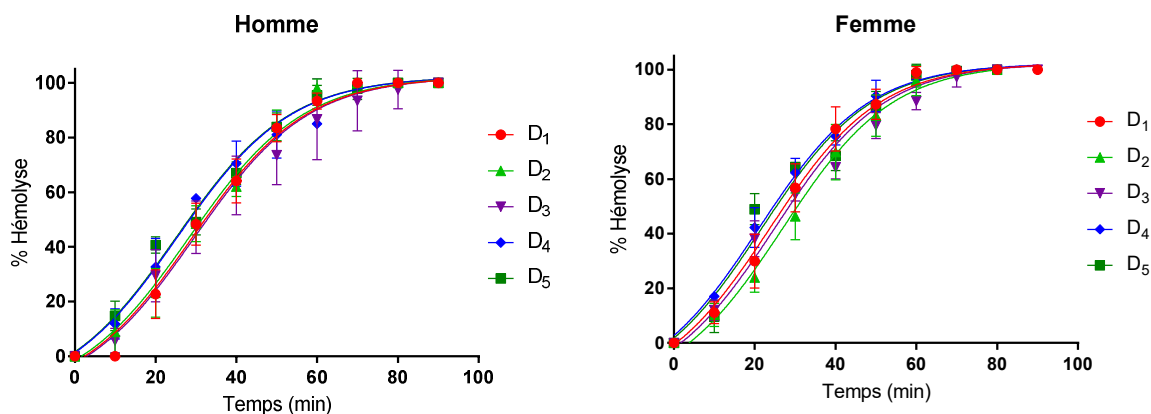


Figure 12. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de paracétamol (Med_6), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.8, 1.5, 2, 4, 16 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

Gentamicine est un antibiotique aminoglycoside largement utilisé qui est utilisé contre les infections graves et potentiellement mortelles (Ali *et al.*, 2003). Elle est utilisée seule dans les infections urinaires, en association avec les bêta-lactamines dans les infections graves (septicémies, endocardites, pleurésies purulentes, péritonites) (Cohen et Jacquot, 2011).

2.6.2. Comparaison des résultats d' HT_{50}

Les résultats des valeurs d' HT_{50} pour les deux sexes représentées par la figure 13. Les valeurs d' HT_{50} pour les hommes par ordre croissant sont 28.91 ± 1.29 , 29.92 ± 1.58 , 25.49 ± 1.52 , 22.17 ± 0.87 , 20.40 ± 1.32 min, pour les femmes sont 28.13 ± 0.96 , 29.68 ± 0.99 , 21.06 ± 1.14 , 20.18 ± 1.24 , 17.05 ± 1.51 min, respectivement.

La gentamicine dispose un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes, cette différence est remarquable seulement pour les fortes doses chez les hommes ou bien chez les femmes, mais statistiquement ne présente aucune différence significative.

Depuis ces résultats d' HT_{50} la comparaison entre les deux sexes exprime une différence sans importance présentée par les hommes pour la D₃, D₄ et D₅, (4, 2 et 3 min, respectivement). Mais statistiquement n'existe aucune différence significative.

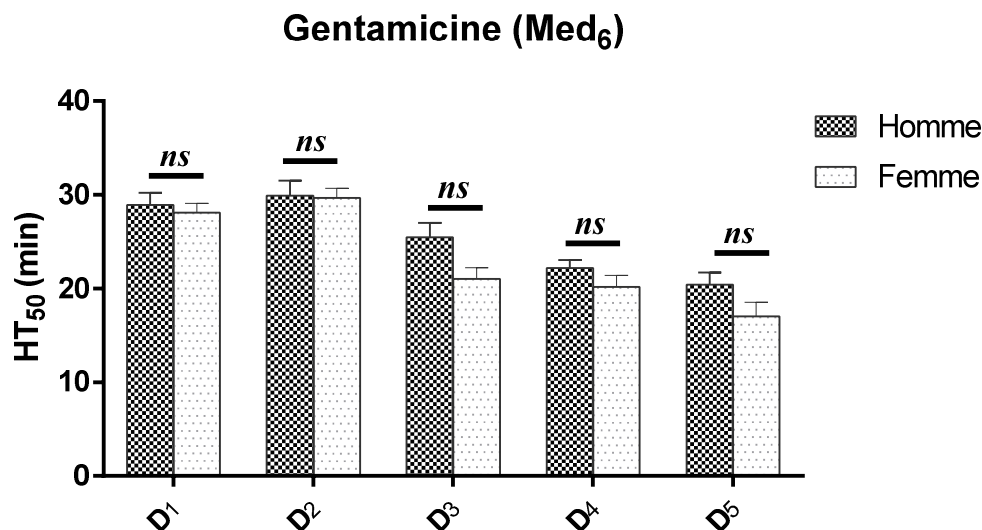


Figure 13. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute de gentamicine (Med₆) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. *ns*: $p > 0.05$.

2.7. Diclofénac sodium (Med₇)

2.7.1. Cinétique d'hémolyse

La cinétique de l'hémolyse des globules rouges attaqués par le médicament 7 pour les deux sexes représenté par la figure 14.

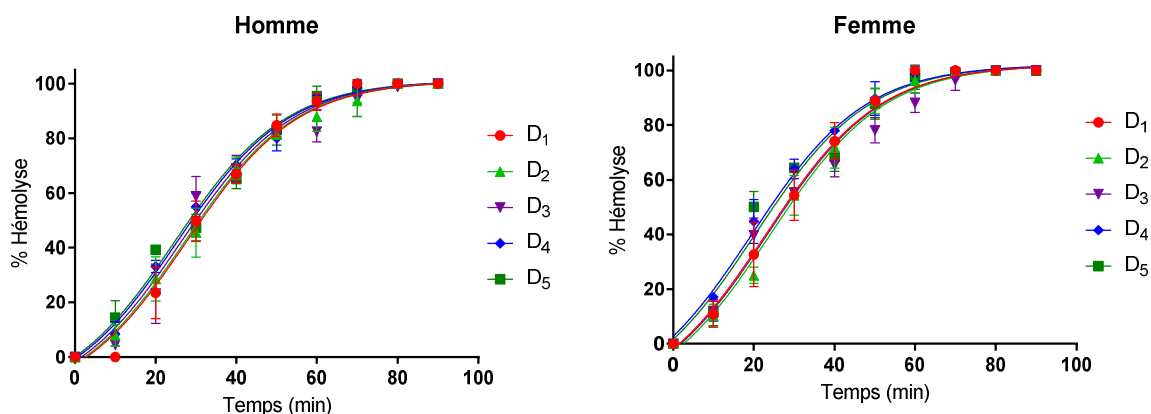


Figure 14. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de diclofénac sodium (Med₇), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.8, 1.5, 4, 8, 15 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes ± SEM (n = 7 à 8).

