

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie, des Sciences de la Terre et

l'Univers Département d'Ecologie et Environnement

Laboratoire de recherche en Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition
PPABIONUT



Mémoire vue de l'obtention du diplôme de Master en Ecologie et Environnement Option:

Toxicologie Industrielle et Environnementale

**Etude in vivo de la toxicité aigüe de dérivés
de l'hydrazone (Benzil Bis-hydrazone)**

Présenter par:

GHITRI Hafsa

BOUAOUED Fatima-Zohra

Soutenu le : juillet 2025

Devant le jury suivant :

Présidente : Mme Guermouche Baya

Professeur. Université de Tlemcen

Examinatrice : Mme Merzouk Amel

MCA. Université de Tlemcen

Encadrante : Mme. Hamzi Imene

MCA. Université de Tlemcen

Co-Encadrante : Mme. Haddam Nahida

Professeur. Université de Tlemcen

Année universitaire : 2024-2025

REMERCIEMENTS

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله وحده والصلاة والسلام على من لا نبي بعده

الشكر لله على نجاحنا.. اللهم إن ما وصلنا إلى نجاح فهذا من فضلك وكرمك و توفيقك يا رحيم

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Mme MERZOUK Hafida**, Directrice du laboratoire « PPABIONUT, Université Abou BekrBelkaid », pour nous avoir donné l'opportunité de travailler dans son laboratoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude, nos remerciements les plus chaleureux et nos sincères reconnaissances envers **Mme HADDAM Bendiouis Nahida** et **Mme HAMZI Imene** pour avoir accepté de nous superviser. Nous lui sommes reconnaissants pour ses conseils et orientations inestimables, ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordée et le temps qu'elle a dédié à notre projet.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres du jury ; la présidente **Mme GUERMOUCHE Baya** C'est un honneur pour nous que vous présidiez ce mémoire. Veuillez accepter nos plus profonds remerciements. La personne chargée de l'examen **Mme MERZOUK Amel** Je vous remercie d'avoir accepté. Avec un grand intérêt pour l'évaluation de ce travail, veuillez accepter nos remerciements les plus respectueux.

Nous tenons aussi à exprimer notre immense reconnaissance à tous les professeurs qui ont participé à notre éducation depuis notre enfance jusqu'à aujourd'hui. Nous leur sommes profondément reconnaissants pour toutes les connaissances qu'ils nous ont transmises avec respect.

Pour finir, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont apporté leur aide, que ce soit de manière directe ou indirecte, que cela concerne leur amitié, leurs conseils ou leur appui moral ; pour la réalisation de ce projet.

Dédicace

C'est avec une immense joie que je consacre ce modeste travail

*A mes parents, **Hocine** et **Saadia**, en reconnaissance de leur amour inconditionnel, leur soutien constant et les sacrifices qu'ils ont consentis tout au long de mon cheminement académique. Leurs recommandations judicieuses ont été des fondements cruciaux pour mon succès.*

*À mes frères bien-aimés **Ayoub** et **Yasser**, votre soutien moral a été une source de réconfort tout au long de ma préparation. Que Dieu vous garde et vous protège. À ma douce, à **ma grand-mère** qui m'a soutenu avec ses prières, sa tendresse et sa douceur. Je l'adore et la respecte énormément.*

*Tous ceux qui m'entourent et ont toujours été à mes côtés, Celles qui m'ont enseigné la véritable valeur de l'amitié, du sourire et de l'amour, mes précieuses et chères amies, **Nesrine**, **Hanane**, **Nawel** et son fils **Zizoo**, **Maram** et **Ibtissem**.*

*Vous êtes réellement des amies exceptionnelles ! Ces instants partagés avec vous ont été un véritable plaisir et j'espère que cela se poursuivra encore longtemps ! Que Dieu vous accompagne constamment et vous protège tout au long de votre existence. À mon cher ami et frère **Fethi**, tu as toujours été un soutien moral pour moi, remplissant mes moments de confiance et partageant avec moi les plus beaux instants. Merci de toujours être là.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement **Mme Medjdoub H**, mon enseignante, pour sa contribution à ma formation. Je n'oublie pas non plus les autres contributrices, **Mme Bouabdellah Z** et **Mme Benchouk A**, et je vous suis sincèrement reconnaissant pour votre aide.*

En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par chacun pour nous permettre d'arriver à cette phase de notre existence.

HAFSA...

Dédicace

*Je rends grâce à Dieu, le guide de la lumière après l'obscurité.
Je dédie ma réussite,*

À mon père,

« FETHI HOUCINE », mon premier héros et mon modèle. À mon soutien, mon pilier, tant matériel que moral. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir appris qu'avec de la détermination, rien n'est impossible. Ce diplôme est à toi, par toi et grâce à toi. Je t'aime papa

À ma mère,

« HOURIA FATIMA » Celui qui m'a appris les valeurs avant que je ne les apprenne, Au pont qui me mène au paradis, À la main invisible qui a enlevé les obstacles de mon chemin, Et à celle dont les prières portent mon nom jour et nuit, Je t'aime maman.

À mes sœurs,

« NOUR EL HOUDA » & « BASMA » Celles que Dieu m'a gracieusement offertes, Source de ma force et rempart solide de mon cœur. Merci d'avoir toujours été mon soutien.

À mes amies,

« ATTAR RANIA » « AHLEM » « MERIEM » Celles qui, lorsque la vie se faisait dure, élargissaient mon chemin par leurs pas, Et quand je tombais, étaient les premières à me relever par leurs paroles, Celles qui m'ont accompagné de tout cœur bien avant le chemin.

À tout ma famille.....

Toute personne qui m'a aidé.....

A vous chers lecteur ...

Aujourd'hui, j'ai tourné une page de fatigue et inscrit dans l'histoire une fierté inoubliable.

Fatima zohra...

Résumé :

Les dérivés d'hydrazones sont des composés organiques formés par la réaction d'une hydrazine avec une cétone ou un aldéhyde, impliquant l'élimination d'une molécule d'eau. Ils présentent un intérêt significatif dans divers domaines, notamment en pharmacologie, en chimie analytique et en science des matériaux, en raison de leurs propriétés et de leur réactivité spécifiques. La présente étude consiste à évaluer la toxicité aiguë (hépatique, rénale, lipidique et hématologique) de la molécule d'hydrazone. Ainsi, nous avons administré des doses uniques (300mg/kg, 625mg/kg, 1250mg/kg, 2500mg/kg et 5000mg/kg) à des rats wistar femelles. Le dosage des paramètres biochimiques et FNS ainsi que les coupes histologiques ont été réalisés. Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité ni changement de comportement et de poids n'a été observé chez tous les rats pendant l'expérimentation. Nos résultats montrent que la molécule en question a causée l'altération de la fonction hépatique par une inflammation à partir de la dose 1250mg/kg; et la fonction rénale par une nécrose à partir de 625mg/kg. En ce qui concerne les paramètres hématologiques FNS, aucune différence significative n'a été rapportée. Il apparaît que cette molécule n'a pas un effet hématotoxique.

Mots clés : Dérivé d'hydrazone, néphro-toxique, hépato-toxique, hémato-toxique, toxicité aiguë

ملخص :

مشتقات الهيدرازون هي مركبات عضوية تتكون عن طريق تفاعل الهيدرازين مع الكيتون أو الألدهيد الذي يتضمن التخلص من جزيء من الماء. وهي ذات أهمية كبيرة في مختلف المجالات، بما في ذلك علم الأدوية و الكيمياء التحليلية وعلوم المواد، نظرًا لخصائصها الخاصة و تفاعليتها. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم السمية الحادة (الكبدية والكلى و الدهنية والدموية) لجزيء الهيدرازون. تم إعطاء جرعات مفردة (300 مجم/كجم، 625 مجم/كجم، 1250 مجم/كجم، 2500 مجم/كجم و 5000 مجم/كجم) للإناث الفئران الويستارية. تم تحديد البارامترات الكيميائية الحيوية و الكيميائية الغذائية و الأجزاء النسيجية. لم تلاحظ أي حالات نفوق أو علامات سريرية للسمية أو تغيرات في السلوك أو الوزن في أي من الفئران أثناء التجربة. أظهرت نتائج أن الجزيء المعني غير وظائف الكبد عن طريق التسبب في حدوث التهاب من جرعة 1250 مجم/كجم، و غير وظائف الكلى عن طريق التسبب في حدوث نخر من جرعة 625 مجم/كجم. لم يتم الإبلاغ عن أي اختلاف كبير في بارامترات الدم في الجسم مما يشير إلى أن هذا المركب ليس له تأثير سام للدم.

الكلمات المفتاحية : مشتق الهيدرازون ،سمية كلوية ،سمية كبدية ،سمية دموية،سمية حادة.

Abstract:

Hydrazone derivatives are organic compounds formed by the reaction of a hydrazine with a ketone or aldehyde, involving the elimination of a water molecule. They are of significant interest in various fields, including pharmacology, analytical chemistry and materials science, due to their specific properties and reactivity. In the present study, we evaluated the acute toxicity (hepatic, renal, lipid and hematological) of the hydrazone molecule. Single doses (300mg/kg, 625mg/kg, 1250mg/kg, 2500mg/kg and 5000mg/kg) were administered to female wistar rats. Biochemical and FNS parameters were measured, and histological sections were taken. No mortality, clinical signs of toxicity or changes in behavior or weight were observed in any of the rats during the experiment. Our results show that the molecule in question altered liver function through inflammation at doses of 1250mg/kg and above, and renal function through necrosis at 625mg/kg and above. With regard to FNS haematological parameters, no significant differences were reported, suggesting that this molecule does not have a haematotoxic effect.

Key words: Hydrazone derivative, nephrotoxic, hepatotoxic, hematoxic, acute toxicity.

Table des matières :

REMERCIEMENTS	ii
Dédicace	iii
Résumé :.....	v
Table des matières :	vi
Liste des figures :.....	ix
Liste des tableaux :	x
Liste des abréviations :.....	xi
<i>Introduction générale</i>	Error! Bookmark not defined.
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	Error! Bookmark not defined.
Chapitre 01:Aperçu des hydrazones	5
1. Présentation des hydrazones :	6
2. Préparation et leurs synthèses :	7
2.1. Méthode de reflux:	7
2.2. Synthèse catalytique:	7
2.3. Synthèse en plusieurs étapes:	7
2.4. Solvants eutectiques profonds (DESS) :	8
2.5. Carbonylation catalysée par le palladium :	9
2.6. Réactions mécano-chimiques et à l'état solide :	9
3. Stabilité :	9
3.1. Stabilité métabolique :	9
3.2. Stabilité structurelle :	10
3.3. Stabilité hydrolytique :	10
4. Utilisations :	10
4.1. Applications pharmaceutiques :	10
4.1.A. Synthèse de composés bioactifs :	10
4.1.B. Agents antimicrobiens et anticancéreux :	10
4.2. Applications agricoles :	11
4.3. Science des matériaux :	11
4.4. Transformations électrosynthétiques :	11
5. Source naturelle :	11
5.1. Synthèse à partir d'huiles naturelles :	11
5.2. Dérivation à partir d'aldéhydes naturels :	12
5.3. Synthèse respectueuse de l'environnement :	12

Chapitre 02:L'effet toxique	14
1. Introduction à la toxicologie :	15
2. Idée sur la toxicité :	15
3. Type :	15
3.1. Toxicité aiguë :	15
3.1.A. Définition :	15
3.1.B. Evaluation :	16
3.2. Toxicité subaiguë :	17
3.3. Toxicité subchronique :	17
3.4. Toxicité chronique :	17
4. Dose-effet /dose-réponse :	17
4.1. Relation dose-effet :	18
4.2. Relation dose-réponse :	18
5. Se métamorphoser en un poison dans l'organisme :	18
5.1. Toxico-cinétique :	18
5.1.A. Absorption :	18
5.1.B. Distribution :	18
5.1.C. Métabolisation :	18
5.1.D. Elimination :	19
5.2. Toxico-dynamique :	19
6. Organes cibles :	19
ETUDE EXPERIMENTALE	Error! Bookmark not defined.
Matériels et méthodes	22
1. Matériaux :	23
1.1. Matériel chimique :	23
1.2. Matériel animal :	23
1.3. Appareils et instruments :	24
2. Méthodes :	24
2.1. Préparation des solutions pour le gavage gastrique :	24
2.2. Dissection de l'animal :	24
2.3. Dosages :	25
2.3.A. Paramètres biochimiques :	25
2.3.B. Paramètres hématologique :	27
2.3.C. Les coupes histologiques :	28

2.4. Analyse statistique :	28
Résultats et discussion	29
1. Résultats :	30
1.1. Evaluation de la toxicité aigue :	30
1.2. Evolution pondéral :	31
1.3. Etudes des paramètres hématologiques:	31
1.4. Etudes des paramètres biochimiques :	38
1.5. Etude histologique :	42
2. Discussion :	44
<i>Conclusion générale</i>	Error! Bookmark not defined.
Références bibliographiques :	50

Liste des figures :

Figure 1.1 Structure de base des hydrazones (Kieczkowski et al., 1995)	6
Figure 1.2 Synthèse des bases de Schiff (a) PhCOCl, MeOH (b) MeOH sec, H ₂ SO ₄ conc., reflux (c) MeOH, hydrate d'hydrazine 80 %, reflux (d) MeOH, R ₁ CHO, reflux (Abid et al., 2017).	7
Figure 1.3 Exemple de synthèse d'hydrazone sans solvant (Hajipour et al., 1999).	7
Figure 1.4 Exemple de synthèse d'hydrazone sous micro-ondes (Krishnakumar & Swaminathan, 2011)	8
Figure 1.5 Structures de toutes les hydrazones synthétisées dans différents DES. La partie permanente de la molécule est marquée en noir (1, 6, 10 et double liaison pour les autres composés). La partie de la molécule qui change est colorée en prune (1-5), vert (6-9) et bleu (10-14) (Bušić et al., 2023).	8
Figure 1.6 Le criblage de chargement du catalyseur Pd (Liang et al., 2024).	9
Figure 1.7 Hydrazones 1a–4a et 1b–4b. La sphère bleue présente un atome N dans le cas de l'hydrazide d'acide isonicotinique ou nicotinique, ou un groupe NH ₂ dans le cas de l'hydrazide d'acide 2- ou 4-aminobenzoïque. La sphère rouge présente un groupe OH (Pisk et al., 2020).	9
Figure 1.8 Présentation d'huile (ricin, colza, soja) (Shu et al., 2023).	12
Figure 1.9 Schéma d'hybridation moléculaire utilisant la conception structurelle de HDZ-3 et HDZ-5 (Souza et al., 2020).	12
Figure 1.10 Synthèse des aryl-hydrazones (Chavan et al., 2016).	13
 Figure 2.1 Détermination de la dose létale 50 (Nichane & Saber, 2023).	16
 Figure 3.1 La molécule de dérivé d'hydrazone (benzil) (photo originale)	23
Figure 3.2 Les rats wistar de laboratoire (photo originale)	24
Figure 3.3 Rat sacrifiée (photo originale) Figure 3.9 Prélèvements et organes (photo originale)	25
Figure 3.4 Les kits utilisé (photo originale)	27
 Figure 4.1 Evolution du poids des rates par moyenne en gram durant la période d'étude.....	31
Figure 4.2 Evaluation de taux des hématocrites des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	32
Figure 4.3 Evaluation de taux des hémoglobines des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	32
Figure 4.4 Evaluation de taux des plaquettes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	33
Figure 4.5 Evaluation de taux des VGM des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	33
Figure 4.6 Evaluation de taux des MCH des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	34
Figure 4.7 Evaluation de taux des MCHC des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	34
Figure 4.8 Evaluation de taux des globules blancs des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	35
Figure 4.9 Evaluation de taux des neutrophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	35

Figure 4.10 Evaluation de taux des lymphocytes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	36
Figure 4.11 Evaluation de taux des monocytes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	36
Figure 4.12 Evaluation de taux des basophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	37
Figure 4.13 Evaluation de taux des éosinophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	37
Figure 4.14 Dosage d'Urée plasmatique des différents lots traités et témoin	38
Figure 4.15 Dosage de La créatinine plasmatique des différents lots traités et témoin	38
Figure 4.16 Dosage de La glycémie plasmatique des différents lots traités et témoin	39
Figure 4.17 Les résultats en moyenne du dosage sur différents lots traités et témoins de la fonction hépatique ASAT a des doses variables	39
Figure 4.18 Les résultats en moyenne du dosage sur différents lots traités et témoins de la fonction hépatique ALAT a des doses variables	40
Figure 4.19 Dosage de L'acide urique plasmatique des différents lots traités et témoin	40
Figure 4.20 Dosage cholestérol des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	41
Figure 4.21 Dosage TG des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe.....	41
Figure 4.22 Coupes histologiques des tissus adipeux chez les lots étudiés.....	42
Figure 4.23 Coupes histologiques du foie chez les lots étudiés.....	43
Figure 4.24 Coupes histologiques des reins chez les lots étudiés	43

Liste des tableaux :

Tableau 4.1 Les catégories de la toxicité par voie orale	16
Tableau 4.2 Mortalité après une dose unique de la molécule.....	30
Tableau 4.3 Évaluation des comportements et symptômes des rates lors de l'étude de la toxicité aigüe	30

Liste des abréviations :

AKI: Acute kidney injury.
ALAT: Alanine Aminotransférase.
ANOVA: Analyse of variance.
ASAT: Aspartate Aminotransférase.
CHU: Centre hospitalier universitaire.
CL50: Concentration létale 50.
COF: Covalent organic frameworks.
DESS: Deep Eutectic Solvents.
DL50: Dose létale 50.
DMM: Dose minimale mortelle.
EDTA: Acide éthylènediaminetétraacétique.
FNS: Numération Formule Sanguine.
HOMO/LUMO: Highest occupied molecular orbital/Lowest unoccupied molecular orbital.
IRA: Insuffisance rénale aiguë.
LC-MS/MS: Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
MCH: Hémoglobine Corpusculaire Moyenne.
MCHC: concentration moyenne d'hémoglobine corporelle.
OCDE: Organisation de coopération et de développement économiques.
PFAS: Substances per- et polyfluoroalkylées.
TNF: Tumornecrosis factor.
VGM: Volume globulaire moyen.