Le diclofénac sodique, possède les propriétés biologiques d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Riess et *al.* 1978). Il est indiqué dans le traitement des formes aiguës de la douleur dont les crises de colique néphrétique, les poussées d'ostéoarthrites et d'arthrites rhumatoïdes, traumatismes et fractures, douleurs post-opératoires. Ce médicament est contre indiqué dans les cas ; ulcère gastroduodéal, allergie à l'aspirine ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, traitement anticoagulant en cours et chez l'enfant. Les effets secondaires de ce médicaments ; céphalées, vertiges, malaises, éruptions cutanées, et rarement (vue trouble, convulsions, insuffisance rénale et réaction d'hypersensibilité) (Tall, 2008).

2.7.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

La comparaison des résultats d'HT₅₀ entre les deux sexes (fig. 15) montre une légère différence, il est nécessaire de mentionner que ce médicament présente presque le même effet hémolytique pour les doses D₁ / D₂ et D₃ / D₄, ce qui signifie que c'est pas dose dépendant. Mais statistiquement n'existe aucune différence significative.

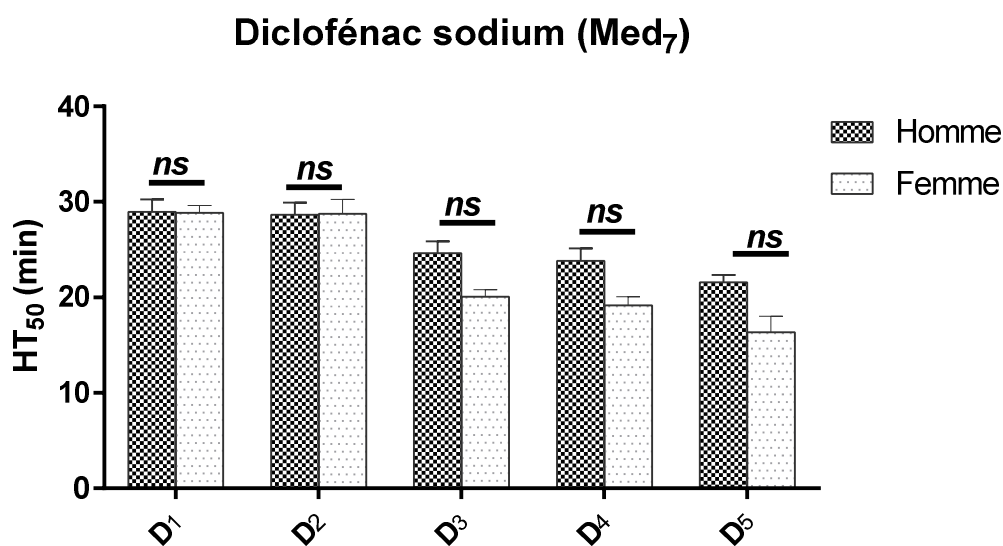


Figure 15. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute de diclofénac sodium (Med₇) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. ns: p > 0.05.

2.8. Furosémide (Med₈)

2.8.1. Cinétique d'hémolyse

Les deux sexes représentent une sigmoïde de cinétique atteint 100 % d'hémolyse pour le furosémide (Med₈) (fig. 16).

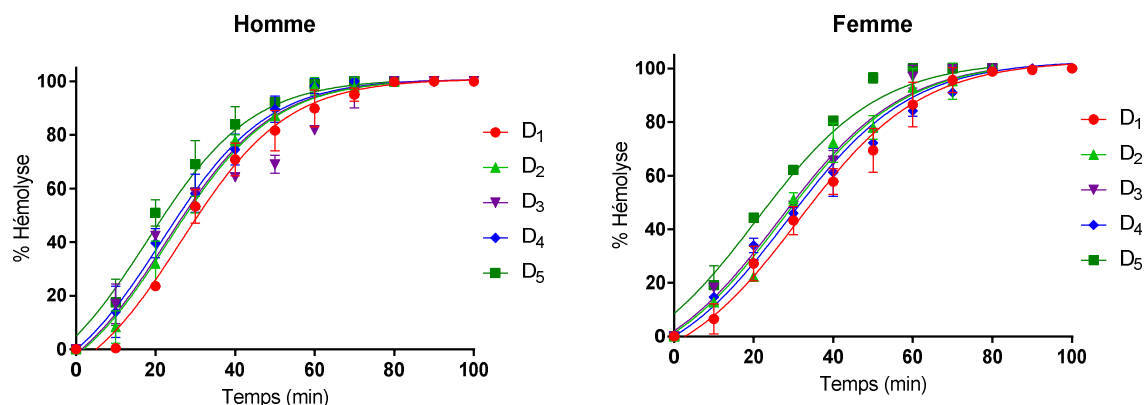


Figure 16. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de furosémide (Med_8), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.2, 0.4, 0.8, 2, 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

Le furosémide est un diurétique, qui est utilisé en injectable dans le cas d'œdème aigu du poumon, de poussées hypertensives sévères, ou de rétentions sodées sévères d'origine cardiaque, rénale ou cirrhotique (Chefson, 2010). Ce médicament présente quelques effets indésirables : hyperuricémie, hyperglycémie, hypokaliémie. De plus, le risque de déshydratation et de collapsus est plus grand à cause du puissant effet diurétique du furosémide (Cohen et Jacquot, 2011).

2.8.2. Comparaison des résultats d' HT_{50}

Les résultats des valeurs d' HT_{50} pour les deux sexes représentées par la figure 17. Les valeurs d' HT_{50} pour les hommes par ordre croissant sont 30.13 ± 2.22 , 26.45 ± 1.01 , 23.41 ± 0.78 , 20.74 ± 1.38 , 16.18 ± 0.96 min, pour les femmes par ordre croissant sont 31.41 ± 2.22 , 27.11 ± 1.01 , 21.66 ± 0.78 , 19.67 ± 3.38 , 18.54 ± 0.96 min.

Le furosémide (Med_8) possède un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes. D'après la comparaison de ces résultats d' HT_{50} entre les deux sexes il ya une différence faible pour la D_5 (2 min), mais statiquement n'existe aucune différence significative.

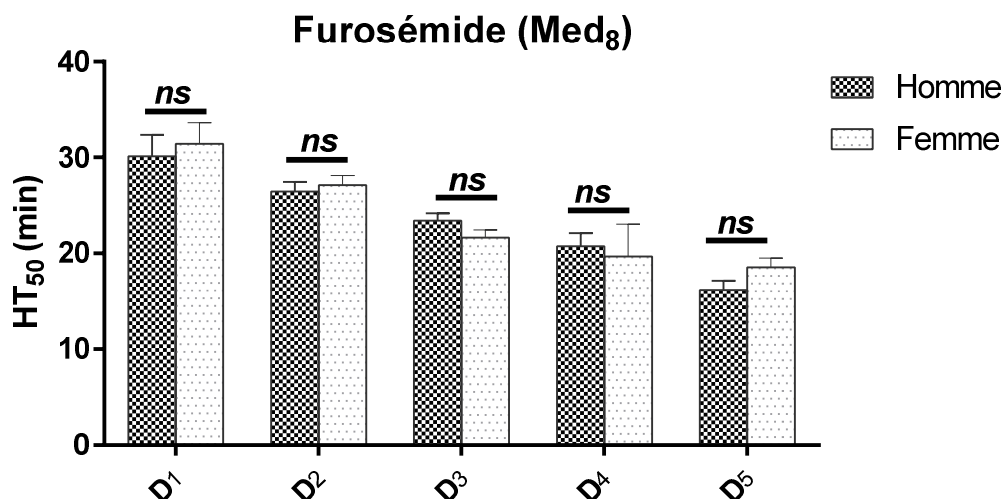


Figure 17. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute de Furosémide (Med₈) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. ns: $p > 0.05$.

2.9. Amoxicilline sodique (Med₉)

2.9.1. Cinétique d'hémolyse

La cinétique de l'hémolyse obtenue pour l'amoxicilline sodique (Med₉) montre qu'il a un effet hémolytique observé pour les deux sexes (fig. 18).

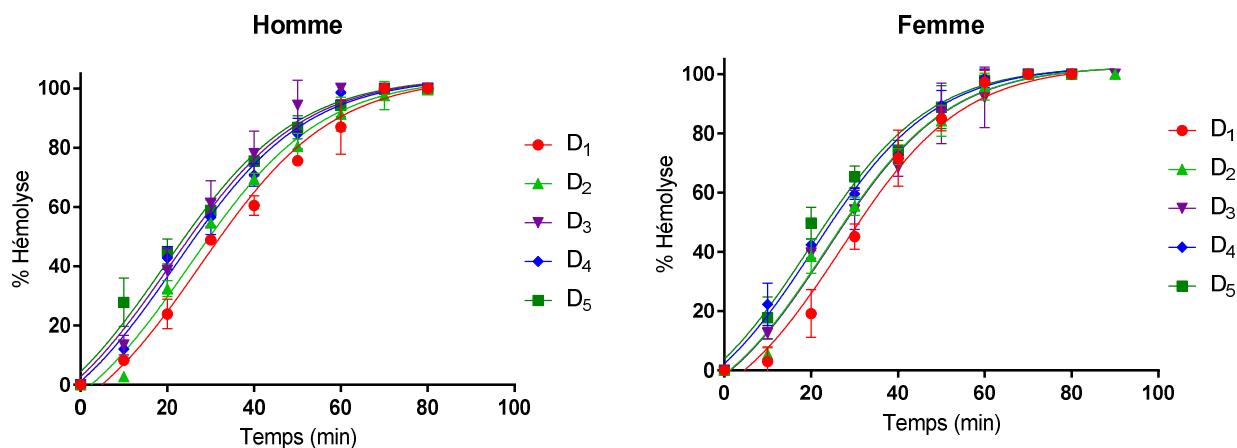


Figure 18. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'amoxicilline (Med₉), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.8, 2, 4, 10, 20 µg/ml. Les valeurs sont les moyennes ± SEM (n = 7 à 8).

L'amoxicilline, dérivé de la pénicilline semi synthétique, est un antibiotique bêtalactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. Il présente un intérêt thérapeutique tout particulier dans les indications suivantes: otites moyennes aiguës de l'adulte, sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites, surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique... Comme pour toutes les pénicillines elle ne doit pas être administrée aux gens hypersensible à la pénicilline (Ahouandjinou, 2016).

2.9.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

D'après les résultats d'HT₅₀ (tab. 5), l'amoxicilline sodique présente un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes. La comparaison de ces résultats montre une légère différence entre les hommes et les femmes pour toutes les doses étudiées, mais statistiquement n'exprime aucune différence significative.

Tableau 5. Temps de demi-hémolytique de l'amoxicilline sodique (Med₉) pour les deux sexes.

Dose (µg / ml)	Homme	Femme
D ₁	30.22 ± 1.06	31.49 ± 0.54 <i>ns</i>
D ₂	24.57 ± 0.28	22.80 ± 1.03 <i>ns</i>
D ₃	22.01 ± 1.24	23.45 ± 1.36 <i>ns</i>
D ₄	18.31 ± 1.74	17.81 ± 1.61 <i>ns</i>
D ₅	15.40 ± 0.85	15.08 ± 1.64 <i>ns</i>

Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. *ns* : $p > 0.05$.

2.10. Adrénaline (Med₁₀)

2.10.1. Cinétique d'hémolyse

L'adrénaline est l'hormone de la médullosurrénale (Cohen et Jacquot, 2011). L'adrénaline par voie intramusculaire est le traitement de première ligne de l'anaphylaxie (Pouessel et al., 2016). L'adrénaline indiqué dans les cas ; anaphylaxie due à une allergie alimentaire, anaphylaxie induite par effort physique, asthme persistant modéré ou sévère associé à une allergie alimentaire (Pouessel et al., 2016).

La cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'adrénaline (Med₁₀), montre qu'il a un effet hémolytique dose dépendante pour les hommes et les femmes (fig. 19).

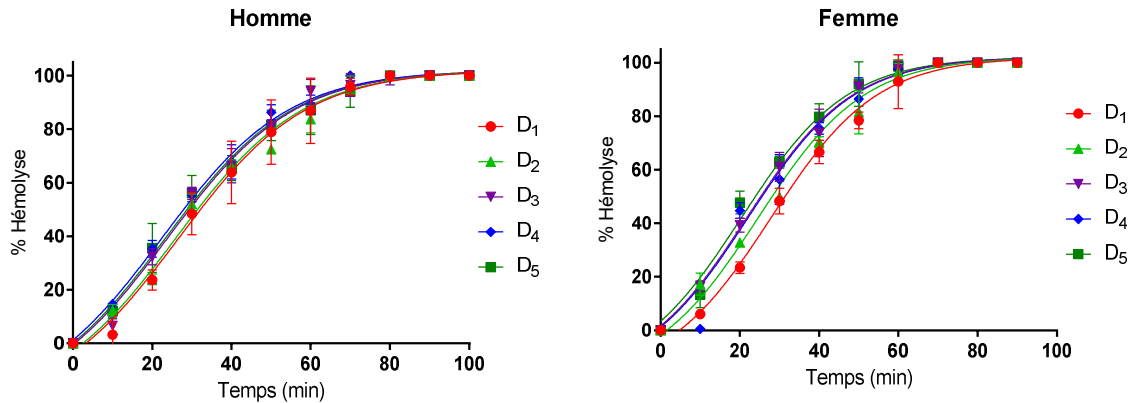


Figure 19. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'adrénaline (Med_{10}), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