Introduction générale

La biochimie, souvent appelée chimie biologique, est un domaine vital qui explore les processus chimiques au sein des organismes vivants, englobant des domaines tels que la biologie structurale, l'enzymologie et le métabolisme **(El-Khateeb, 2020)**. Dans l'ensemble, la nature interdisciplinaire de la biochimie facilite des contributions importantes à la médecine, à la nutrition et à l'agriculture, améliorant ainsi notre compréhension de la santé et des maladies **(El-Khateeb, 2020) (Ahsan, 2022)**.

La biochimie synthétique et les molécules synthétiques représentent une intersection transformatrice de la biologie et de la chimie, permettant la production de produits chimiques et pharmaceutiques d'origine biologique par le biais de systèmes biologiques modifiés. L'évolution historique de la chimie organique de synthèse influence les pratiques actuelles de biologie synthétique, soulignant l'importance de concevoir de nouveaux systèmes biologiques pour synthétiser des molécules jusque-là inexistantes **(Yeh & Lim, 2007)**. De plus, la biologie synthétique utilise des outils avancés pour l'ingénierie métabolique, facilitant la production de biomolécules complexes et de composés bioactifs à partir de substrats peu onéreux **(Jain & Shalini, 2015)**. De plus, l'étude de la reconnaissance moléculaire par le biais de systèmes synthétiques permet de mieux comprendre les interactions biochimiques, ce qui est crucial pour le développement de médicaments et d'autres applications **(Hamilton, 1991)**.

Les dérivés de l'hydrazone constituent une classe importante de composés connus pour leurs diverses propriétés pharmacologiques et leurs applications en chimie médicinale. Ils sont synthétisés par la réaction de l'hydrazine avec des composés contenant du carbonyle, ce qui donne divers dérivés qui présentent des activités antibactériennes, anticancéreuses et antioxydantes **(Ibraheem et al., 2024) (Shah et al., 2022) (Świątek et al., 2019)**. Par exemple, de nouveaux dérivés de l'hydrazone ont montré des effets antibactériens prometteurs contre des agents pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, certains composés présentant une cytotoxicité significative contre les cellules cancéreuses **(Shah et al., 2022) (Świątek et al., 2019)**. De plus, les dérivés de l'hydrazone sont utilisés en chimie analytique pour détecter les ions métalliques et les molécules organiques, et ils servent de précurseurs pour la synthèse de matériaux avancés tels que des diodes électroluminescentes et des nanoparticules **(Jabeen, 2022) (Amadi et al., 2023)**. La polyvalence structurale des hydrazones, y compris la présence de liaisons azométhines, accroît leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques, ce qui les rend utiles pour la recherche pharmaceutique en cours **(Ibraheem et al., 2024) (Amadi et al., 2023)**.

Bien que les dérivés de l'hydrazone présentent de nombreux avantages, des défis tels que la toxicité potentielle et la nécessité de poursuivre les études in vivo restent essentiels pour leur développement en tant qu'agents thérapeutiques.

Avec ce contexte et les études que nous avons menées, nous avons cherché à répondre à cette problématique : « Peut-on considérer les dérivés des hydrazones comme étant un produit toxique ou pas ? Si oui, quelle est sa DL50 ? Et quel est l'effet de ces dérivés sur notre sang et l'activité rénale et hépatique ? »

Pour répondre à ces interrogations; nous avons réalisé une étude de toxicité aiguë (14 jours) de la molécule d'hydrazone (Benzil) sur des rats femelles de souche Albinos wistar. Nous avons évalué des paramètres biochimiques, des paramètres hématologiques (FNS) et des coupes histologiques.

Ce travail comporte cinq chapitres :

- ❖ Aperçu des hydrazones.
- ❖ L'effet toxique.
- ❖ Matériels et méthodes.
- ❖ Résultats et discussion.
- ❖ Conclusion générale.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01:

Aperçu des hydrazones

1. Présentation des hydrazones :

Les hydrazones sont des composés organiques caractérisés par le groupe fonctionnel $R^1R^2C=NNH_2$, où R^1 et R^2 peuvent être différents substituant. Ils sont formés par condensation d'hydrazines avec des composés carbonylés, tels que des aldéhydes ou des cétones. Les hydrazones se distinguent par leur polyvalence en matière de synthèse organique et leur présence dans de nombreux composés bioactifs, qui ont suscité un vif intérêt en chimie médicinale (Mali et al., 2024) (Agrawal et al., 2022).

De plus, les hydrazones font partie intégrante de la synthèse des structures organiques covalentes (COF), qui possèdent des caractéristiques structurales et des applications uniques en catalyse et en détection chimique (Zhuang et al., 2024).

De plus, des hydrazones spécifiques dérivées d'aldéhydes naturels ont démontré des effets cytotoxiques prometteurs contre diverses lignées cellulaires cancéreuses, avec des profils pharmacocinétiques favorables indiquant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques (Araújo et al., 2021).

Des avancées récentes ont mis en évidence leur utilité dans les transformations électrosynthétiques, permettant la génération de molécules organiques complexes dans des conditions douces (Claraz, 2024).

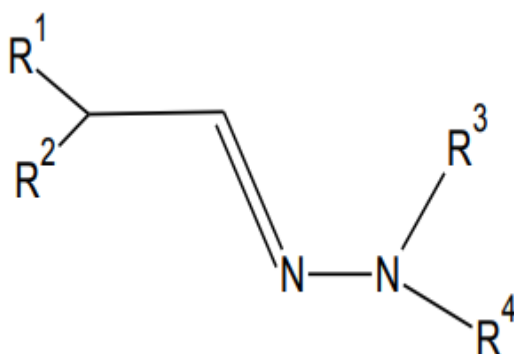


Figure 1.1 Structure de base des hydrazones (Kieczkowski et al., 1995)

Bien que les hydrazones soient principalement reconnues pour leurs propriétés pharmacologiques bénéfiques, il est essentiel de prendre en compte leur toxicité potentielle et leur impact environnemental, en particulier dans les applications agricoles où elles peuvent affecter des organismes non cibles (Xinghai et al., 2016).

2. Préparation et leurs synthèses :

2.1.Méthode de reflux:

Les hydrazones peuvent être synthétisées en faisant réagir des acides aminés avec des aldéhydes dans des solvants tels que le méthanol ou l'éthanol, ce qui permet d'obtenir des composés aux structures confirmées par des techniques spectroscopiques (Abid et al., 2017).

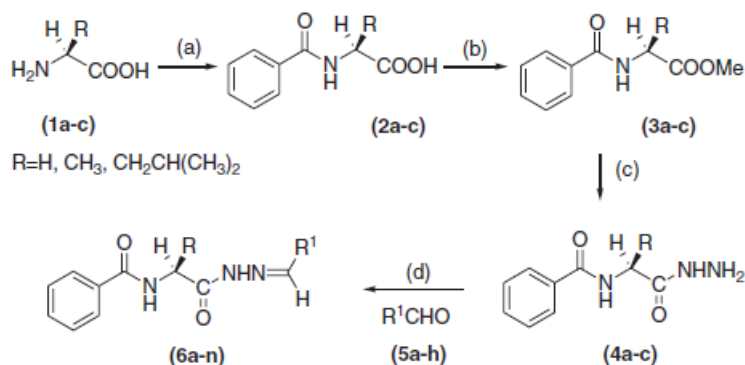


Figure 1.2 Synthèse des bases de Schiff (a) PhCOCl, MeOH (b) MeOH sec, H₂SO₄ conc., reflux (c) MeOH, hydrate d'hydrazine 80 %, reflux (d) MeOH, R¹CHO, reflux (Abid et al., 2017).

2.2.Synthèse catalytique:

De nouvelles hydrazones ont été synthétisées à l'aide de catalyseurs biodégradables, améliorant ainsi l'efficacité et la durabilité environnementale du procédé (Mali & Pandey, 2022).

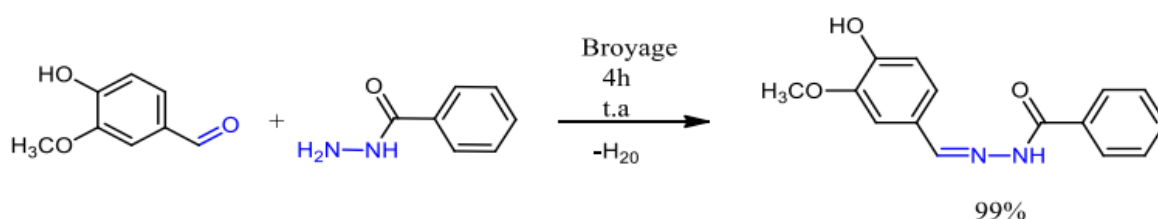


Figure 1.3 Exemple de synthèse d'hydrazone sans solvant (Hajipour et al., 1999)

2.3.Synthèse en plusieurs étapes:

les hydrazones complexes, telles que celles contenant des structures de benzopyrazine, sont préparées par une série de réactions impliquant de l'hydrazine et divers aldéhydes, ce qui donne des rendements élevés (Xinghai et al., 2016).

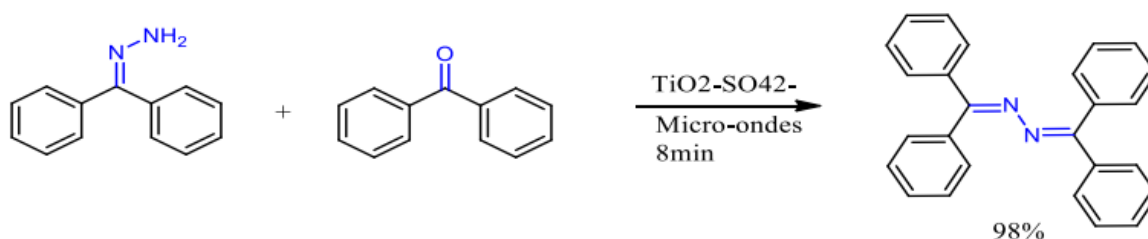


Figure 1.4 Exemple de synthèse d'hydrazone sous micro-ondes (Krishnakumar&Swaminathan, 2011)

Les hydrazones peuvent être synthétisées par diverses méthodes innovantes, chacune offrant des avantages distincts en termes d'efficacité et de rendement :

2.4.Solvants eutectiques profonds (DESS) :

Une combinaison d'ultrasons et de DESS améliore significativement les rendements de réaction et réduit les temps de réaction, atteignant jusqu'à 98 % de rendement pour certaines hydrazones(Bušić et al., 2023).

Les DESS sont biodégradables, non toxiques et recyclables, ce qui en fait des options écologiques pour la synthèse de l'hydrazone.

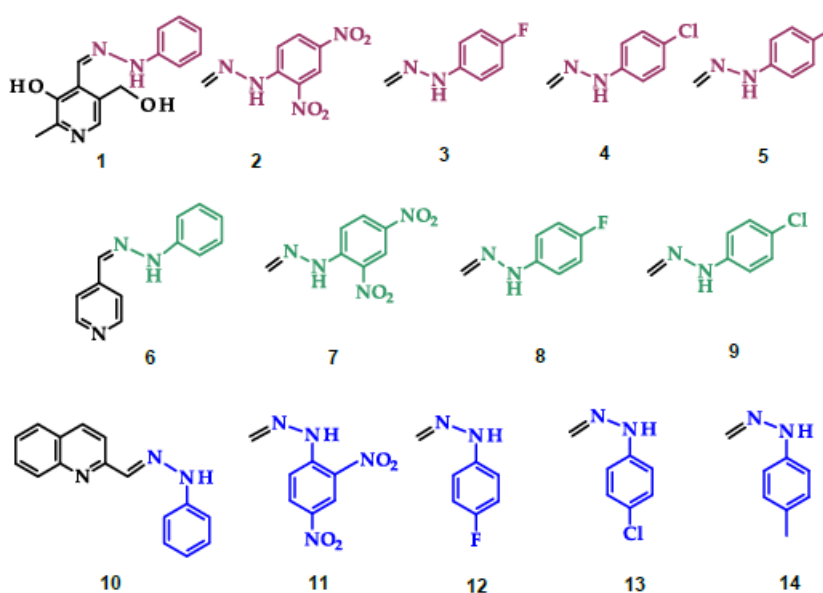


Figure 1.5 Structures de toutes les hydrazones synthétisées dans différents DES. La partie permanente de la molécule est marquée en noir (1, 6, 10 et double liaison pour les autres composés). La partie de la molécule qui change est colorée en prune (1-5), vert (6-9) et bleu (10-14) (Bušić et al., 2023).

2.5. Carbonylation catalysée par le palladium :

Une nouvelle méthode catalysée au palladium permet la synthèse en un seul pot d'acylhydrazones à partir d'halogénures, d'aldéhydes et d'hydrazines (Liang et al., 2024).

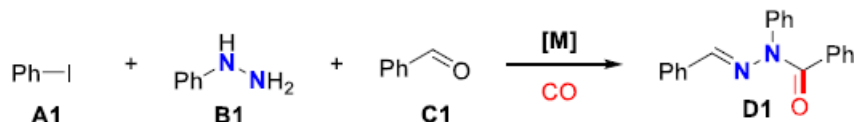


Figure 1.6 Le criblage de chargement du catalyseur Pd(Liang et al., 2024).

2.6. Réactions mécano-chimiques et à l'état solide :

La mécanosynthèse et les réactions de fusion à l'état solide fournissent des voies alternatives pour la préparation de l'hydrazone, particulièrement efficaces pour des substrats spécifiques (Pisk et al., 2020).

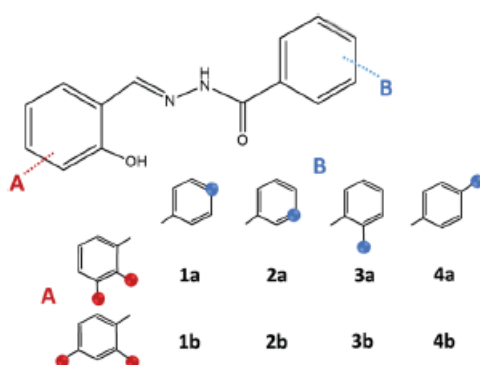


Figure 1.7 Hydrazones 1a–4a et 1b–4b. La sphère bleue présente un atome N dans le cas de l'hydrazide d'acide isonicotinique ou nicotinique, ou un groupe NH₂ dans le cas de l'hydrazide d'acide 2- ou 4-aminobenzoïque. La sphère rouge présente un groupe OH (Pisk et al., 2020).

3. Stabilité :

La stabilité des hydrazones est influencée par divers facteurs, notamment leur structure chimique, les conditions environnementales et la présence de substituants :

3.1. Stabilité métabolique :

Les dérivés de l'hydrazone, tels que le N'-[(4-chlorophényl) méthylidène] -4-[(4-méthylphényl) sulfonyloxy] benzohydrazide, présentent une stabilité métabolique élevée in vitro, en particulier en l'absence de cofacteurs (Sellitepe et al., 2024).

Les évaluations de stabilité effectuées par LC-MS/MS sur des microsomes de rat révèlent que le composé conserve son intégrité au fil du temps, ce qui indique son potentiel en tant que candidat médicament.

3.2.Stabilité structurelle :

Des études théoriques sur les composés benzimidazole-hydrazide-hydrazone montrent que des conformères spécifiques, en particulier le conformère Esp, présentent une plus grande stabilité en raison des caractéristiques favorables de l'énergie libre de Gibbs et du moment dipolaire (Assoma et al., 2024).

De même, les dérivés du benzylidènehydrazide de l'acide nicotinique sont stabilisés par des effets électroniques, les isomères les plus stables présentant des écarts HOMO/LUMO (KICHOU et al., 2023) plus importants.

3.3.Stabilité hydrolytique :

Les hydrazones cétoniques aromatiques sont généralement stables dans des conditions hydrolytiques, tandis que les hydrazones aldéhydiques sont plus sensibles à l'hydrolyse, en particulier dans les environnements acides (Дерунин et al., 2023).

Cette distinction est cruciale pour les applications impliquant des hydrazones dans divers procédés chimiques.

4. Utilisations :

Les hydrazones sont des composés polyvalents ayant un large éventail d'applications dans divers domaines :

4.1.Applications pharmaceutiques :

4.1.A. Synthèse de composés bioactifs : Les hydrazones jouent un rôle crucial dans la synthèse des dérivés du 1,3,4-oxadiazole, qui jouent un rôle important dans la découverte et le développement de médicaments (Tripathi et al., 2024).

4.1.B. Agents antimicrobiens et anticancéreux : Les hydrazones et leurs complexes métalliques présentent des activités antimicrobiennes et antiprolifératives remarquables, ce qui les rend utiles en chimie médicinale (Czyżewska et al., 2024).

Des dérivés spécifiques de l'hydrazone ont montré des propriétés antivirales comparables à celles des médicaments établis, ce qui indique leur potentiel dans le traitement des infections virales (Nurkenov et al., 2024).

De plus, les hydrazones jouent un rôle déterminant dans la synthèse de dérivés bioactifs de l'azétidin-2-one, qui possèdent divers effets thérapeutiques, notamment des activités anti-inflammatoires et antioxydantes(**Popiolek, 2023**).

4.2.Applications agricoles :

Les hydrazides et leurs dérivés, y compris les structures d'hydrazone, sont utilisés comme fongicides, ciblant divers agents pathogènes par le biais de mécanismes tels que l'inhibition de la succinate déshydrogénase. La relation structure-activité des dérivés de l'hydrazide a été explorée pour développer de nouveaux fongicides, soulignant leur importance en chimie agricole (**Hua, 2023**).

4.3.Science des matériaux :

Cadres organiques covalents (COF) : Les COF liés à l'hydrazone sont reconnus pour leur flexibilité structurelle et leur stabilité, et trouvent des applications dans les domaines de l'adsorption, de la détection chimique et de la catalyse(**Zhuang et al., 2024**).