2.10.2. Comparaison des résultats d' HT_{50}

Les résultats des valeurs d' HT_{50} pour les deux sexes représentées par la figure 20. Les valeurs d' HT_{50} pour les D₃, D₄ et D₅ chez les hommes sont 24.04 ± 1.08 , 21.82 ± 0.40 , 19.05 ± 0.85 min, respectivement, chez les femmes sont 22.18 ± 1.04 , 18.70 ± 0.70 et 17.03 ± 1.45 min, respectivement.

D'après la comparaison de ces résultats d' HT_{50} (fig. 20), il ya une différence entre les deux sexes pour les D₁, D₂, D₃ présenté par les hommes (2, 3 et 2 min, respectivement), mais cette différence statistiquement non significative.

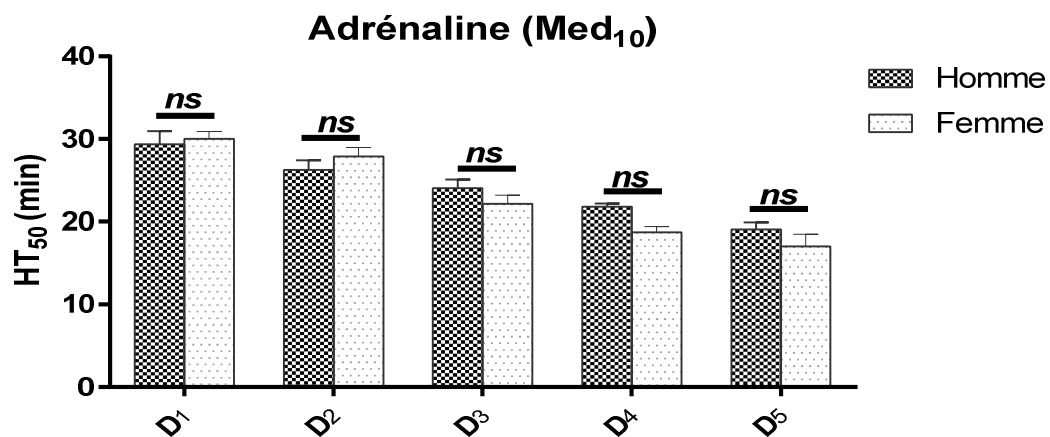


Figure 20. Temps de demi-hémolyse (HT_{50}) en minute de l'adrénaline (Med_{10}) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes ($n = 7$ à 8) \pm SEM. *ns*: $p > 0.05$.

2.11. Cefazoline (Med₁₁)

2.11.1. Cinétique d'hémolyse

L'absorbance des suspension érythrocytaire des hommes et des femmes représente une sigmoïde décalé progressivement vers la gauche (fig. 21), indique un effet hémolytique dose dépendante influencé par le cefazoline pour les fortes concentrations chez les deux sexes.

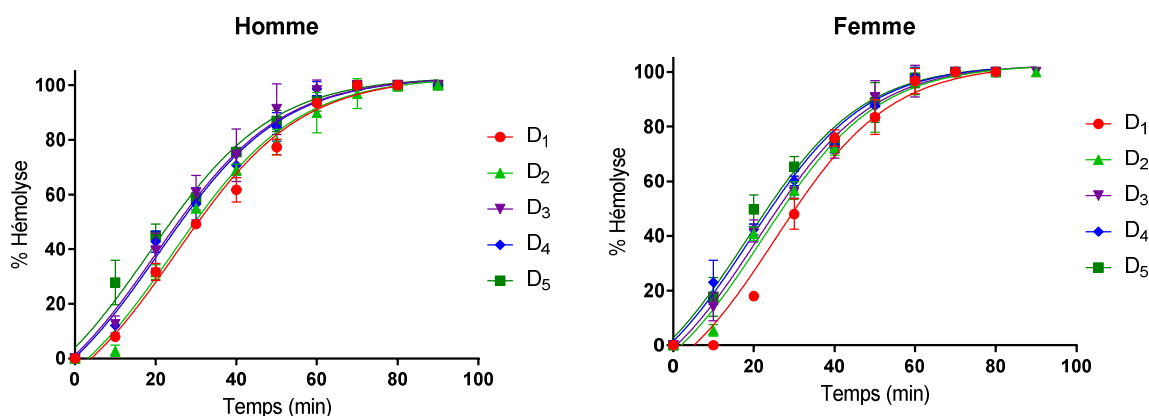


Figure 21. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de cefazoline (Med₁₁), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0,8, 2, 4, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM ($n = 7$ à 8).

2.11.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

Le tableau 6 exposé les résultats d'HT₅₀ obtenues par la cinétique d'hémolyse de cefazoline (Med₁₁). Ces résultats montrent qu'il y a une légère différence entre les deux sexes pour toutes les doses étudiées, mais statistiquement ne montrent aucune différence significative.

Tableau 6. Temps de demi-hémolytique de cefazoline (Med₁₁) pour les deux sexes.

Dose ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Homme	Femme
D ₁	28.08 \pm 0.50	29.64 \pm 0.69 <i>ns</i>
D ₂	24.40 \pm 0.32	21.84 \pm 0.51 <i>ns</i>
D ₃	20.07 \pm 2.12	19.68 \pm 1.87 <i>ns</i>
D ₄	18.31 \pm 1.74	16.41 \pm 1.03 <i>ns</i>
D ₅	15.37 \pm 0.85	15.08 \pm 1.64 <i>ns</i>

Les valeurs exprimées en moyennes ($n = 7$ à 8) \pm SEM. *ns* : $p > 0.05$.

La cefazoline est un antibiotique b-lactame qui possède des propriétés antibactériennes potentielles contre un large spectre de micro-organismes tels que les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Il a un effet curatif pour le contrôle de la pneumonie, de la faucite et de l'infection des voies urinaires (Sun et al., 2013).

2.12. Hydrocortisone (Med₁₂)

2.12.1. Cinétique d'hémolyse

La figure 22 représente une sigmoïde de la cinétique d'hémolyse sous l'effet de l'hydrocortisone (Med₁₂) pour les deux sexes, cette cinétique exprime un effet hémolytique dose dépendante pour les deux sexes.

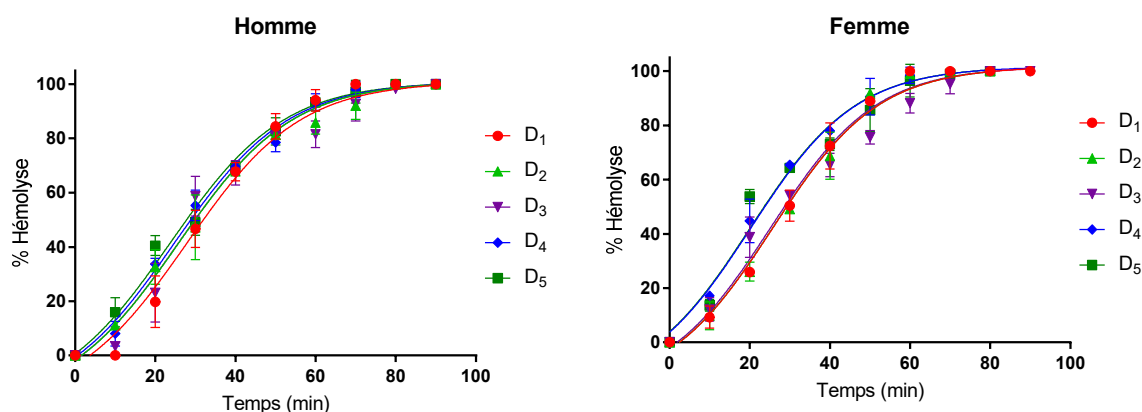


Figure 22. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de l'hydrocortisone (Med₁₂), enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les doses étudiées en ordre croissant sont 0.8, 2, 4, 10, 20 µg/ml. Les valeurs sont les moyennes ± SEM (n = 7 à 8).

L'hydrocortisone est utilisée principalement pour leur activité anti inflammatoire, et leur activité antiallergique. Il est indiqué dans les cas ; Insuffisance surrénalienne aiguë ou chronique ou d'origine hypothalamo-hypophysaire ou lors d'hyperplasie congénitale des surrénales, Polyarthrites rhumatoïdes rebelles aux autres thérapeutiques symptomatiques, Maladies allergiques sévères (asthme grave, crise d'asthme rebelle, état de mal asthmatique, œdème de Quincke, laryngite suffocante). Ce médicament est contre indiqué dans ; ulcère gastroduodéal, hépatites virales aiguës (Dao, 2010).

2.12.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

À partir la cinétique d'hémolyse obtenue, les valeurs d'HT₅₀ sont été calculé (fig. 23). Les valeurs d'HT₅₀ pour les hommes par ordre croissant sont 30.58 ± 1.26, 27.14 ± 1.23, 23.93 ± 1.34, 22.19 ± 1.39 et 21.14 ± 0.89 min, pour les femmes par ordre croissant sont 29.74 ± 1.2, 30.01 ± 0.40, 20.70 ± 0.48, 18.38 ± 0.55 et 14.08 ± 1.62 min.

La comparaison de ces résultats d'HT₅₀ montre une différence remarquable pour la D₃, D₄ et D₅, présentée par les hommes (3, 4 et 7 min, respectivement), respectivement. Statiquement ces résultats n'expriment aucune différence significative.

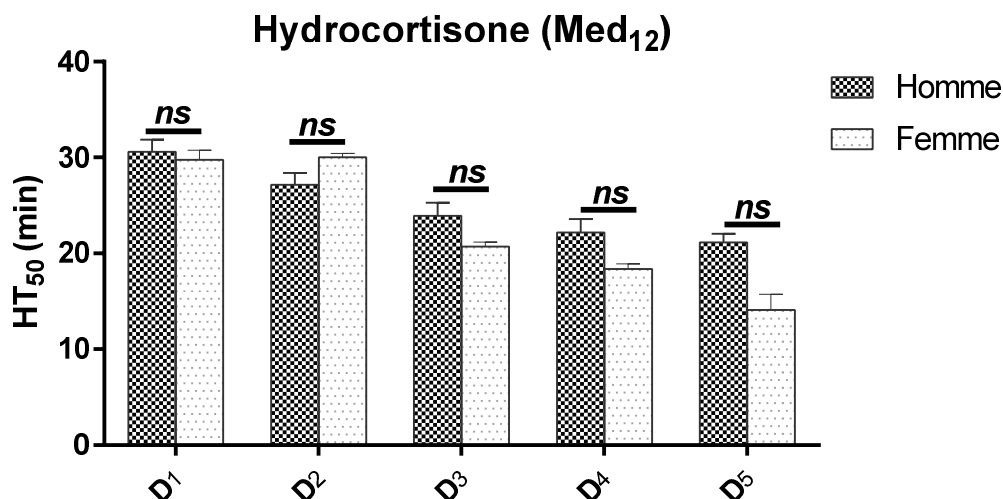


Figure 23. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute de l'hydrocortisone (Med₁₂) pour les deux sexes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM. *ns*: $p > 0.05$.

3. Comparaison entre les doses thérapeutiques des médicaments étudiés

3.1. Effet hémolytique

La comparaison entre la cinétique d'hémolyse des globules rouges (fig. 24) montrent que tous les médicaments possèdent un effet hémolytique après quelques minutes de contact avec les érythrocytes. Mais les courbes de cinétique sont chevauchées. C'est pour cela la comparaison des valeurs d'HT₅₀ est nécessaire.

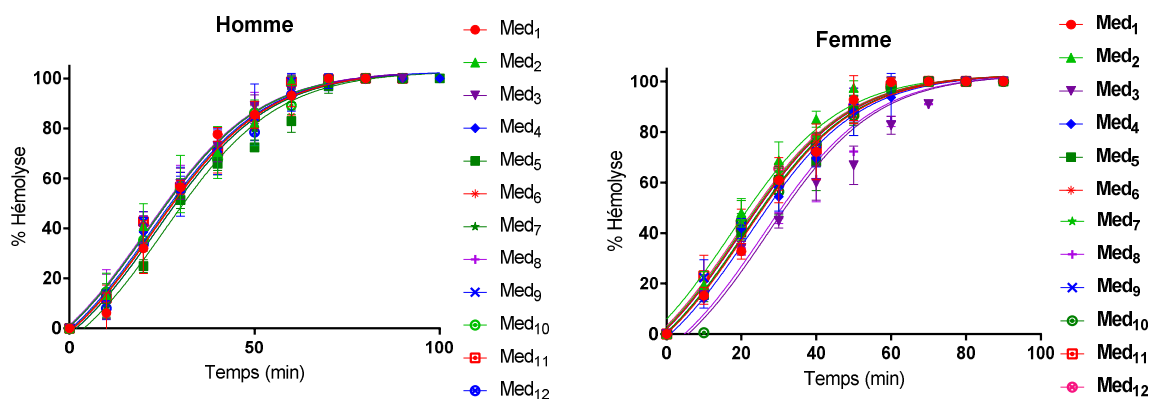


Figure 24. Cinétique d'hémolyse des globules rouges pour les deux sexes (homme, femme), sous l'effet de tous les médicaments étudiés, enregistrée durant 100 min à 630 nm. Les valeurs sont les moyennes ± SEM (n = 7 à 8).