4.4.Transformations électrosynthétiques :

Synthèse organique : Les hydrazones peuvent subir des transformations oxydatives électrosynthétiques, permettant la construction de diverses molécules organiques dans des conditions douces (**Claraz, 2024**).

Bien que les hydrazones soient principalement reconnues pour leur utilité synthétique et leurs activités biologiques, leur potentiel dans des domaines émergents tels que le stockage de l'énergie et les applications environnementales est également exploré, ce qui laisse entrevoir un champ plus large pour les recherches futures.

5. Source naturelle :

5.1.Synthèse à partir d'huiles naturelles :

Les hydrazones peuvent être synthétisées à partir d'huiles naturelles telles que le ricin, le colza et le soja, par le biais de réactions impliquant de l'hydrate d'hydrazine et du salicylaldéhyde. Ce procédé produit de la salicylaldéhydehydrazone (SAH), dont il a été démontré qu'elle réduisait de manière significative la viscosité et le point d'écoulement du pétrole brut, améliorant ainsi sa fluidité (**Shu et al., 2023**).



Figure 1.8 Présentation d'huile (ricin,colza,soja)(Shu et al., 2023).

5.2.Dérivation à partir d'aldéhydes naturels :

Plusieurs hydrazones ont été synthétisées à partir d'aldéhydes naturels, tels que le cinnamaldéhyde et la vanilline. Ces composés présentent des activités biologiques remarquables, notamment des propriétés antileishmaniennes et anticancéreuses, avec des dérivés spécifiques présentant des effets cytotoxiques prometteurs contre les lignées cellulaires cancéreuses (Souza et al., 2020).

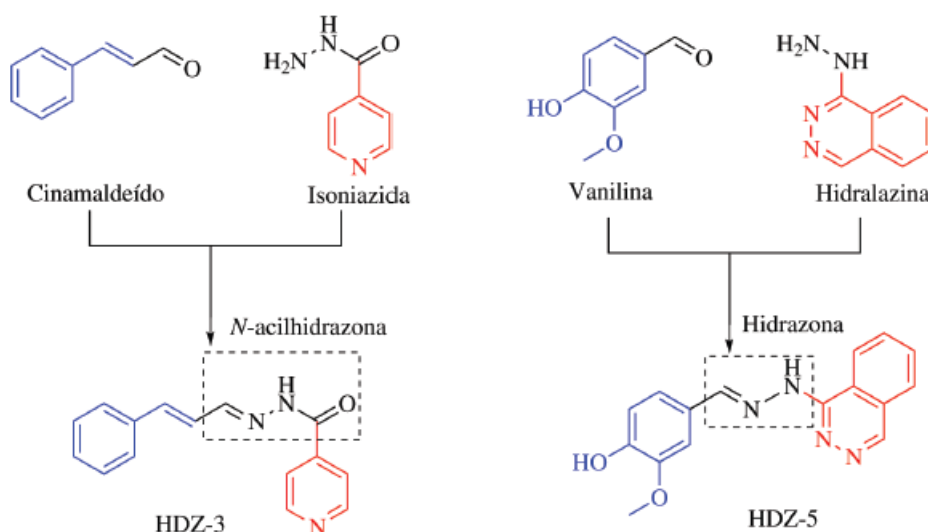


Figure 1.9 Schéma d'hybridation moléculaire utilisant la conception structurale de HDZ-3 et HDZ-5(Souza et al., 2020).

5.3.Synthèse respectueuse de l'environnement :

L'utilisation d'extraits naturels, tels que ceux des gousses d'Acacia concinna, sert de catalyseur à la synthèse des aryl-hydrazones. Cette méthode est sans danger pour l'environnement, fonctionne dans des conditions douces et produit des produits efficacement (Chavan et al., 2016).

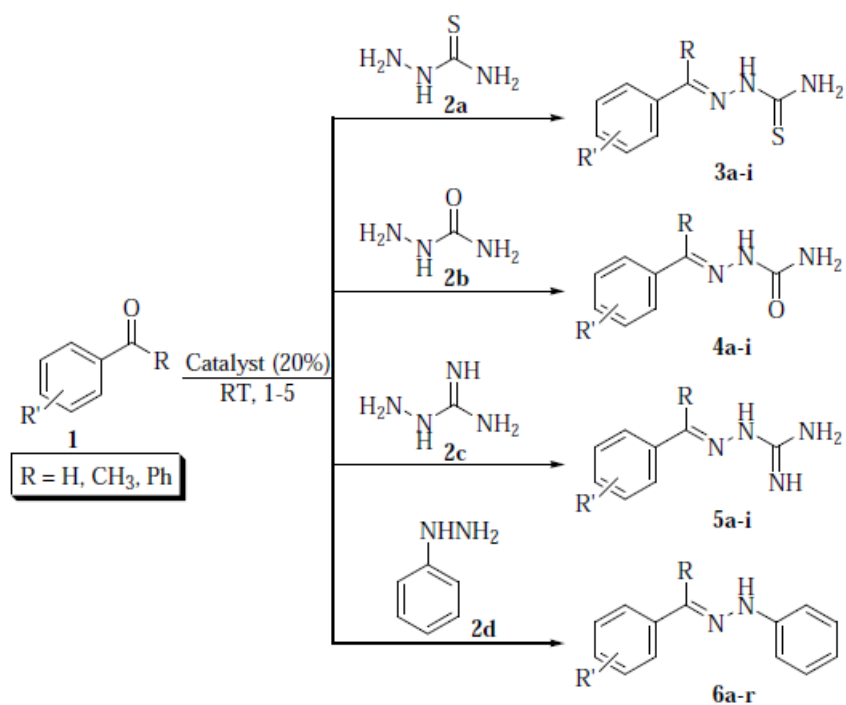


Figure 1.10 Synthèse des aryl-hydrazones(Chavan et al., 2016).

Chapitre 02:

L'effet toxique

1. Introduction à la toxicologie :

« Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose détermine ce qui n'est pas un poison » Paracelse (1493-1541)

La toxicologie est la science qui étudie les toxiques, leur nature, leurs propriétés physiques et chimiques, leurs effets nocifs sur l'organisme, des méthodes pour les rechercher, les identifier et des moyens pour traiter leurs effets nocifs (**Hassiba, 2019**).

Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine, notamment l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, milieu de travail et cosmétique (**Notion de la toxicologie**).

2. Idée sur la toxicité :

La toxicité d'une substance se réfère à sa capacité à provoquer des effets néfastes sur un organisme vivant. Cette toxicité dépend de plusieurs facteurs, tels que la dose, la fréquence, la durée d'exposition et le délai d'apparition des signes cliniques (**Bensakhria, 2018**).

3. Type :

L'étude de la toxicité s'applique à des domaines extrêmement diversifiés, En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les plantes, les animaux, les produits industriels, et une multitude d'autres substances. Toute substance destinée à être commercialisée que ce soit un médicament ou autre produit chimique doit être soumise à trois types de toxicité pour bien évaluer sa dangerosité (**Nichane&Saber, 2023**).

En fonction de la nature de substance, de la durée d'exposition et des effets sur les organismes vivants, on distingue une toxicité aiguë, une toxicité subaiguë et une toxicité à long terme (**Ouzani& Touati, 2015**).

3.1.Toxicité aiguë :

3.1.A. Définition : La toxicité aiguë se réfère à la capacité d'une substance de causer un préjudice biologique grave, voire mortel peu après une exposition unique. Cette exposition peut se faire par voie cutanée, orale ou respiratoire. C'est également, tout effet toxique lié à une ou plusieurs prises très rapprochées d'un élément chimique. Les effets toxiques aigus surviennent généralement immédiatement ou dans peu de temps (quelques jours) après l'exposition (**Nichane&Saber, 2023**).

L'étude de la toxicité aiguë permet de déterminer la dose létale 50 (DL50) ainsi que la dose Minimale Mortelle (DMM). La DMM correspond à la dose minimale

d'une substance capable de tuer un animal par perfusion continue. Cette mesure est utilisée pour évaluer la toxicité d'une substance et déterminer les doses à utiliser dans d'autres études, comme la détermination de la DL50.

La dose létale 50 correspond à une dose qui provoque la mort de 50% d'un lot d'animaux de laboratoire, plus la DL50 sera élevée, moins la substance sera toxique, c'est-à-dire moins la substance est toxique, plus grande est la quantité supportée par l'organisme (DL50 élevée). A l'inverse, une substance très toxique aura une DL50 faible (**Boulila&Iratni, 2021**).

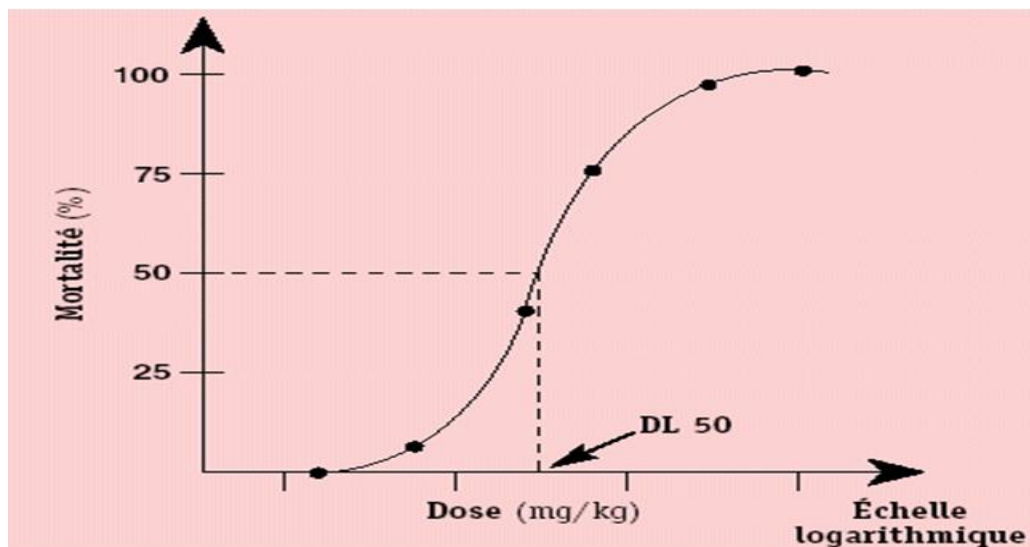


Figure 2.1 Détermination de la dose létale 50 (Nichane&Saber, 2023).

Selon la valeur de la DL50, les substances sont classées en différentes catégories :

Tableau 4.1 : Les catégories de la toxicité par voie orale (Amiard, J.-C. (s.d.).

catégorie	DLs a dose unique en $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
Extrêmement toxique	< 1
Hautement toxique	< 50
Modérément toxique	< 500
Légèrement toxique	< 5 000
Légèrement toxique	< 5 000
Relativement atoxique	> 15 000

3.1.B. Evaluation :

- Études expérimentales in vivo (systémique)
- Etudes expérimentales in vitro (Les tests de culture de cellules humaines)
- Études épidémiologiques (l'évolution des maladies ou les décès)
- Études in silico (basent sur la relation structure activité) (**Benhamou &Bouadjaib, 2020**).

3.2.Toxicité subaiguë :

La toxicité subaiguë résulte de l'absorption répétée d'un agent chimique étranger (xénobiotique), sur une période ne dépassant pas 90 jours, chez l'animal, à des doses relativement élevées mais insuffisantes pour provoquer des effets toxiques lors des administrations uniques **(Dermeche, 2023)**.

3.3.Toxicité subchronique :

La toxicité subchronique est l'exposition des animaux à la substance sous test pendant une période prolongée, généralement 28 ou 90 jours. L'exposition est fréquente et généralement du quotidien. Ces tests fournissent des informations sur les organes cibles touchés par le composé et les principaux effets toxiques **(Boulila&Iratni, 2021)**.

3.4.Toxicité chronique :

Une intoxication est dite chronique que lorsque ses manifestations apparaissent après une exposition soutenue ou répétée à long terme, sont faites sur des durées supérieures à 3 mois à l'agent responsable. Elle peut également résulter de l'accumulation progressive du toxique dans l'organisme jusqu'à ce que sa concentration atteigne une valeur seuil critique au niveau de l'organe cible **(Boulila&Iratni, 2021)**.

Les effets soit aigus ou chroniques peuvent être réversibles ou irréversibles, plus ou moins sévères. Il faut également distinguer la nature de l'exposition qui est déterminée par la durée de celle-ci, de la nature et de la gravité de l'effet. Ainsi, une exposition aiguë peut entraîner des effets chroniques **(Noisel et al., 2023)**.

4.Dose-effet /dose-réponse :

En toxicologie, l'établissement des relations dose-effet et dose-réponse est essentiel pour évaluer le risque lié à une substance.

Il s'agit d'une classification arbitraire des niveaux d'exposition (Extrêmement toxique, Très toxique , Toxique , Nocif , Peu toxique) à l'origine d'effets toxiques qui permet de répertorier les produits exerçant un Effet Immédiat. La classification de la toxicité permet de classer les produits chimiques dans des catégories générales selon leur effet nocif.

Elle sert également à émettre des avertissements administratifs et à informer **(Benhamou &Bouadjaib, 2020)**.

La classification de la toxicité repose sur un arbitraire des doses en fonction de leur dangerosité immédiate, généralement basée sur des seuils de dose (DL50/CL50) ou des niveaux d'exposition entraînant des effets nocifs.

4.1.Relation dose-effet :

Il s'agit de la relation entre la quantité administrée et l'effet observé au niveau individuel. L'augmentation de la dose pourrait intensifier ou aggraver un effet. On peut établir une courbe dose-effet pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, tels que la mort ou l'apparition d'un cancer, n'ont pas une nature progressive ; ils sont de type « tout ou rien ».

4.2.Relation dose-réponse :

Elle désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus manifestant un effet particulier. À mesure que la dose s'accroît, un nombre accru d'individus est touché au sein de la population exposée.

5. Se métamorphoser en un poison dans l'organisme :

5.1.Toxico-cinétique :

La toxico-cinétique de tout xénobiotique recouvre plusieurs phases distinctes : l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion. Les principaux organes cibles dans la toxicocinétique sont l'intestin grêle (pour l'absorption, métabolisme et sécrétion), le foie (métabolisme et excrétion biliaire) et les reins (métabolisme et excrétion).

5.1.A. Absorption : Le terme absorption définit le passage du médicament du site d'administration jusqu'à la circulation générale. Par exemple, la phase d'absorption d'un Xéno-biotique administré par voie orale correspond au passage à travers la barrière intestinale et au transit hépatique par la veine porte avant diffusion dans la circulation générale (**Rechak&Hamdi, 2011**).

5.1.B. Distribution : La distribution est le déplacement d'un toxique dans l'organisme et sa répartition dans les différents tissus, dispersion parmi les différents tissus, y compris les organes cibles. L'affinité d'un Xénobiotique pour divers tissus est déterminée par ses propriétés physico-chimiques, mais d'autres facteurs (liaison protéique, flux sanguin tissulaire...) peuvent également affecter cette distribution (**Rechak&Hamdi, 2011**).

5.1.C. Métabolisation : Le métabolisme peut être divisé en trois phases : la phase I, qui implique des oxydations, des réductions ou une hydrolyse, et la phase II, qui implique une conjugaison. La majeure partie de la phase I est appelée cytochrome P450 (CYP 450), une hémoprotéine trouvée dans les hépatocytes. Ces enzymes sont responsables du métabolisme de nombreux xénobiotiques, y compris les

médicaments et les substances endogènes, et jouent un rôle crucial dans la protection du corps contre les menaces extérieures. Les enzymes de phase II, telles que les uridinediphosphateglucuronosyltransférases (UGT), les nacyltransférases (NAT), les glutathion S-transférases (GST) et les sulfotransférases (SULT), sont généralement cytosoliques et exprimées dans le foie et d'autres tissus périphériques. La troisième phase est le transport et l'excrétion des métabolites (**Rechak&Hamdi, 2011**).

5.1.D. Elimination : L'élimination ou excrétion de Xéno-biotique est principalement assurée par le foie et les reins. Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des xéno-biotiques hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le Xéno-biotique se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé. Au niveau rénal, la réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du Xéno-biotique (**Rechak&Hamdi, 2011**).

5.2.Toxico-dynamique :

L'analyse toxico-dynamique se rapporte aux phénomènes à l'origine de la production des effets néfastes exercés par les xéno-biotiques sur l'organisme.

Tous les effets toxiques proviennent de l'interaction entre une substance étrangère (xéno-biotique soit produit d'origine ou métabolite) et un composant de l'organisme (membrane biologique, ADN...). L'analyse toxico-dynamique s'intéresse spécifiquement à décrire et à comprendre la relation qui existe entre la dose d'un xéno-biotique et la réponse toxique. Elle vise également à expliquer les mécanismes d'action impliqués dans la production des effets toxiques observés sur différentes cibles biologiques. Nombreux facteurs (métabolisme, Age, sexe et habitude de vie, Bagage génétique...) peuvent influencer la toxicité des xéno-biotiques aux quels l'humain est exposé. Il est important de prendre en compte à chaque fois que cette modification de la toxicité est imputable à une modification de la toxicocinétique des composés à une altération de la réponse toxico-dynamique (**Houoria,2016**).

6. Organes cibles :

L'organe cible est l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition. Un même agent chimique pénétrant dans l'organisme peut atteindre des organes cibles différents selon la voie,

la dose, le sexe et l'espèce. Une interaction entre agents chimiques et d'autres facteurs, peut également influencer différents organes cibles **(Silbergeld, E. K)**.

La toxicité peut s'exprimer à divers niveaux biologiques. La lésion peut être évaluée à l'échelle de l'homme ou de l'animal, de l'organe, de la cellule ou de la molécule. Par système, il faut entendre les systèmes ou appareils immunitaire, respiratoire, cardio-vasculaire, rénal, endocrinien, digestif, musculo-squelettique, sanguin, reproducteur et nerveux central. Les principaux organes sont le foie, les reins, les poumons, le cerveau, la peau, les yeux, le cœur, les testicules et les ovaires. Au niveau cellulaire ou biochimique, les effets nocifs peuvent perturber le métabolisme protéique normal ou les récepteurs endocriniens, inhiber le métabolisme énergétique ou encore entraver ou favoriser l'induction enzymatique des substances étrangères **(Silbergeld, E. K)**.

ETUDE EXPERIMENTALE

Matériels et méthodes

1. Matériaux :

1.1. Matériel chimique :

Au cours de notre étude expérimentale, nous avons utilisé une molécule de synthèse des dérivés des hydrazones (Benzil) ; qui a été récupérée à partir de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique « Faculté de médecine ; université de Tlemcen »



Figure 3.1 La molécule de dérivé d'hydrazone (benzil) (photo originale)

1.2. Matériel animal :

Le modèle animal sélectionné pour cette étude in vivo est le rat blanc Albino Wistar ; a été menée sur 18 femelles ayant un poids vif entre 160g et 185g. L'élevage des animaux ainsi que les différents tests ont été réalisés au sein de l'animalerie du laboratoire de recherche de physiologie, physiopathologie et biochimie de l'alimentation de Tlemcen, à une température de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ et une photopériode naturelle dans des cages en plastique tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois renouvelable 2 fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique ; Elles ont accès libre à l'eau et à l'aliment.



Figure 3.2 Les rats wistar de laboratoire (photo originale)

Les rats sont divisés en lots (5 lots traités + un lot témoin), la molécule de dérivé d'hydrazone (benzil) a été gavée (dose unique); Cela pendant 14 jours. Durant ce temps, une observation régulière est imposée (comportement alimentaires, le pelage..) ainsi que la pesée (1/2 jours).

Lot 1 : trois témoins reçoivent uniquement l'aliment et l'eau.

Lot 2 : trois rats ont une dose de 300 mg/kg (6%)

Lot 3 : trois rats ont une dose de 625 mg/kg (12.5%)

Lot 4 : trois rats ont une dose de 1250 mg/kg (25%)

Lot 5 : trois rats ont une dose de 2500 mg/kg (50%)

Lot 6 : trois rats ont une dose de 5000 mg/kg (100%)

1.3.Appareils et instruments :

Voici quelques appareils et instruments que nous avons utilisés :

Balances de précision, Centrifugeuse, vortex, Matériel pour administration des substances (seringues, gavages oraux).....et Sans oublier Équipement de protection individuelle (EPI)

2.Méthodes :

2.1.Préparation des solutions pour le gavage gastrique :

Donc, il faut mettre la molécule pesée dans un eppendorfs, puis ajouter de solvant "Tween80 à 5%"; et on vortex jusqu'à la solubiliser.

2.2.Dissection de l'animal :

A la fin de l'expérience, les rates sont anesthésiées par inhalation de chloroforme dans une cloche en verre et après leurs sacrifices un prélèvement sanguin est effectué à partir de la veine orbitale à l'aide des tubes EDTA et héparinés ; et extraction du foie, des reins et de tissus adipeux pour la réalisation des dosages.

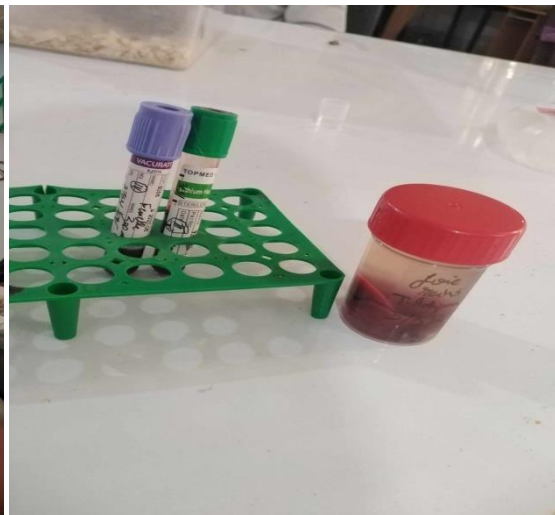


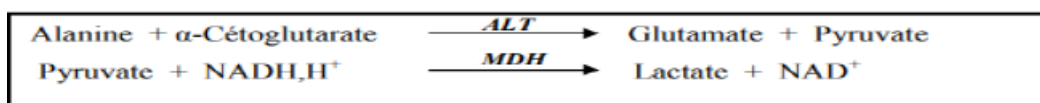
Figure 3.1 Rat sacrifiée (photo originale) Figure 3.2 Prélèvements et organes (photo originale)

2.3.Dosages :

2.3.A. Paramètres biochimiques :

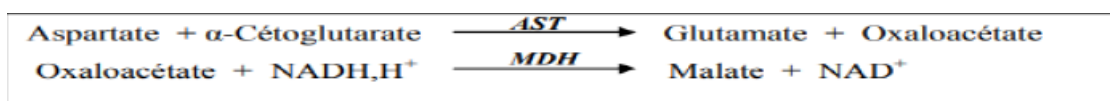
➤ L'alanine aminotransférase (ALAT) :

Appelée aussi le pyruvate de glutamate transaminase (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétooglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984).



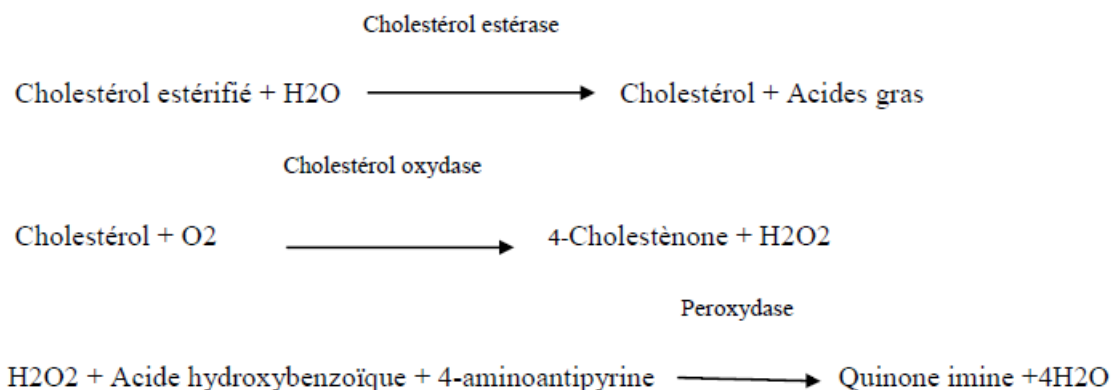
➤ L'aspartateaminotransférase (ASAT) :

Appelée aussi L'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétooglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984).



➤ Cholestérol :

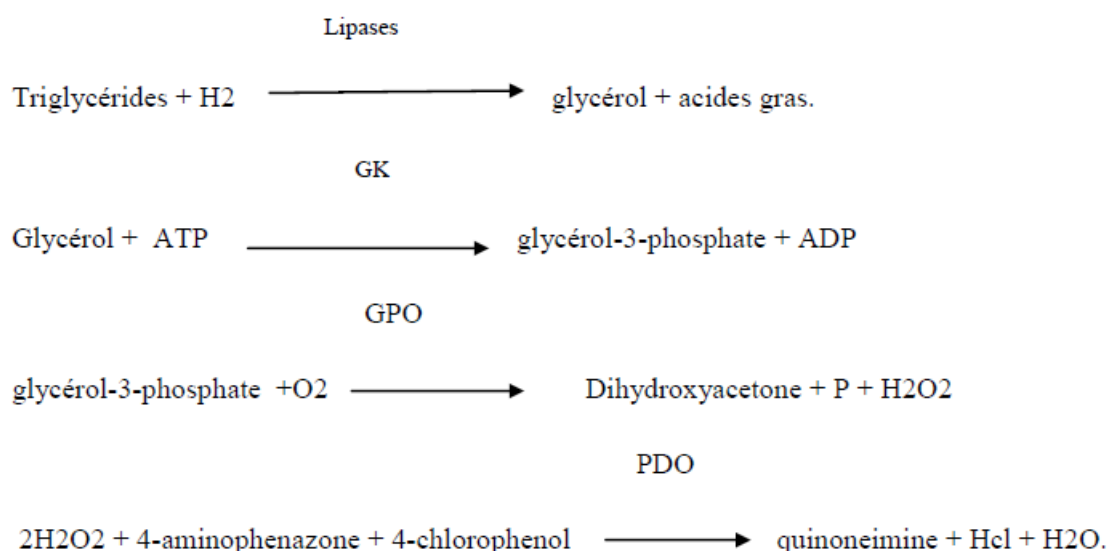
Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon (Naito, 1984).

➤ Triglycéride :

Les Triglycérides sont déterminés après une hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est un quinoneimine formé à partir de l'hydrogène – peroxyde, le 4-aminophenazone et le 4-chlorophenol sous l'influence catalytique de la peroxydase (Fossati, 1982) ; selon les quatre réactions suivantes :



➤ Créatinine :

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de prétraitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm (490-510). Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité, et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points.

➤ *Urée :*

L'échantillon de l'urée est hydrolysé de manière enzymatique dans l'ammoniac (NH_4) et le dioxyde de carbone (CO_2). Les ions ammoniacs réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite en présence du catalyseur nitroprussiate pour former un indophénol vert.

➤ *Glycémie :*

Le glucose présent dans l'échantillon forme un composé coloré suivant les réactions ci-dessous :

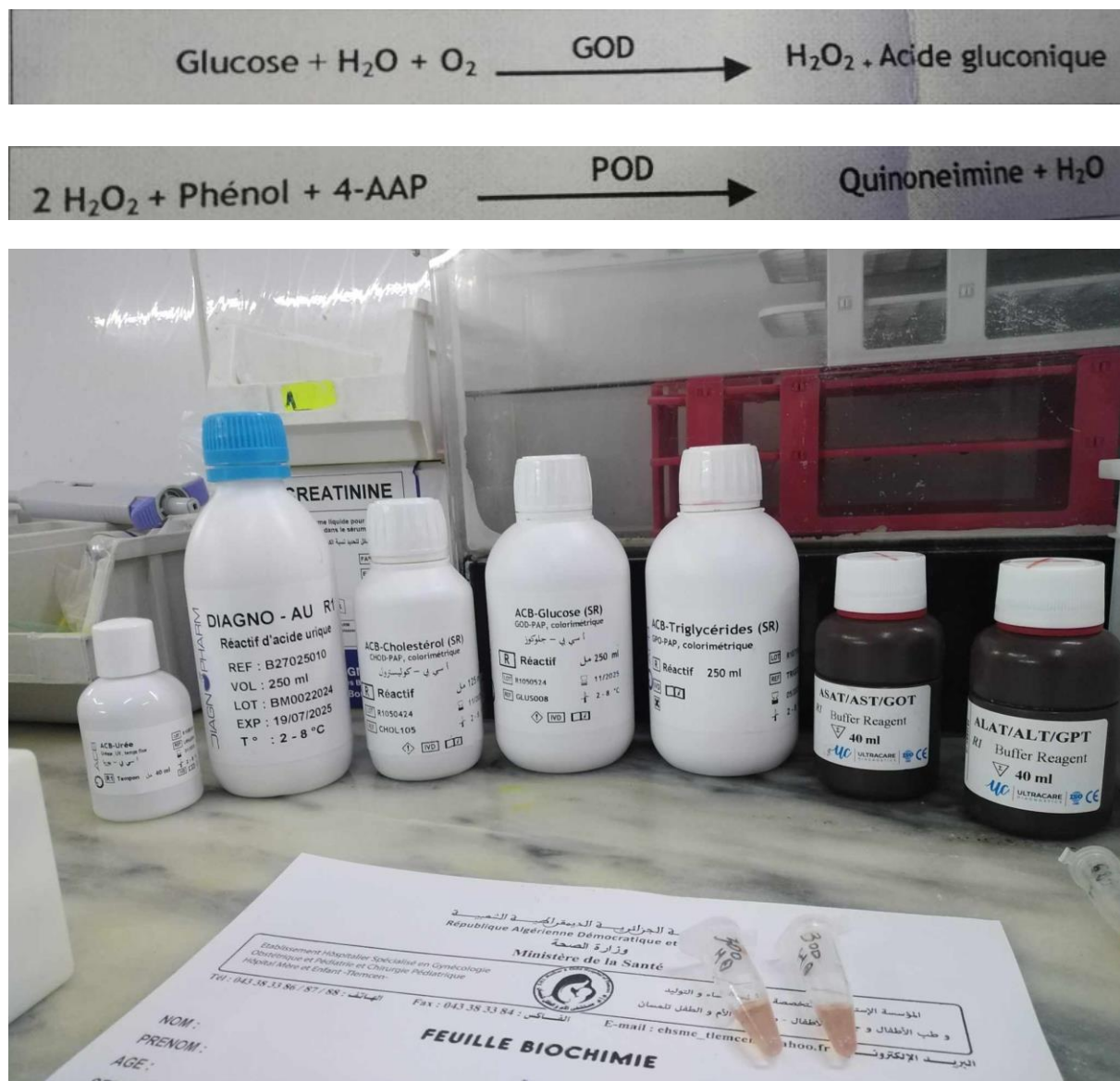


Figure 3.3 : Les kits utilisés (photo originale)

2.3.B. Paramètres hématologiques :

Lors de l'étude, les paramètres hématologiques ont été mesurés pour évaluer l'effet toxique potentiel de la molécule (Benzil) sur le système circulatoire des rats. La mesure de la formule

de numération sanguine (FNS) a été réalisée à l'aide d'un automate d'hématologie situé au Service d'hématologie du CHU de Tlemcen.

Ont été mesurés : globules blancs, globules rouges, hémoglobine, hématocrite, plaquettes, lymphocytes, basophiles, monocytes et éosinophiles. Ces mesures permettent d'évaluer d'éventuelles altérations de la composition sanguine et de la formule sanguine des rats traités.

2.3.C. Les coupes histologiques :

Le tissu hépatique, rénal et adipeux est minutieusement prélevé et conservé dans une solution de formol mélangé à de l'eau physiologique. Une portion aliquote des tissus est rapidement placée dans du formol pendant une durée de 12 heures, ce qui permet la fixation des structures et composants cellulaires.

L'intégration des tissus dans la paraffine facilite l'obtention de sections hachées et uniformes. Étant donné que la paraffine est hydrophobe, une déshydratation préalable du prélèvement d'organe doit être effectuée à l'aide d'un automate (via une immersion dans des bains d'alcool à gradation croissante) avant de procéder à son coulage dans un moule rempli de paraffine liquéfiée par chauffage, ce qui permet l'infiltration des tissus. Après avoir été plongées dans la paraffine, les coupes délicates sont réalisées à l'aide d'un microtome. Ces morceaux sont ensuite soumis à une série de procédures visant à colorer leurs éléments de manière plus ou moins spécifique.

L'étape de déparaffinage et de réhydratation est nécessaire pour la coloration des sections de divers organes. Cette procédure consiste en une série de bains, d'abord dans un solvant pour enlever la paraffine (Xylène), puis dans des alcools de concentration décroissante.

Après avoir été réhydratée, la coupe est teinte avec de l'hématoxyline-éosine. La préparation est donc prête pour une observation au microscope.

2.4. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type pour chaque paramètre biochimique et hématologique ; comparant le groupe témoins aux différentes doses de la molécule d'hydrazone par analyse ANOVA à l'aide du test Tukey.

- Une valeur de $P \geq 0,05$ est considérée comme une différence non significative.
- Une valeur de $*0.01 \leq P < 0,05$ est considérée comme une différence significative.
- Une valeur de $**0.001 \leq P < 0,01$ est considérée une différence moyennement significative.
- Une valeur de $***P \leq 0,001$ est considérée comme une différence hautement significative.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS (version 23).

Résultats et discussions

1. Résultats :

1.1. Evaluation de la toxicité aiguë :

Les signes cliniques et de mortalité apparus chez les rates de chaque lot ont été suivis continuellement pendant une heure après l'administration d'une dose de la molécule (benzil).

Cette observation a été étendue le long de la durée d'étude de la toxicité aiguë (14 jours).

Le tableau ci-dessous présente les résultats de mortalité observée chez les rats traités d'une dose unique de la molécule.

Tableau 4.1 Mortalité après une dose unique de la molécule

Dose (mg/kg)	Mortalité	Latence de mortalité
0	0/3	0
300	0/3	0
625	0/3	0
1250	0/3	0
2500	0/3	0
5000	0/3	0

D'après le résultat obtenu, nous constatons que les doses administrées aux rats ont été bien tolérées, d'ailleurs aucun cas de décès lié à la substance d'essai n'a été signalé.

Tableau 4.2 Évaluation des comportements et symptômes des rates lors de l'étude de la toxicité aiguë

Signes cliniques	Lot témoin	Lots exposés
	Chaque jour	Chaque jour
Peau et fourrure	Normal	Normal
Yeux	Normal	Normal
Muqueuse	Normal	Normal
Comportements anormaux	/	/
Salivation	/	/
Léthargie	/	/
Somnolence	/	/
Diarrhée	/	/
Coma	/	/
Tremblements	/	/

1.2. Evolution pondéral :

L'un des paramètres auquel nous nous sommes intéressés durant notre travail, est l'évolution pondérale des rates étudiées. Ce paramètre est en relation directe avec la toxicité.

La figure ci-dessous montre l'évolution du poids corporel des rates pendant la période expérimentale.