3.2. Comparaison des résultats d'HT₅₀

Les résultats d'HT₅₀ pour tous les médicaments chez l'homme (fig. 25) expriment qu'il y'a une différence d'effet hémolytique entre les doses thérapeutiques des médicaments étudiés. Les médicaments les plus hémolytiques par ordre décroissant sont : amoxicilline sodique (Med₉), cefazoline (Med₁₁), furosémide (Med₈), métoclopramide (Med₃) et l'adrénaline (Med₁₀), (18.31 ± 1.74 , 18.31 ± 1.74 , 20.74 ± 1.70 , 21.58 ± 1.62 , 21.21 ± 0.40 min, respectivement).

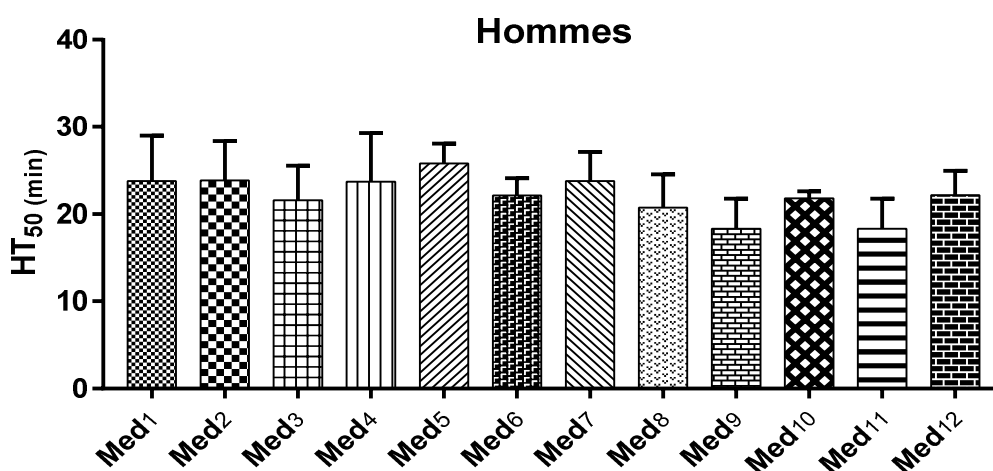


Figure 25. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute des doses thérapeutiques pour tous les médicaments étudiés pour les hommes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM.

D'après les résultats d'HT₅₀ pour tous les médicaments chez les femmes (fig. 26), il y'a une différence très remarquable d'effet hémolytique entre les doses thérapeutiques des médicaments injectables étudiés. Les médicaments très hémolytiques sont : cefazoline (Med₁₁), méthylprednisolone (Med₂), amoxicilline sodique (Med₉), l'hydrocortisone (Med₁₂) et l'adrénaline (Med₁₀), (16.41 ± 1.03 , 17.63 ± 1.13 , 17.81 ± 1.64 , 18.38 ± 0.55 , 18.96 ± 0.70 min, respectivement).

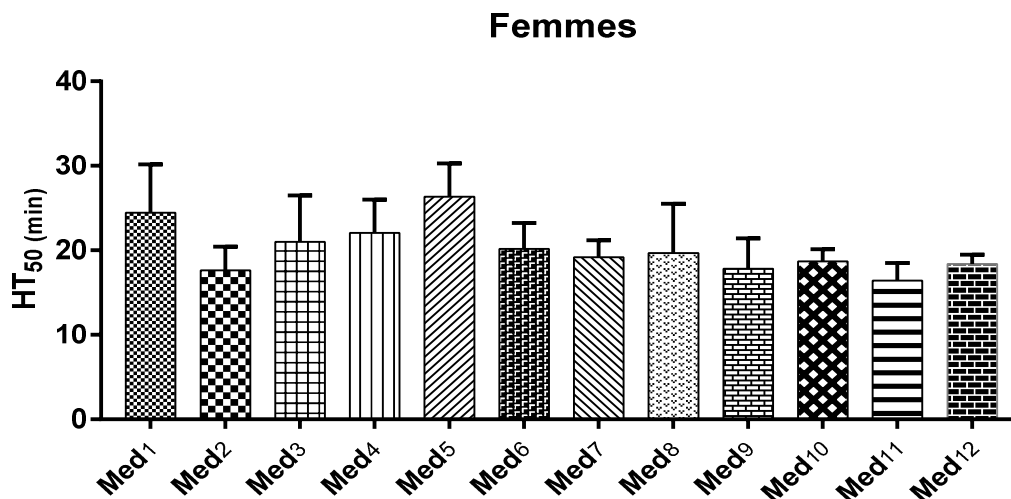


Figure 26. Temps de demi-hémolyse (HT₅₀) en minute des doses thérapeutiques pour tous les médicaments étudiés pour les femmes. Les valeurs exprimées en moyennes (n = 7 à 8) ± SEM.

La comparaison entre les doses thérapeutiques des médicaments pour les hommes et les femmes exprime que parmi ces médicaments étudiés l'adrénaline (Med₁₀) est influencé par même ordre chez les deux sexes, et le médicament qui possède un effet hémolytique très faible pour les deux sexes c'est le paracétamol (Med₅).

Ces résultats confirment que les médicaments les plus hémolytiques sont les mêmes les plus consommés dans les hôpitaux et la clinique comme l'adrénaline, le métoclopramide et la céfazoline, ce qui indique que ces médicaments sont des facteurs de risque direct sur la santé humaine.

CONCLUSION

Malgré l'utilité des médicaments injectables pour le traitement des maladies rapidement par injection intraveineuse, mais ces médicaments ont des effets secondaires pour la santé des personnes. La consommation de ces médicaments injectables peut être dangereuse et conduire à un dégât.

Les résultats de notre travail montrent que les médicaments consommés par voie intraveineuse ont un effet hémolytique considérable, ainsi la dissolution des érythrocytes complètement. Le médicaments le plus hémolytique pour les hommes et les femmes est (amoxicilline, cefazoline, respectivement), pour les deux sexes le médicament le moins hémolytique est le paracétamol.