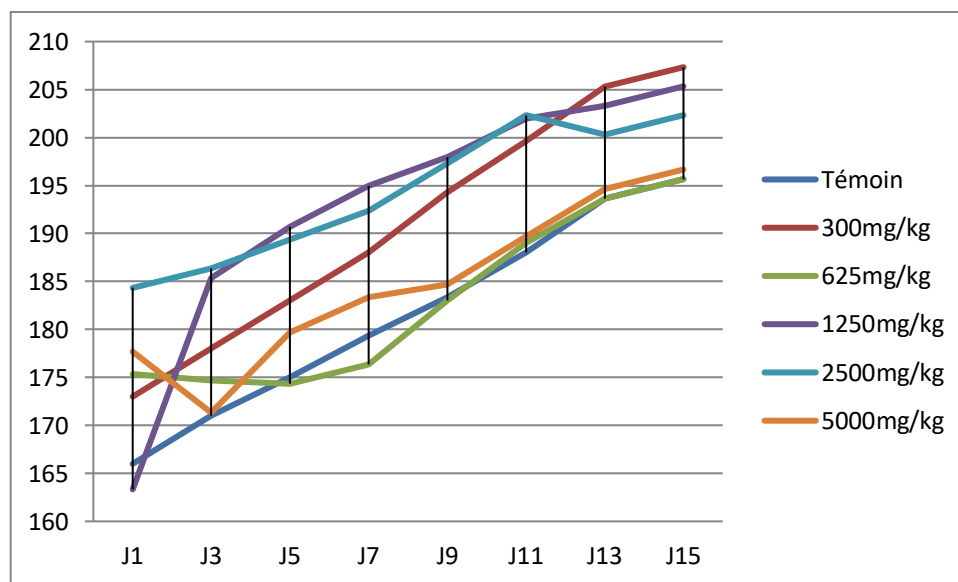


Figure 4.1 Evolution du poids des rates par moyenne en gram durant la période d'étude

On remarque toutes les courbes indiquant une prise de poids progressif dans toutes les groupes, en observe à partir de un jour certains groupes notamment 1250mg/kg montre une légère baisse initiale de poids suivi d'une récupération et une augmentation continue, le group 300 mg/kg semble affiche l'augmentation de poids la plus forte à partir des 7 à 15 jours et puis, les groupes 625mg/kg et 1250mg/kg présentent une évolution intermédiaire avec une augmentation régulière mais moins marqué que 300 mg/kg ,et pour les groupes 2500 mg/kg et 5000mg/kg suivent une augmentation de poids à partir comparable mais légèrement inférieur à celle du témoin.

1.3. Etudes des paramètres hématologiques:

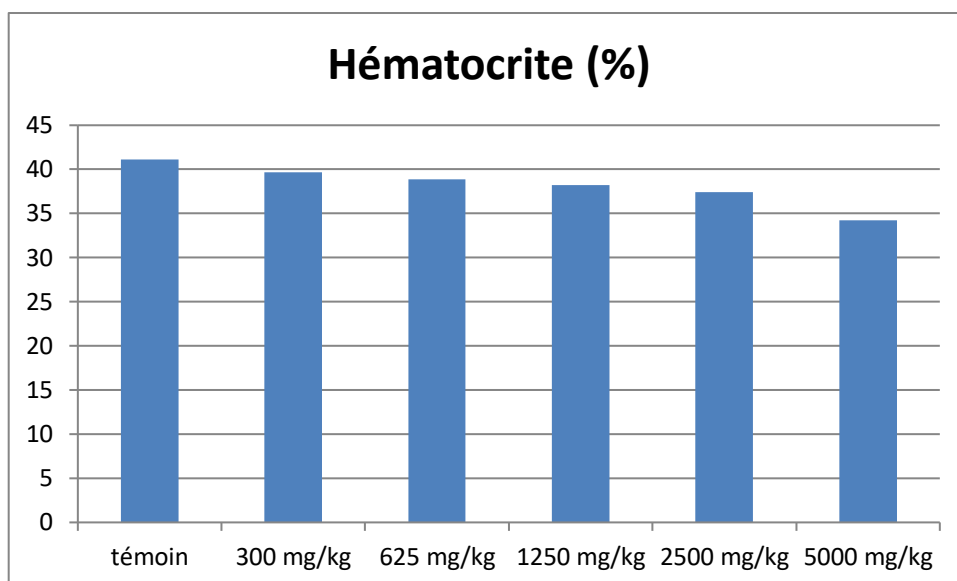


Figure 4.2 Evaluation de taux des hématocrites des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats d'hématocrite après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative chez les rates traitées par rapport au lot témoins.

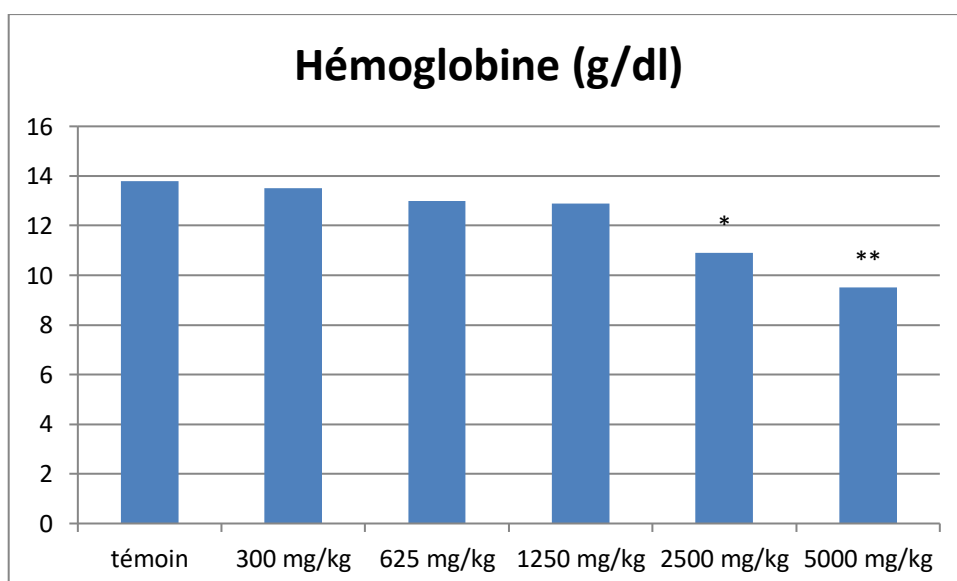


Figure 4.3 Evaluation de taux des hémoglobines des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de l'hémoglobine après 14 jours de la dose unique, on enregistre une diminution moyennement significative chez les rates traitées à partir de la dose 2500 mg/kg par rapport au lot témoins.

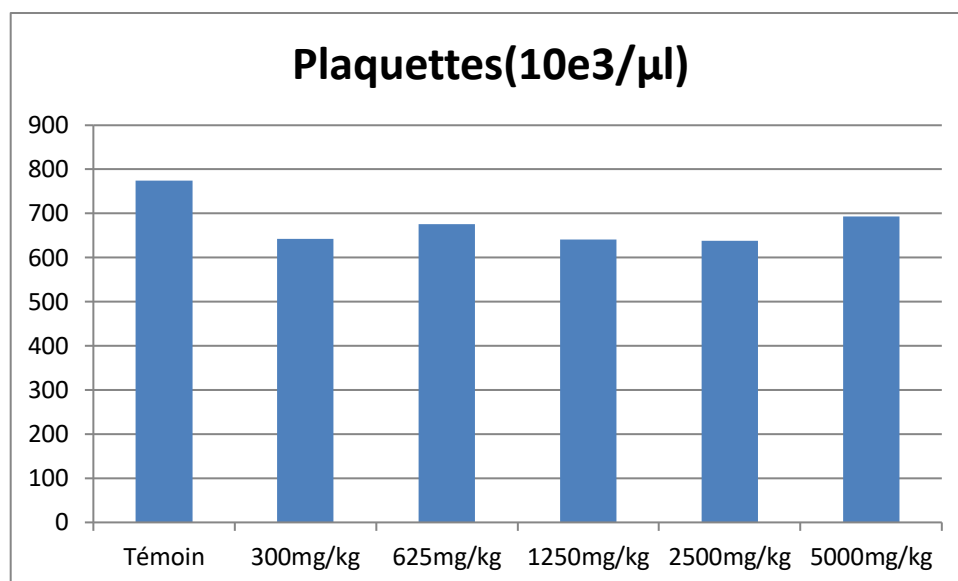


Figure 4.4 Evaluation de taux des plaquettes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des plaquettes après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative dans les lots traités par rapport lot témoins.

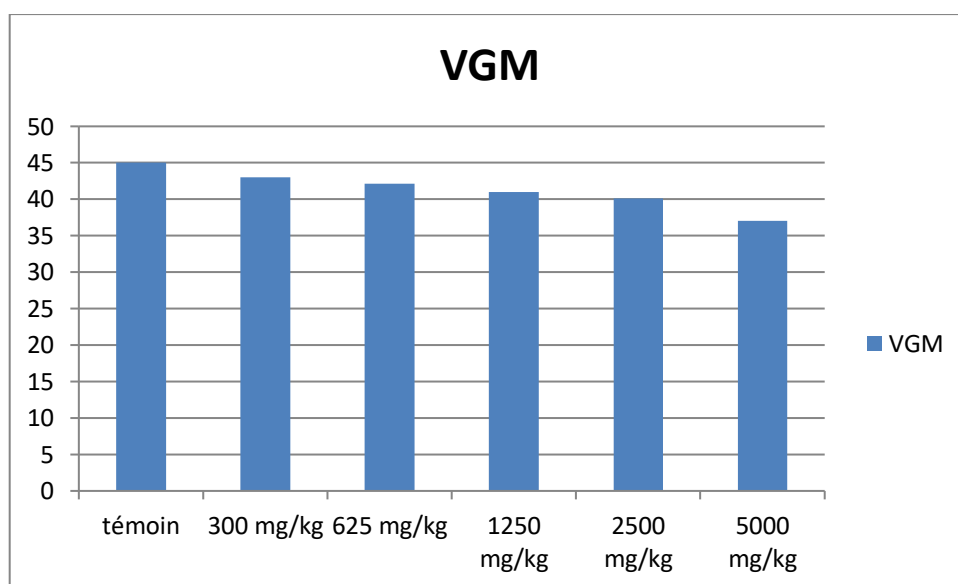


Figure 4.5 Evaluation de taux des VGM des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de VGM après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative chez les rats traités par rapport au lot témoins.

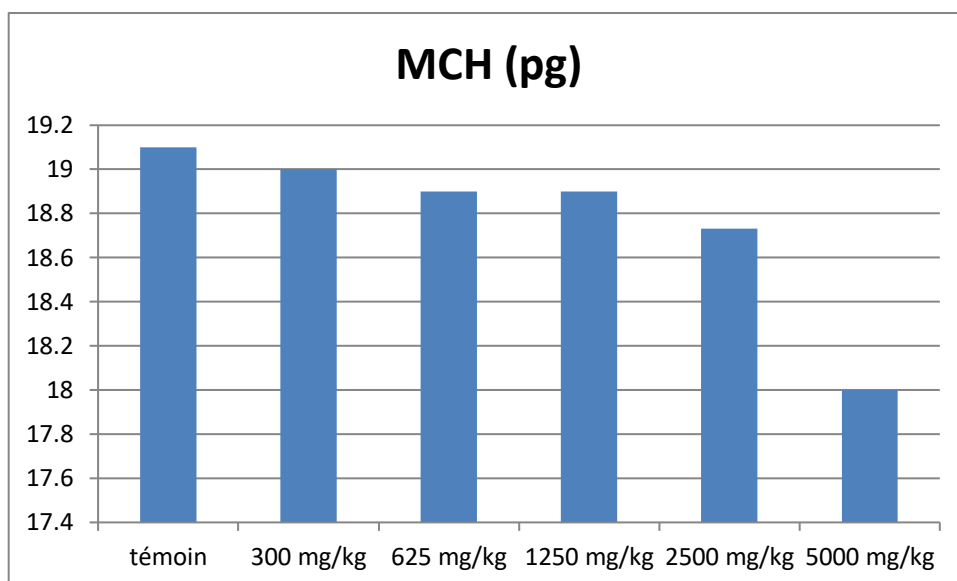


Figure 4.6 Evaluation de taux des MCH des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des MCH après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative chez les rates traités par rapport au lot témoins.

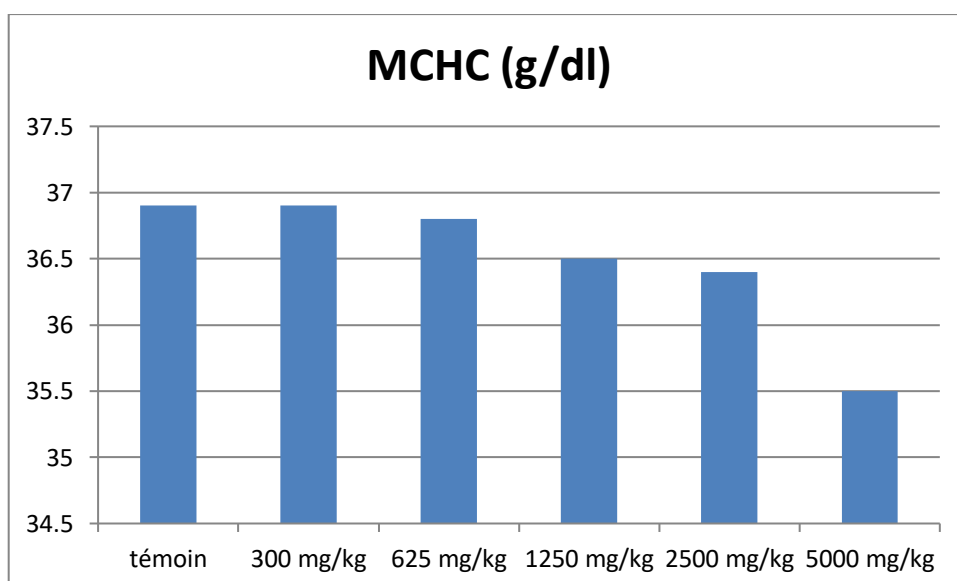


Figure 4.7 Evaluation de taux des MCHC des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des MCHC après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative chez les rates traités par rapport au lot témoins.

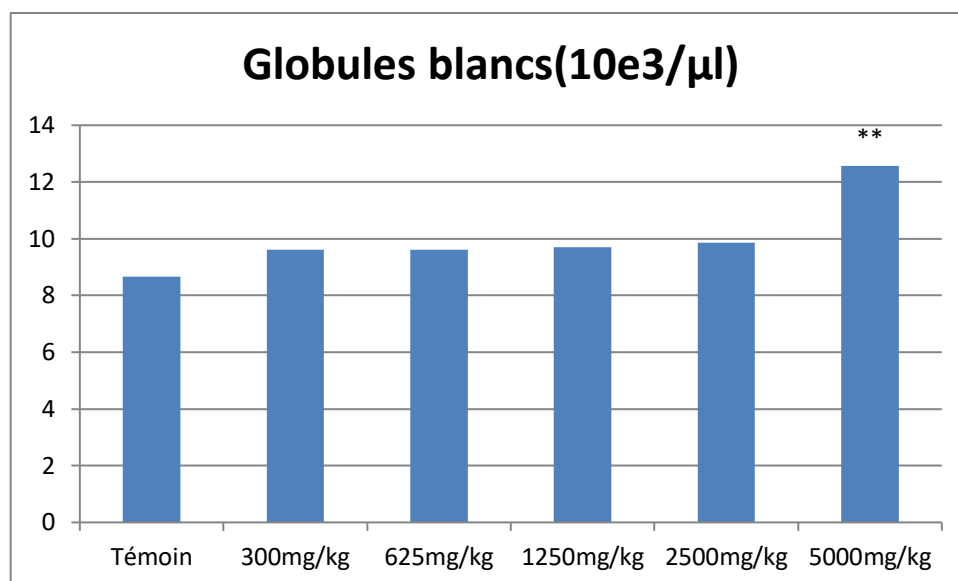


Figure 4.8 Evaluation de taux des globules blancs des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des globules blancs après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une augmentation moyennement significative chez les rates traités à la dose de 5000mg/kg par rapport au lot témoins.

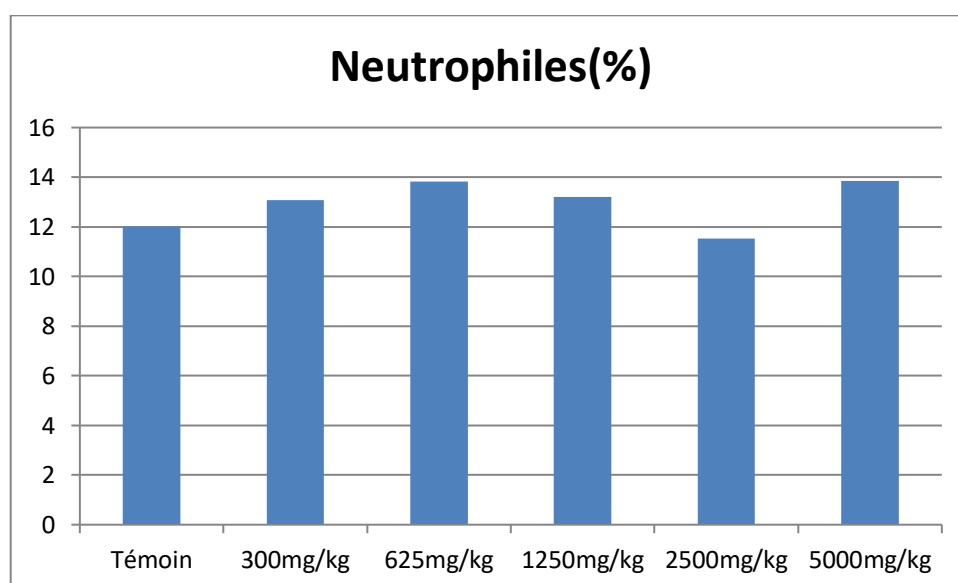


Figure 4.9 Evaluation de taux des neutrophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des neutrophiles après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une augmentation non significative dans les lots traité par 300mg/kg et 625mg/kg et 1250mg/kg et 5000mg/kg et pour lot traité par la dose 2500 mg/kg on enregistre une diminution non significative par rapport lot témoins.

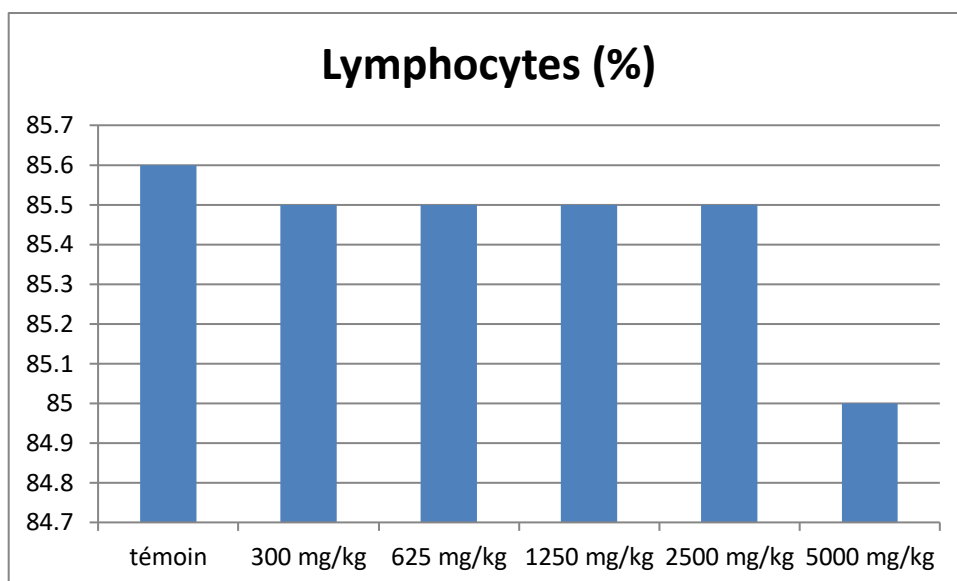


Figure 4.10 Evaluation de taux des lymphocytes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de lymphocytes après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une similarité avec le groupe témoins et pour les lots traités.

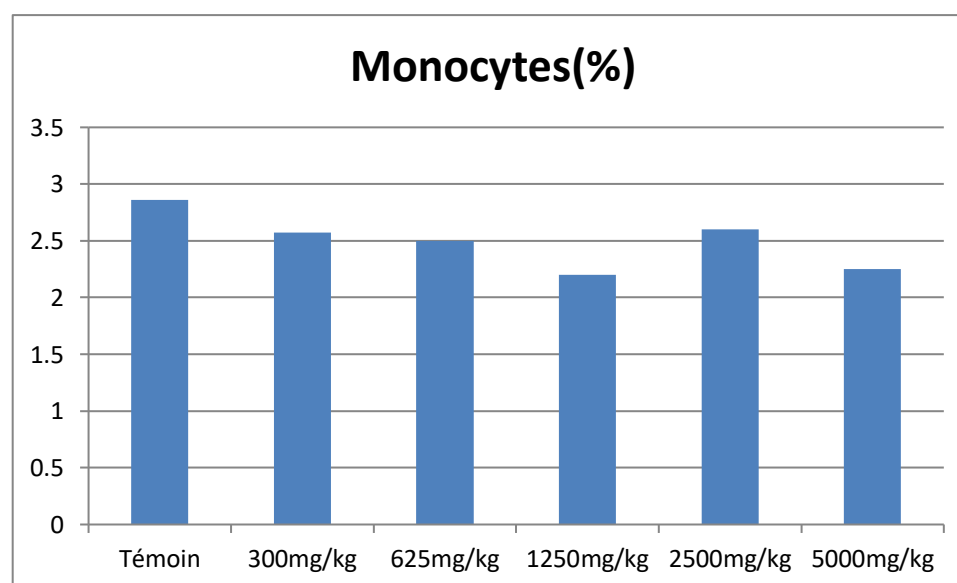


Figure 4.11 Evaluation de taux des monocytes des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des monocytes après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une similarité avec le groupe témoins et pour les lots traités.

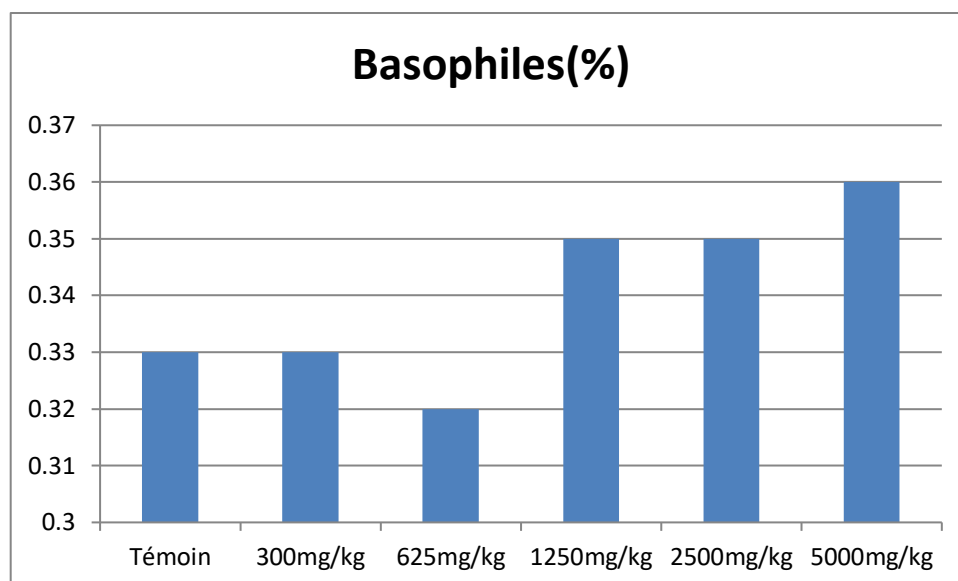


Figure 4.12 Evaluation de taux des basophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de basophiles après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une similarité avec le groupe témoins et pour les lots traités.

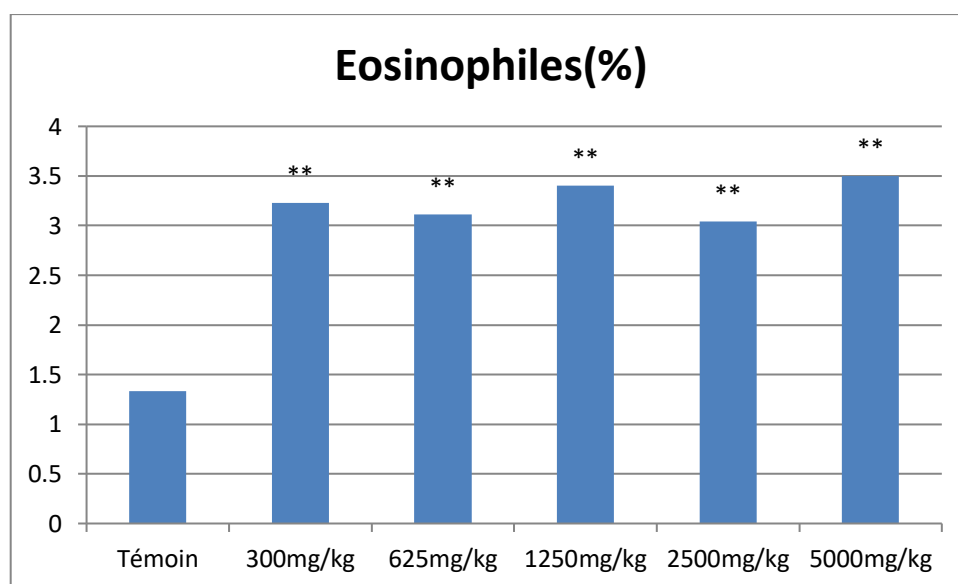


Figure 4.13 Evaluation de taux des éosinophiles des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats des éosinophiles après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une augmentation moyennement significative chez les rates traités par rapport au lot témoins.

1.4. Etudes des paramètres biochimiques :

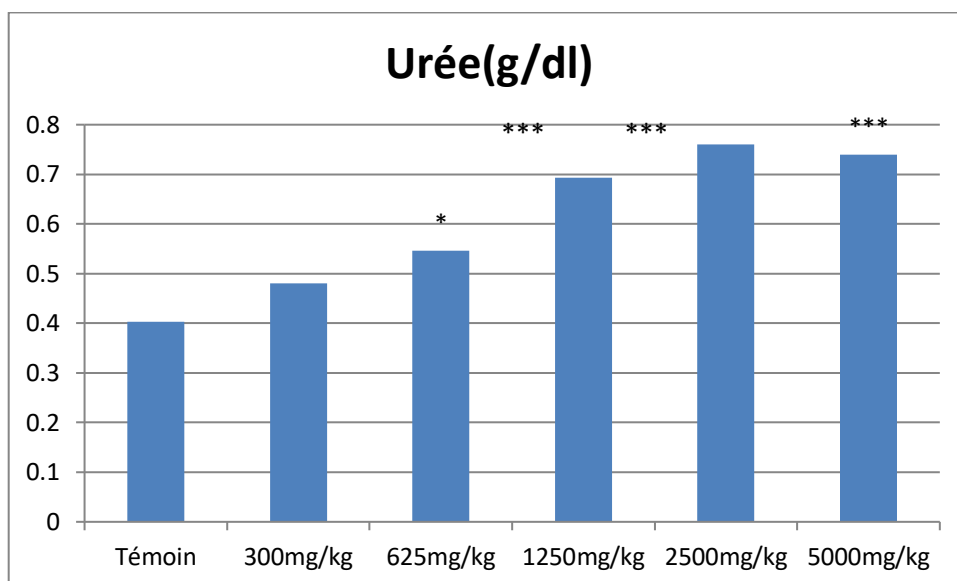


Figure 4.14 Dosage d'Urée plasmatique des différents lots traités et témoin

D'après les résultats de la variation de l'urée après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une augmentation non significative dans le lot traité par la dose 300mg/kg et on enregistre une augmentation significative et hautement dans 625mg/kg et 1250mg/kg et 2500mg/kg et 5000mg/kg par rapport au lot témoins.

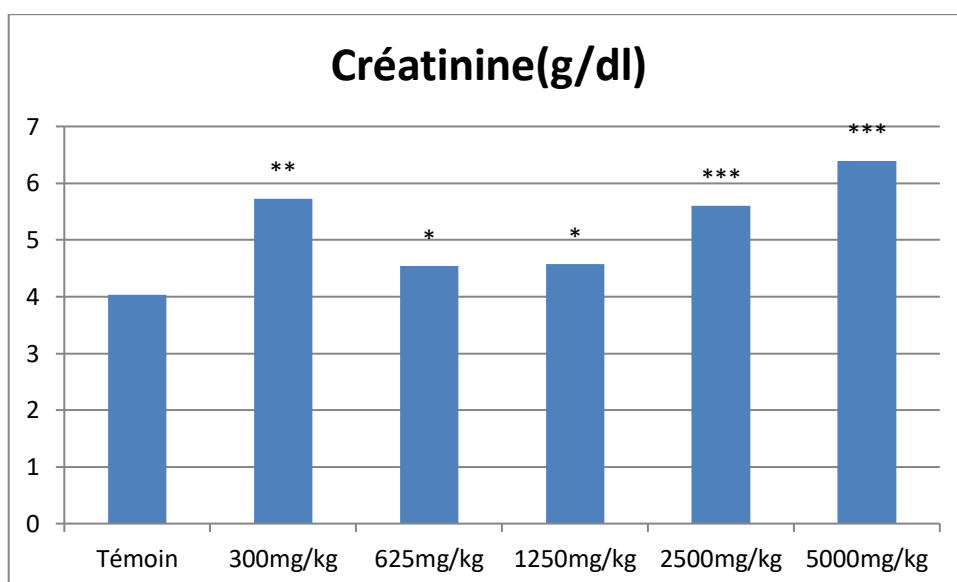


Figure 4.15 Dosage de La créatinine plasmatique des différents lots traités et témoin

D'après les résultats de la variation de créatinine après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une augmentation significative, moyennement et hautement dans les lots traités par des

doses 625mg/kg et 1250mg/kg et 300mg/kg et 2500mg/kg et 5000mg/kg par rapport au lot témoins.

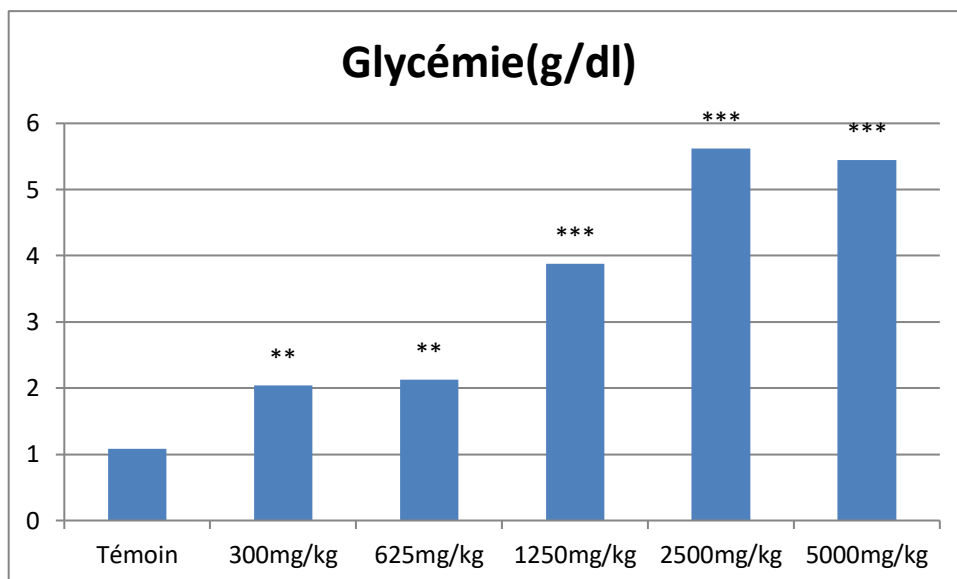


Figure 4.16 Dosage de La glycémie plasmatique des différents lots traités et témoin

D'après les résultats de la variation de glycémie après 14 jours de la dose unique ; montre des augmentations moyennement et hautement significative pour les lots traités respectivement par rapport lot témoins.

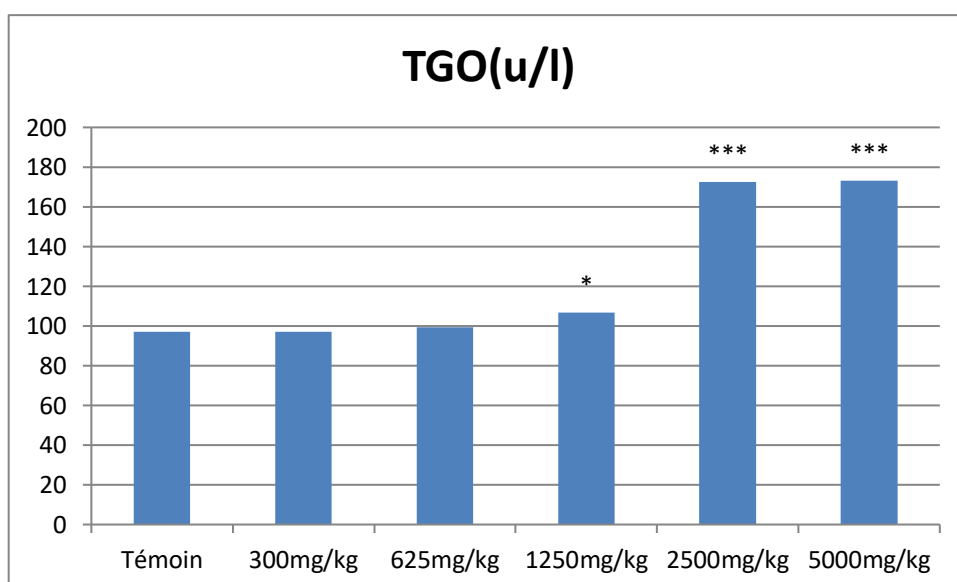


Figure 4.17 Les résultats en moyenne du dosage sur différents lots traités et témoins de la fonction hépatique ASAT a des doses variables

Les résultats du dosage de l'ASAT révèlent des différences significatives et hautement à partir de la dose 1250mg/kg.

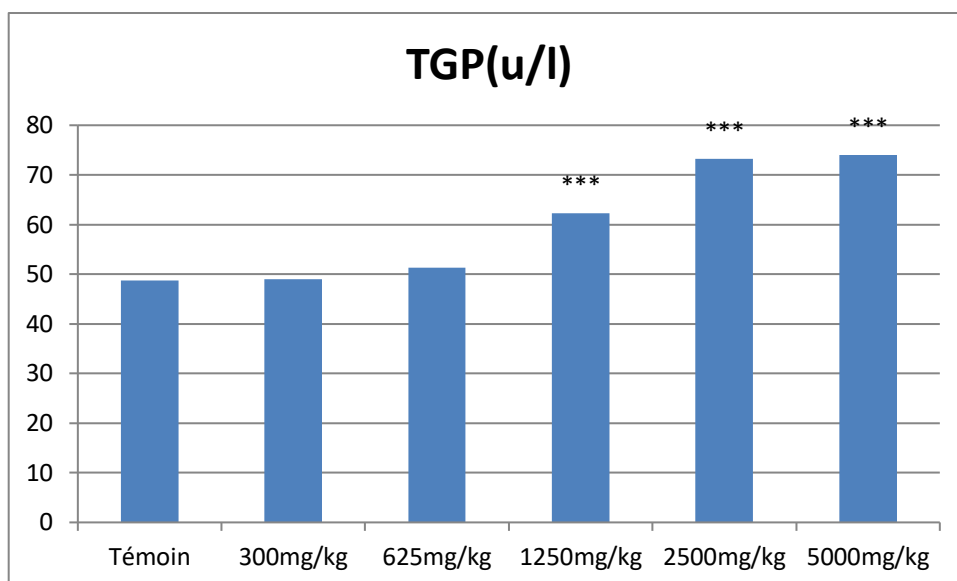


Figure 4.18 Les résultats en moyenne du dosage sur différents lots traités et témoins de la fonction hépatique ALAT a des doses variables

Les résultats du dosage de l'ALAT révèlent des différences hautement significatives à partir de la dose 1250mg/kg.