Le travail serait meilleur pour suivi la cinétique d'hémolyse des globules rouge, et déterminer le taux d'hémolyse au cours de la réaction en fonction du temps.

L'influence des médicaments étudiés sur les érythrocytes n'était pas identique en terme de la différence entre les classes des médicaments et le système de défense de la membrane des érythrocytes contre ces médicaments.

Alors, il est très intéressant de savoir l'origine du mécanisme d'action hémolytique de ces médicaments et savoir comment ils sont influencés. Egalement, il est intéressant de trouver une solution qui nous permette de réduire l'effet hémolytique de ces médicaments ou si possible, ils remplaçant par d'autres qui n'ont pas d'effet secondaire significatif ou n'ont aucun effet sur le sang.

En perspectives, il est souhaitable de réaliser des études *in vivo* et complémentaires pour comprendre le mécanisme moléculaire et cellulaire des activités biologiques qui sont attribuées aux métabolites secondaire des médicaments injectables . Aussi réaliser cette étude avec le changement de catégories d'âge et l'états de la santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Ahouandjinou M.A.A. 2016. Contrôle analytique de deux médicaments amoxicilline et ibuprofène du marché tchadien: identification et quantification des impuretés. Thèse de doctorat d'état, université Djilali Bounaama, Khmis Miliana, 109 p.

Ali B.H., Alqarawi A.A., Haroun E.M., Mousa H.M. 2003. The effect of treatment with gum arabic on gentamicin nephrotoxicity in Rats:a preliminary study. *Veterinary* 1 (25) : 15 - 20.

Allain P. 2014. Les médicaments : 3^{ème} édition, CdM, Bouchemaine, 442 p.

Aranguren M.M.S. 2008. Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du val de milluni (Andes Boliviennes) par des déchets miniers. Approches géochimique, minéralogique et hydrochimique. Thèse de doctorat d'état, université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, 489 p.

Araki K., Rifkind J.M. 1981. The rate of osmotic hemolysis A relationship with membrane bilayer fluidity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 645 : 81-90.

Béraud J. 2001. Le technicien d'analyses biologiques : guide théorique et pratique. Volume 2. Technique et Documentation, Paris, 2080 p.

Blunt M.H. 1975 . *The Blood of Sheep* : 1^{er} édition, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, p. 211.

Cartron J. et Salmon C . 1978. La membrane du globule rouge . *Transfusion et Immunohématologie* 21 : 875-889.

Chefson C. 2010. Les médicaments injectables photosensibles utilisés en perfusion. Thèse de doctorat d'état, université Joseph Fourier, Grenoble, 76 p.

Cohen Y., Jacquot C. 2011. *Pharmacologie* : 6^{ème} édition, Elsevier Masson, Paris, 494 p.

Dao M.M. 2010. Fréquence de la dispensation des anti-inflammatoires en milieu officinal du district Bamako : cas de l'officine « Mohamed V » et de l'officine « Cathédrale ». Thèse de doctorat d'état, université Bamako, Mali, 98 p.

David S. 2009. Anémie et médicaments. *Revue française d'allergologie* 49 : 44 - 47.

Denis M. 2015. Effets préventifs et thérapeutiques des polyphénols dans un modèle in vitro et in vivo de maladie inflammatoire de l'intestin: caractérisation des polyphénols de la pelure de pomme et de la canneberge par spectrométrie de masse. Thèse de doctorat d'état, université de Montréal, Canada, 469 p.

Dhaliwal G., Cornett P.A., Tierney L.M. 2004. Hemolytic anemia. *American Family Physician* 69 : 2599 - 2606.

Djoudi M. 2017. Etude de l'activité antioxydante et anti-hémolytique des extraits de feuilles de citrus limon. Thèse de doctorat d'état, université Abderrahmane mira, Bejaia, 92 p.

Dorouviere J . 2008. Diagnostic de la spherocytose hereditaire par cytometrie en flux. Thèse de doctorat d'état, université Henry Poincaré, Nancy 1, 127 p.

EgertonWarburton D., Povey K. 2013. Administration of metoclopramide by infusion or bolus does not affect the incidence of drug-induced akathisia: Infusing metoclopramide does not alter akathisia. *Medicine* 25 : 207 - 212.

George J.N. 2010. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Hématologie* 116 : 4060 - 4069.

Geraud M. E. F. 2007. Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques : Etude clinique et synthèse bibliographique (veterinaire). Thèse de doctorat d'état, université Paul Sabatier, Toulouse, 147 p.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. 2015. Free radicals in biology and medicine. 5^{ème} édition, Oxford University Press, United Kingdom, 961 p.

Harrington R.A., Hamilton C.W., Brogden R.N., Linkewich J.A., Romankiewicz J.A., Heel R.C. 1983. Metoclopramide. *Pharmacologie and Science* 25 : 451 - 494.

Khayar Y. 2011. Comportement des entérobactéries isolées des urines vis-à-vis de l'amoxicilline – acide clavulanique l'imipenème et l'ertapeneme. Thèse de Doctorat en Pharmacie, université Mohammed V, Rabat, 149 p.

Kiefer S., Hasdenteufel F., Jarlot Chevaux S., Hosotte M., Tréchet P., Kanny G. 2016. Réaction d'hypersensibilité immédiate au phloroglucinol (Spasfon®). *Pharmacologie* 71: 343 - 345.

Kouassi atse C. A. J. 2009. Etude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base d'amidon d'igname krenglè et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de « paracétamol spécialité et son générique. Thèse de doctorat d'état, université Bamako, Mali, 190 p.

Landry Y., Gies J. P. 2014. Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique : cours et fiches thérapeutiques. 3^{ème} édition, Dunod, Paris, 512 p.