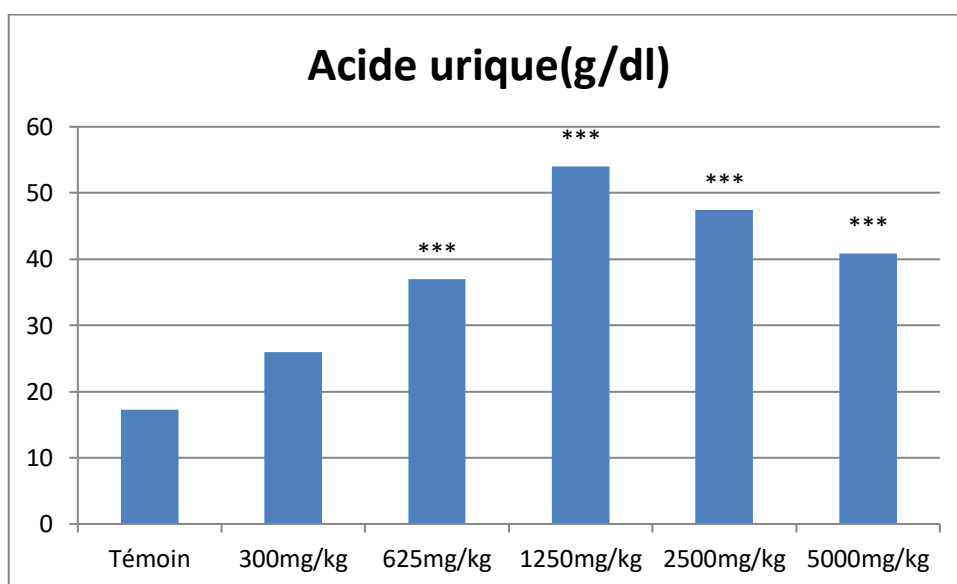


Figure 4.19 Dosage de L'acide urique plasmatique des différents lots traités et témoin

D'après les résultats de la variation d'acide urique après 14 jours de la dose unique ; montre une augmentation hautement significative à partir de la dose 625mg/kg par rapport au lot témoins.

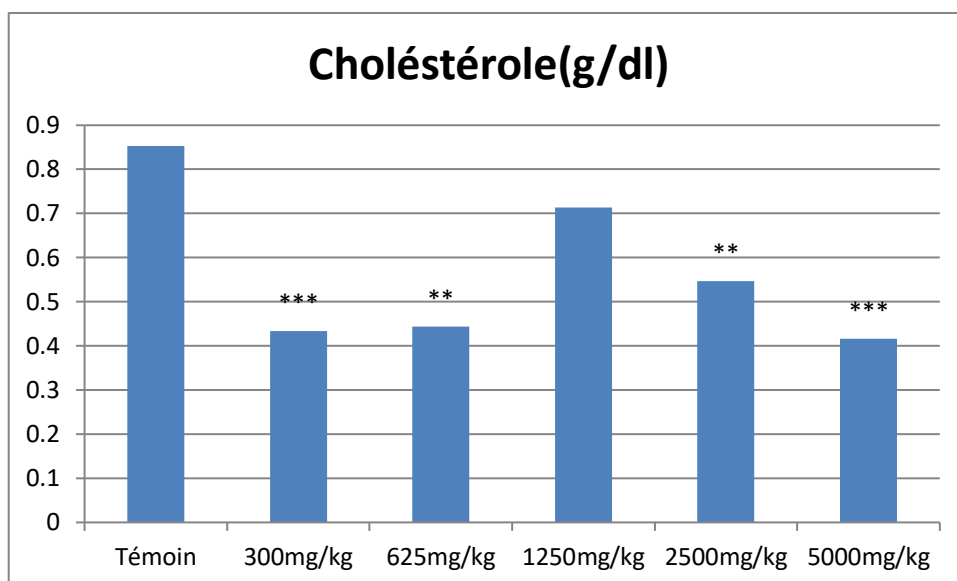


Figure 4.20 Dosage cholestérol des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de la variation de cholestérol après 14 jours de la dose unique, nous avons noté une diminution non significative dans le lot traité par la dose 1250mg/kg et on enregistre une diminution moyennement et hautement significative dans les lots traités par des doses 625mg/kg et 2500mg/kg et 300mg/kg et 5000mg/kg par rapport au lot témoins.

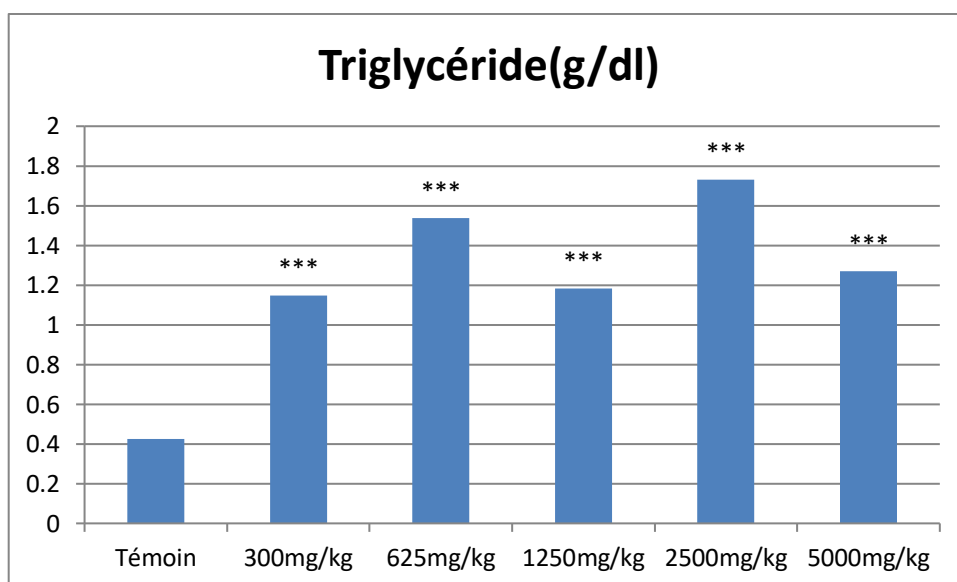


Figure 4.21 Dosage TG des différents lots traités et témoins dans les conditions de toxicité aigüe

D'après les résultats de la variation de triglycérides après 14 jours de la dose unique ; montre une augmentation hautement significative pour les lots traités par rapport lot témoins.

1.5. Etude histologique :

L'analyse histologique du foie, des reins et de tissus adipeux du lot de rats témoins montre une architecture normale. L'étude des coupes histologiques de tissus adipeux dans tous les lots traités révèle un aspect subnormal ; du parenchyme hépatique du lot de 300mg/kg et 625mg/kg révèle aussi aspect subnormal, et de 1250mg/kg, 2500mg/kg et 5000mg/kg siège d'une légère inflammation focale faite essentiellement de lymphocytes avec de rares polynucléaires ; mais du parenchyme rénal de 300mg/kg révèle une légère congestion vasculaire, et aux doses de 625mg/kg, 1250mg/kg, 2500mg/kg et 5000mg/kg on observe au niveau du cortex une zone confluente de nécrose des tubes avec la disparition du noyau et effacement de la bordure en brosse ; cette nécrose s'étend aux vaisseaux avoisinant.

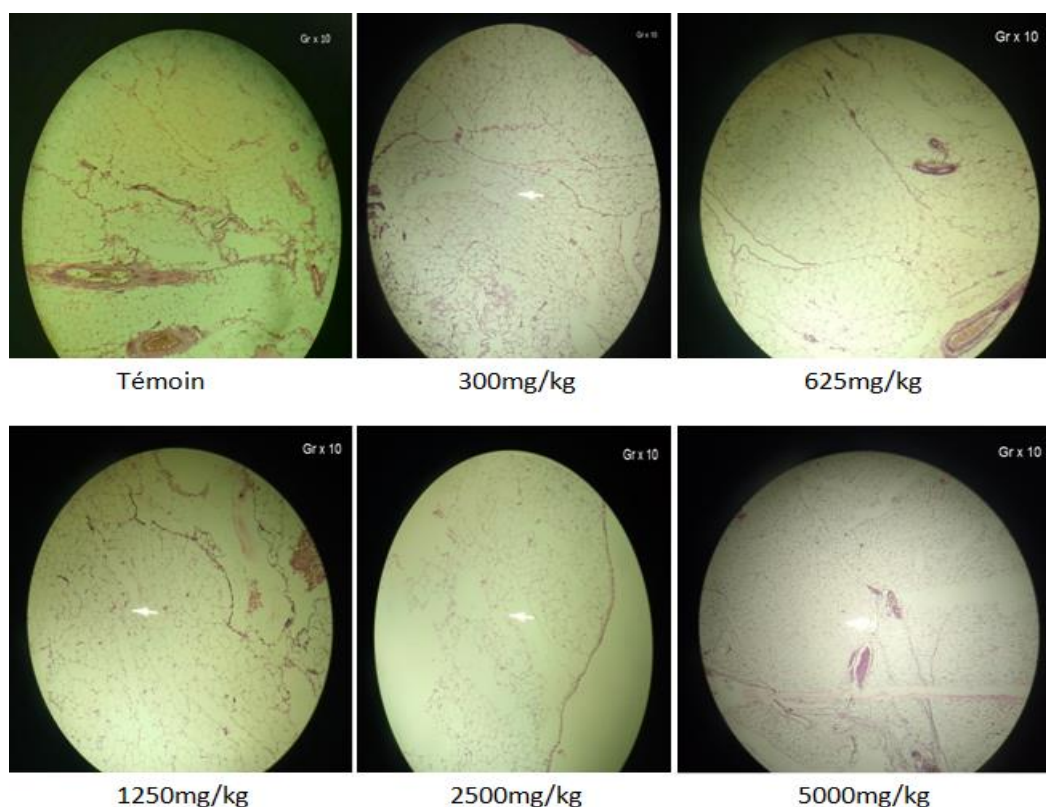


Figure 4.22 Coupes histologiques des tissus adipeux chez les lots étudiés

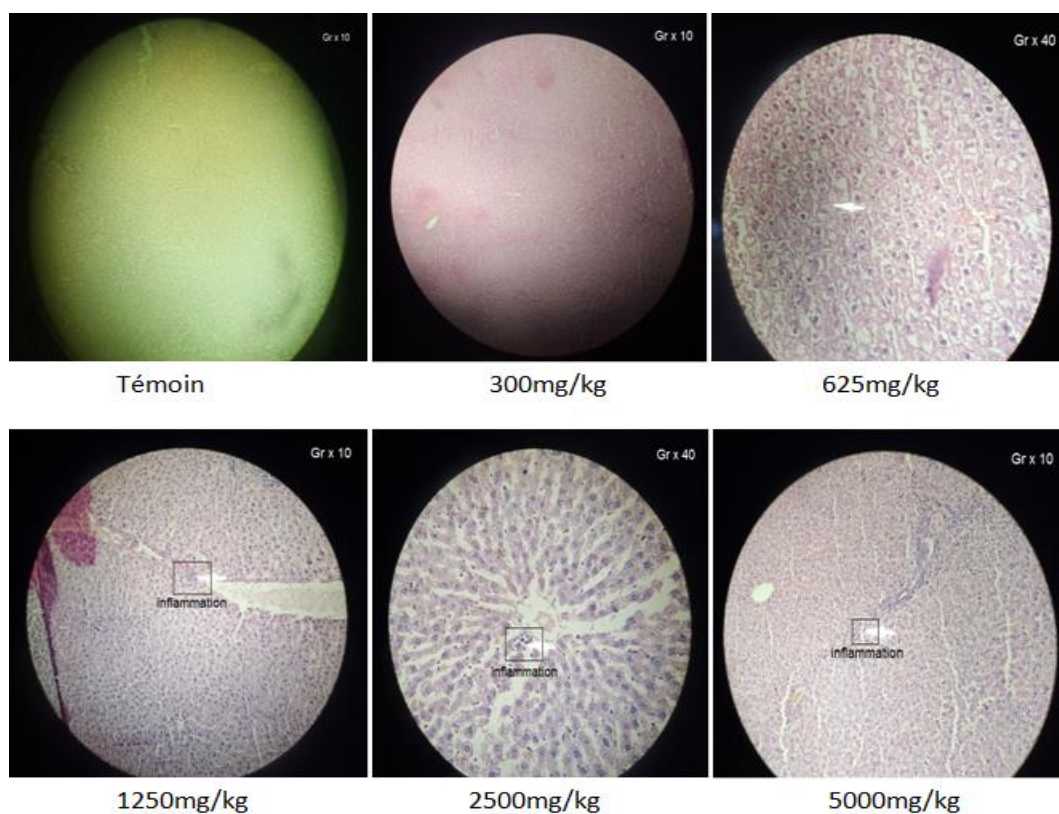


Figure 4.23 Coupes histologiques du foie chez les lots étudiés

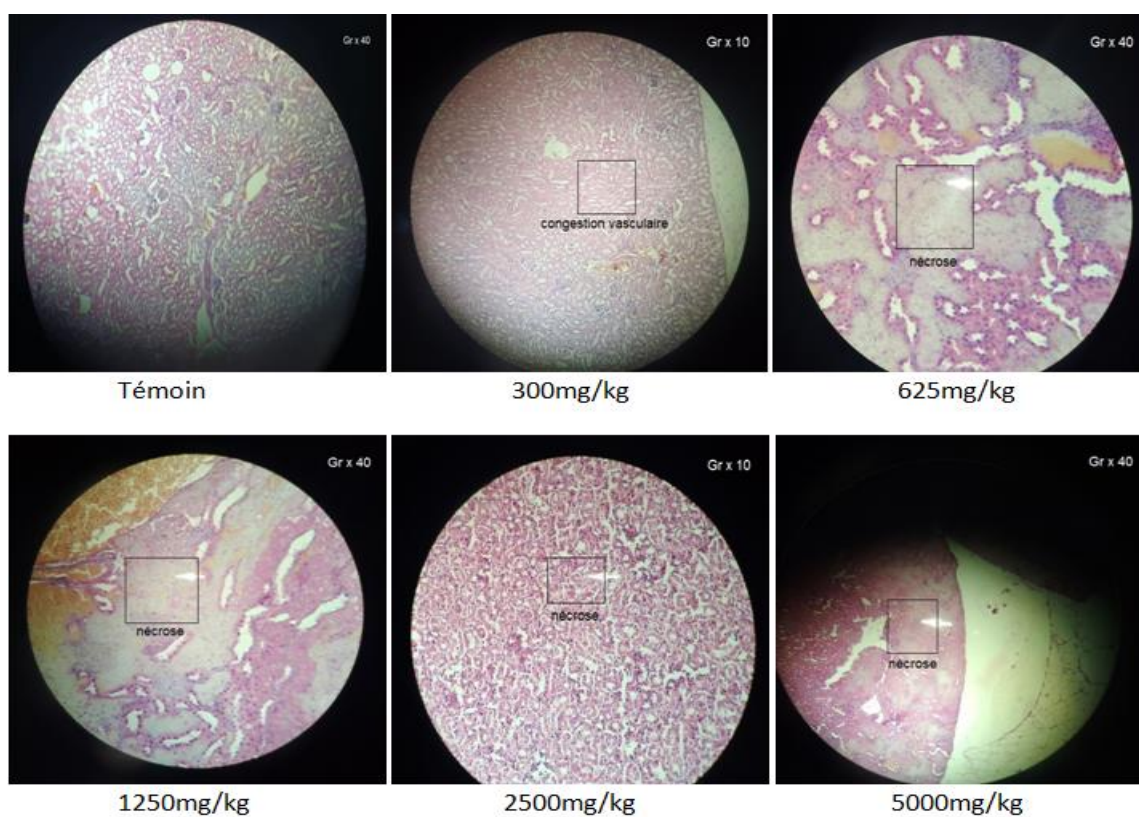


Figure 4.24 Coupes histologiques des reins chez les lots étudiés

2. Discussion :

Les molécules synthétiques et les dérivés des hydrazones ont suscité une attention particulière en chimie médicinale en raison de leurs diverses activités biologiques, notamment leurs propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses. Les hydrazones, caractérisées par leur groupe azométhine réactif, constituent des intermédiaires essentiels dans la synthèse de divers composés bioactifs et hétérocycles, augmentant ainsi leur potentiel pharmaceutique **(Asif&Husain, 2013) (Amadi et al., 2023)**.

Cependant aucune étude n'a fait l'objet du profil toxicologique des dérivés des hydrazones. Pour cela, notre étude entre dans le cadre de la recherche des activités toxicologiques in vivo. Nous sommes intéressés à l'évaluation de la toxicité aiguë et l'impact sur le métabolisme lipidique, la détermination de la DL50 des dérivés des hydrazones, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et l'hématotoxicité de ces derniers chez les rats Albinos Wistar. Une évaluation de plusieurs paramètres biochimiques, hématologiques(FNS), histologiques et pondéraux.

La toxicité aiguë fait référence aux effets indésirables qui surviennent peu de temps après une exposition unique ou brève à une substance, souvent évalués au moyen d'essais sur des animaux pour déterminer la létalité et les temps d'exposition, les valeurs DL50/CL50 étant des indicateurs clés(**"The diverse ways to determine experimental dose in animals "**, 2022).

En effet, dans notre travail, nous avons remarqué que les animaux qui reçoivent des doses de 6%,12.5%,25% ,50%et 100% de la molécule d'hydrazone n'entraînent aucun effet toxique ,aucune létalité et aucun changement dans le comportement général ou d'autres activités physiologiques, ce qui signifie que la DL50 de cette molécule est supérieure à 5000mg/kg qui présente la dose d'essai.

Selon le système de classification globalement harmonisé de l'OCDE de 2008, notre déchet peut être classé dans la catégorie 5 et considéré comme une substance non toxique par voie orale.

Dans les études impliquant une toxicité aiguë, les variations du poids corporel peuvent indiquer l'état de santé des sujets testés. Par exemple, les rats traités avec de l'extrait de fruit du dragon n'ont présenté aucune perte de poids significative, ce qui suggère l'absence d'effets indésirables sur le poids corporel **(Rizkifani et al., 2024)**. De même, la protéine de krill antarctique n'a pas affecté le poids corporel des souris, ce qui renforce son innocuité **(Liu et al., 2022)** ; sinon la même chose pour nos résultats indiquant une prise de poids progressif dans les limites de la normale dans toutes les groupes.