- Lippi G. 2012. Hemolysis: an unresolved dispute in laboratory medicine. Volume 4. De Gruyter, Berlin, 102 p.
- Makroo R., Raina V., Bhatia A., Gupta R., Majid A., Thakur U., Rosamma N. 2011. Evaluation of the red cell hemolysis in packed red cells during processing and storage. *Science* 1(5) : 15 - 17.
- Marieb E.N. 2008. Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. 8^{ème} édition, Pearson Education France, Paris, 631 p.
- Marieb E.N., Hoehn K., Moussakova L., Lachaine R. 2010. Anatomie et physiologie humaines. 8^{ème} édition, Pearson ERPI, Paris, 1293 p.
- Medkour T. 2008. Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire. Thèse de doctorat d'état, université Paris XII, Paris, 257 p.
- Oliva A., Partemi S., Arena V., De Giorgio F., Colecchi C., Fucci N., Pascali V.L. 2008. Fatal injection of ranitidine: a case report. *Biomedical* 2:232.
- Ouldali ouardia. 2012. Etude de l'effet des pectines de carottes sur les marqueurs hématologiques, hépatiques et rénales d'intoxication au plomb chez le rat wister. Thèse de doctorat d'état, université d'Oron, Oron, 173 p.
- Pouessel G., Deschildre A., Beaudouin E., Birnbaum J., Neukirch C., Meininger C., Leroy S. 2016. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline? Position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire », « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Allergologie* 56: 477 - 486.
- Pozo O.J., Marcos J., Matabosch X., Ventura R., Segura J. 2012. Using complementary mass spectrometric approaches for the determination of methylprednisolone metabolites in human urine: Determination of methylprednisolone metabolites in urine. *Pharmacologie* 26 (26) : 541 - 553.
- Richard D. 2012. Biologie: tout le cours en fiches : licence, CAPES, prépas. 2^{ème} édition, Dunod, Paris, 264 p.
- Riess W., Stierlin H., Degen P., Faigle J.W., Gérardin A., Moppert J., Sallmann A., Schmid K., Schweizer A., Sulc M., Theobald W., Wagner J., 1978. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Rheumatology* 22 : 17 - 29.

- Salignac sylvain. 2001. Applications de l'analyse d'image en cytologie: identification et numération des schizocytes et des plaquettes. Thèse de doctorat d'état, université Henri Poincare, Nancy 1, 168 p.
- Sherwood L., Lockhart A. 2000. Physiologie humaine. 2^{ème} édition, De Boeck Université, Paris, 674 p.
- Siah S., Elmaataoui A., Messaoudi N., Ihrari I., Kamili N.D. 2010. Mécanismes de l'anémie hémolytique aiguë non immunologique chez le brûlé grave. *Biologie et hématologie* 5 : 603 - 607.
- Sun H., Wang J., Wang T. 2013. Development of a novel chemiluminescence method for the determination of cefazolin sodium in injectable powder and human urine based on a luminol-Cu(III) complex reaction in alkaline medium: Chemiluminescence method based on luminol-Cu(III) in alkaline medium. *Biology and chemistry* 28 : 592 - 596.
- Togola M.N. 2009. Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'umpp : Cas du paracétamol et du chloramphénicol. Thèse de doctorat d'état, université Bamako, Mali, 69 p.
- Tortora G.J., Derrickson B.H., Martin L. 2014. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2^{ème} édition, De Boeck, Bruxelles, 824 p.
- Tortora G.J., Grabowski S.R. 2002. Principes d'anatomie et de physiologie. 3^{ème} édition, De Boeck Université Bruxelles, Bruxelles, 1121 p.
- Van de Graaff K.M., Rhee R.W. 2002. Anatomie et physiologie humaines. Ediscience, Paris, pp.105-109.
- Widmaier E.P., Raff H., Strang K.T., Vander A.J. 2009. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 5^{ème} édition, Chenelière, Montréal, p. 485.

ملخص

قد يتفاقم الاستخدام غير المتحكم فيه للأدوية عن طريق الحقن من قبل الأشخاص إلى آثار جانبية تؤدي إلى موت الخلية. الغرض من هذه الدراسة هو تقييم التأثير الانحلالي لاثني عشر من الأدوية الأكثر استهلاكية عن طريق الحقن. تم إجراء التحليلات خارج الجسم الحي، تعرضت دماء 31 مانحا (رجال و نساء) من نفس الفئة العمرية (23 سنة) بصحة جيدة و غير مدخنين و غير مستهلكين للأدوية، لأدوية محقونة ذات تركيبات مختلفة. ويستند هذا التحليل على طريقة الطيفي، ويقاس عليه حركية الامتصاصية في 630 نانومتر، ودرجة حرارة ثابتة عند 37 درجة مئوية. تم التعبير عن النتائج من خلال وقت انحلال الدم 50% لكريات الدم الحمراء (HT₅₀). و قد أظهرت النتائج أن هناك تأثير انحلاي على خلايا الدم الحمراء لكلا الجنسين الناجم عن كل الأدوية المدروسة مع عدوانية قوية لوحظت في Med₉(18.31±1.74) عند الرجال وفي Med₁₁(16.41± 1.03) بالنسبة للنساء. هذا ما يؤكد التأثير الضار لهذه الأدوية.

الكلمات المفتاحية: كريات الدم الحمراء، الأدوية، انحلال الدم، HT₅₀.

Résumé

L'usage des médicaments injectables par la population agit des effets secondaires peut être aggraver jusqu'à la mort cellulaire. Le but de cette étude est pour évaluer l'effet hémolytique des douze médicaments injectables les plus consommables. Les analyses ont été réalisé *ex-vivo*, le sang de 31 donneurs (hommes, femmes) de même catégorie d'âge (23 ans), en bonne santé, non fumeurs et non consommateurs des médicaments, a été exposé aux médicaments injectables avec des concentrations variées. L'analyse est basé sur la méthode spectrophotométrique, elle consiste de mesuré la cinétique d'absorbance à 630 nm et température fixé à 37°C. Les résultats ont été exprimés par le temps de demi-hémolyse des érythrocytes (HT₅₀). Les résultats ont été montrés que il y'a un effet hémolytique sur les hématies pour les deux sexes induit par tous les médicaments étudiés avec une forte agressivité observée pour le Med₉(18.31 ± 1.74) chez les hommes, et le Med₁₁(16.41 ± 1.03) chez les femmes. Ce qui confirme l'effet néfaste des ces médicaments.

Mots-clés : érythrocyte, médicament, hémolyse, HT₅₀

Abstract

The use of injectable drugs by the population to act side effects can be aggravated until cell death. The purpose of this study is to evaluate the hemolytic effect of the twelve most consumable injectable drugs. The analyzes were performed *ex-vivo*, the blood of 31 donors (men, women) from the same age group (23 years old), in good health, non-smokers and non-drug users, was exposed to injectable drugs with varying concentrations. The analysis is based on the spectrophotometric method, it consists of measuring the kinetics of absorbance at 630 nm and temperature set at 37 ° C. The results were expressed by the half-hemolysis time of erythrocytes (HT₅₀). The results were shown that there is a haemolytic effect on red blood cells for both sexes induced by all the drugs studied with a high aggressiveness observed for the Med₉ (18.31 ± 1.74) in men, and the Med₁₁ (16.41 ± 1.03) in women. This confirms the harmful effect of these medications.

Keywords: erythrocyte, drug, hemolysis, HT₅₀