Sur le plan biochimique, la toxicité aiguë est associée à une altération significative de quelques paramètres biochimiques. Les résultats du dosage de l'ASAT et ALAT révèlent des différences significatives et hautement à partir de la dose 1250mg/kg. Les taux d'ALAT et d'ASAT augmentent significativement en cas de lésions hépatiques aiguës induites par des agents hépatotoxiques. Par exemple, de fortes doses de paracétamol ont entraîné des élévations marquées des taux d'ALAT et d'ASAT dans un modèle murin d'hépatotoxicité (**Uchida et al., 2017**); donc nos résultats se rapprochent.

Une atteinte hépatique aiguë altère la synthèse et l'élimination du cholestérol et des triglycérides, entraînant une altération des taux plasmatiques. Une baisse du cholestérol total et une augmentation des triglycérides sont observées pendant la phase active de l'hépatite, puis se normalisent pendant la convalescence (**Luo et al., 2010**). Dans cette étude, on a montré une diminution du taux plasmatique de cholestérol, ces résultats sont moyennement et hautement significative dans les lots traités par des doses 625mg/kg et 2500mg/kg et 300mg/kg et 5000mg/kg et non significative dans le lot traité par la dose 1250mg/kg. Il est important de noter que l'absence de différence statistiquement significative ne signifie pas nécessairement l'absence d'effet biologique ou toxicologique. Dans la figure de dosage triglycérides nous avons observé une augmentation hautement significative pour les lots traités. Cette observation est en accord avec des études sur des modèles animaux et cellulaires montrent que des substances comme les PFAS augmentent les triglycérides tout en réprimant la synthèse du cholestérol (**Louisse et al., 2020**).

L'urée et la créatinine sont des biomarqueurs essentiels pour évaluer la fonction rénale, en particulier dans le contexte de la toxicité aiguë et de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Des taux élevés de ces substances indiquent une insuffisance rénale, l'urée servant souvent de marqueur de la déshydratation et la créatinine comme critère diagnostique de l'AKI (**Haines et al., 2019**) (**Sirota et al., 2011**).

Dans notre travail, ces taux dans l'urée et la créatinine montre une augmentation hautement significative à partir de la dose 625mg/kg par rapport au lot témoins; Par exemple, dans une étude portant sur une insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par le cisplatine chez le rat, les taux sériques de créatinine et d'azote uréique dans le sang étaient nettement élevés les jours 3 et 5 après le traitement, ce qui indique une insuffisance rénale (**Won et al., 2016**).

Une augmentation de l'acide urique sérique est directement liée à une incidence plus élevée d'IRA, que ce soit dans des modèles expérimentaux ou chez des patients en situation de stress aigu (ex. chirurgie cardiaque) (**Ejaz et al., 2019**). Notre étude montre une augmentation non

significative pour le lot traité par la dose 300 mg/kg et enregistre une augmentation hautement significative dans les lots traités par des doses 625mg/kg et 1250mg/kg et 2500mg/kg et 5000mg/kg par rapport au lot témoins.

Des médiateurs comme le TNF- α augmentent l'utilisation du glucose dans certains tissus, ce qui peut modifier la distribution et la concentration sanguine du glucose lors de la toxicité aiguë (**Mészáros et al., 1987**). Notre résultats montre des augmentations moyennement et hautement significative de la glycémie. Certaines substances toxiques, comme des dérivés cyclohexénone, peuvent entraîner une augmentation significative de la glycémie lors d'études de toxicité aiguë et subaiguë (**Kamil et al., 2021**).

Cette étude a révélé des perturbations de certains paramètres hématologiques, notamment dans l'analyse de la formule numération sanguine (FNS) et nous avons observé des variations significatives dans plusieurs paramètres.

la toxicité aiguë de l'hydrazone montre une perturbation de quelques paramètres hématologiques ; notamment une diminution significative au niveau du lot 4 et 5 (concentration respective de 2500mg/kg et 5000 mg/kg) la concentration de l'hémoglobine, alors que les valeurs de CMH, CCMH, hématocrite et VGM demeurent comparables aux valeurs du lot témoin. Cela est donc en faveur d'une légère anémie normochrome, normocytaire et régénérative induite soit par une hémolyse résultant de l'action de l'extrait administré surtout à fortes doses.

Pour comparer nos résultats par rapport à la littérature, Nous n'avons pas trouvé de travaux portant sur l'hématotoxicité de l'hydrazone. Cependant nos résultats sont proches de ceux documentés dans les fiches toxicologiques de l'INRS et de l'INERIS qui ont montré une perturbation des paramètres hématologiques avec une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, sans modification significative des indices érythrocytaires tels que le CMH, CCMH, l'hématocrite et le VGM. Ces études suggèrent que l'hydrazine induit une anémie normochrome, normocytaire et régénérative, probablement liée à une hémolyse provoquée par l'exposition à fortes doses de la substance (**INRS, 2022**)

Les globules blancs jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme. Nos résultats ont montré une augmentation moyennement significative du taux de leucocytes dans le groupe traité avec la dose de 5000mg/kg. Une étude de (**Al-Attrache, 2016**) a rapporté une augmentation significative de l'activité de certains biomarqueurs en lien avec la toxicité hépatique aiguë, accompagnée d'une augmentation du nombre de globules blancs, notamment dans le contexte de toxicités médicamenteuses.

On enregistre également une augmentation moyennement significative des éosinophiles dans tous les lots traités; dans les modèles murins de lésions hépatiques, les éosinophiles s'accumulent après une exposition à l'acétaminophène, au tétrachlorure de carbone ou à la concanavaline A ; ce recrutement dépend de l'interleukine-33, de l'interleukine-4 et du CCL24 dérivé des macrophages **(Xu et al., 2022)**.

Le parenchyme hépatique dans le cadre de l'étude histologique aux doses 1250mg/kg, 2500mg/kg et 5000mg/kg est le siège d'une légère inflammation focale faite essentiellement de lymphocytes avec de rares polynucléaires ; D'autres études, telles que celles de **(Zohra et al., 2010)**, ont évalué la toxicité aiguë de composés spécifiques chez le rat, soulignant que l'administration de certains agents peut entraîner une inflammation hépatique marquée, avec des modifications histopathologiques et biochimiques. Ces modifications sont souvent accompagnées d'une augmentation des marqueurs inflammatoires, témoignant d'une réponse inflammatoire aiguë.

Par ailleurs, le parenchyme rénal à la dose de 300mg/kg révèle une légère congestion vasculaire, et aux doses de 625mg/kg, 1250mg/kg, 2500mg/kg et 5000mg/kg on observe au niveau du cortex une zone confluyente de nécrose des tubes avec la disparition du noyau et effacement de la bordure en brosse ; cette nécrose s'étend aux vaisseaux avoisinant. La gravité des lésions rénales dans les affections aiguës peut également être surveillée par le biais de modifications fonctionnelles et morphologiques. Par exemple, une ischémie prolongée dans des modèles expérimentaux peut entraîner une nécrose tubulaire aiguë et une hypoxie du parenchyme rénal **(Heyman et al., 2011)**.

L'un des mécanismes à l'origine des lésions rénales aiguës implique les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Des études indiquent que l'exposition à certains agents néphrotoxiques, tels que la gentamicine, le glycérol, le cisplatine et la cyclosporine A, peut augmenter la production de DRO, contribuant ainsi aux lésions rénales **(Baliga et al., 1999)**.

Conclusion générale

Dans la présente étude, nous avons réalisé une étude toxicologique sur l'effet des dérivés des hydrazones sur les reins; le foie; le tissu adipeux et le sang chez les rats wistar.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons conclu que la DL50 des hydrazones est supérieure à 5000mg/kg donc selon l'Échelle de Gosselin, Smith et Hodge cette molécule presque n'est pas toxique.

L'évaluation de la toxicité aiguë de la molécule d'hydrazone administré par voie orale à des doses de 300 mg/kg, 625 mg/kg, 1250 mg/kg, 2500 mg/kg et 5000mg/kg n'a pas entraîné de changement de comportement ni de poids corporel chez les rats. Aucun décès n'a été observé. Cependant, au niveau de l'activité hépatique (ASAT, ALAT) et la vue histologique, la molécule en question à cause d'altération hépatotoxique sur le parenchyme hépatique par une inflammation à partir de la dose 1250mg/kg.

Egalement, d'après les résultats de l'activité néphrétique (Urée, Créatinine, Acide urique) et la vue histologique il existe une néphrotoxicité liée à l'administration de la molécule par la nécrose des tubules rénaux à partir de la dose 625mg/kg.

Les résultats biochimiques révèlent que cette molécule change le métabolisme lipidique (cholestérol et triglycéride); n'a pas un effet lipotoxique selon la vue histologique subnormal observée à partir de la dose 300 mg/kg.

En ce qui concerne les résultats hématologiques, il apparaît que cette molécule entraîne une anémie normocytaire avec diminution significative de l'hémoglobine à partir de 2500mg/kg.

Ces résultats indiquent qu'il est nécessaire de mener d'autres recherches pour enrichir notre compréhension. Il est conseillé de réaliser les prochaines études :

- Analyse de toxicité subaiguë sur une durée de 28 jours.
- Analyse de toxicité sub-chronique des dérivés hydrazones sur une durée de 90 jours, dans le but d'identifier les impacts à moyen et long terme, ainsi que de déterminer la dose sans effets toxiques.
- Analyser de toxicité à long terme sur une période d'un à deux ans afin de définir les normes de sécurité relatives à l'exposition humaine.
- Réaliser des tests légers de supplémentaires en utilisant d'autres méthodes d'administration que l'administration orale.
- Comparaison avec d'autres composés synthétiques.
- Recherches concernant d'autres organes cibles.

Références bibliographiques :

- Abid, O.-R., Khatoon, G., Arfan, M., Sajid, I., Langer, P., Rehman, W., Rehman, W., Rahim, F., Yasir, M., Waqar, M., & Haleem, K. (2017).** Synthesis of Hydrazones from Amino Acids and their Antimicrobial and Cytotoxic Activities. *Journal of The Chinese Chemical Society*, 64(9), 1079–1087.
- Agrawal, N., Mishra, R. K., Pathak, S., Goyal, A., & Shah, K. (2022).** Hydrazides and Hydrazones: Robust Scaffolds in Neurological and Neurodegenerative Disorders. *Letters in Organic Chemistry*, 20(2), 123–136.
- Ahsan, H. (2022).** Clinical Chemistry and Biochemistry: The Role of Biomarkers and Biomolecules. *Asian Journal of Science Education*, 4(1), 17–24.
- Al-Attrache, H. (2016).** Etude de la toxicité idiosyncratique de médicaments sur cellules HepaRG et levure : influence du stress inflammatoire et de la biotransformation.
- Amadi, Ugochukwu. B., Ogwuegbu, M. O. C., Enenebeaku, C. K., & Onyedika, G. O. (2023).** A Review on Synthesis, Lanthanide Complexes and Biological Activities of Hydrazone Derivatives of Hydrazinecarbothioamides. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*.
- Amiard, J.-C.(s.d.). Tableau de toxicité par voie orale.
- Araújo, C. R. M., Santos, V. L. dos A., Gonsalves, A. de A., Silva, M. F. S., Oliveira, F. de C. E. de, Costa, M. P. da, & Pessoa, C. (2021).** Hydrazones derived from natural aldehydes: in vitro cytotoxic evaluation and in silico pharmacokinetic predictions. 50(1), 217–235.
- Asif, M., & Husain, A. (2013).** Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antiplatelet Profile of Hydrazones Containing Synthetic Molecules. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 2013, 1–7.
- Assoma, A. B., Bédé, A. L., Achi, P., & Coulibali, S. (2024).** Stability and Reactivity of Two BenzimidazoleHydrazide-Hydrazone Compounds: A Theoretical Study by DFT Method. *International Journal of Computational and Theoretical Chemistry*, 12(1), 10–17.
- BALIGA, R., UEDA, N., WALKER, P. D., & SHAH, S. V. (1999).** Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Drug metabolism reviews*, 31(4), 971-997.
- Benhamou, A. & Bouadjaib, A. (2020).** Étude De La Toxicité Hémolytique De L'extrait Éthanolique De La Parche Sèche Du Café [Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen].
- Bensakhria, A. (2018).** Toxicité Aiguë. Toxicologie Générale, Chapitre II, 21-28

- Boulila, N., & Iratni, F. D. (2021).** Etude de la toxicité aiguë du Voliam Tar-go® sur le tissu mammaire des lapines nullipares de souche synthétique (Docto-ral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Bušić, V., Roca, S., & Gašo-Sokač, D. (2023).** Application of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents in the Synthesis of Hydrazones. *Separations*, 10(11), 551.
- Chavan, H. V., Sirsat, D. M., & Mule, Y. B. (2016).** An environmentally benign synthesis of aryl-hydrazones with aqueous extract of Acacia pods as a natural surfactant type catalyst. *Iranian Chemical Communication*, 4, 373–388.
- Claraz, A. (2024).** Harnessing the versatility of hydrazones through electrosynthetic oxidative transformations. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 20, 1988–2004.
- Czyżewska, I., Mazur, L., & Popiolek, Ł. (2024).** Transition metal complexes of hydrazones as potential antimicrobial and anticancer agents: A short review. *Chemical Biology & Drug Design*, 104(1).
- deSouza, D., Carlos de Sousa, V., Pereira Lima da Cruz, L., Maria Portela Carneiro, S., Muálem de Moraes Alves, M., Aécio de Amorim Carvalho, F., Pinheiro da Costa, M., Marques Corrêa, C., de Assis Gonsalves, A., & Roberta Melo Araújo, C. (2020).** Synthesis, antileishmania and cytotoxic activity of hydrazones from natural aldehydes.
- DERMECHE, K. (2023).** POLYCOPIÉ DE COURS" Pharmacologie & Toxicologie".
- Ejaz, A. A., Johnson, R. J., Shimada, M., Mohandas, R., Alquadan, K. F., Beaver, T. M., Lapsia, V., & Dass, B. (2019).** The Role of Uric Acid in Acute Kidney Injury. *Nephron*, 142(4), 275–283.
- El-Khateeb, A. Y. (2020).** *Practical Biochemistry Principles and Techniques Approach*. 3(3), 180–193.
- Haines, R. W., Haines, R. W., Prowle, J. R., & Prowle, J. R. (2019).** *Diagnostic Implications of Creatinine and Urea Metabolism in Critical Illness* (pp. 327–337). Springer, Cham.
- Hajipour, A. R., Mohammadpoor-Baltork, I., & Bigdeli, M. (1999).** A Convenient and Mild Procedure for the Synthesis of Hydrazones and Semicarbazones from Aldehydes or Ketones under Solvent-free Conditions. *Journal of Chemical Research-s*, 23(9), 570–571.
- Hamilton, A. D. (1991).** *Synthetic Studies on Molecular Recognition* (Vol. 23, pp. 115–174). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hassiba, B. O. K. H. A. R. I. (2019).** Toxicologie.
- Heyman, S. N., Rosenberger, C., & Rosen, S. (2011).** Acute kidney injury: lessons from experimental models. *Contributions to nephrology*, 169, 286–296.

- Houria, R. E. Z. A. L. A. (2016).** Cours de Toxicologie/Sécurité Industrielle. Université Djilali BOUNAAMA de Khemis-Miliana, Algérie.
- Hua, X. (2023).** A Comprehensive Investigation of Hydrazide and Its Derived Structures in the Agricultural Fungicidal Field. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(22), 8297–8316.
- Ibraheem, H. H., Queen, B. K., Al-Sabti, M. D., Issa, A. A., Al-Majedy, Y. K., Jabir, M. S., Sulaiman, G. M., Hasoon, B. A., Eshaq, M. M., Jawad, K. H., Jawad, S. F., Fawzi, H. A., Shuaib, M., Najm, M. A. A., & Swelum, A. A. (2024).** Insights into the pharmaceutical properties and in silico study of novel hydrazone derivatives. *Dental Science Reports*, 14(1).
- Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). (2022).** Hydrazine, hydrate d'hydrazine et solutions aqueuses (Fiche toxicologique n° 21).
- Jabeen, M. (2022).** A Comprehensive Review on Analytical Applications of Hydrazone Derivatives. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 9(3), 663–698.
- Jain, S., & Shalini, S. (2015).** *Synthetic Biology in Aid of Bioactive Molecules* (pp. 183–192). Springer, New Delhi.
- Kamil, M., Fatima, A., Ullah, S., Ali, G., Khan, R., Ismail, N., Qayum, M., Irimie, M., Dinu, C. G., Ahmedah, H. T., & Cocuz, M. E. (2021).** Toxicological Evaluation of Novel Cyclohexenone Derivative in an Animal Model through Histopathological and Biochemical Techniques. *Toxics*, 9(6), 119.
- KICHOU, N., GUECHTOULI, N., TAFERGHENNIT, M., & HANK, Z. (2023).** DFT Study of a Series of Nicotinic Acid Benzylidenehydrazide Derivatives: Structure, Stability and Reactivity. *The Eurasia Proceedings of Science, Technology, Engineering & Mathematics*, 25, 103–111.
- Kieczkowski, G. R., Jobson, R. B., Melillo, D. G., Reinhold, D. F., Grenda, V. J., & Shinkai, I. (1995).** Preparation of (4-amino-1-hydroxybutylidene) bisphosphonic acid sodium salt, MK-217 (alendronate sodium). An improved procedure for the preparation of 1-hydroxy-1, 1-bisphosphonic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(25), 8310–8312.
- Krishnakumar, B., & Swaminathan, M. (2011).** An expeditious and solvent free synthesis of azine derivatives using sulfated anatase–titania as a novel solid acid catalyst. *Catalysis Communications*, 16(1), 50–55.
- Liang, Q., Gao, S., Hao, W., & Zhang, G. (2024).** Palladium-Catalyzed Multicomponent Carbonylation of Halides to Acylhydrazones. *Journal of Organic Chemistry*, 89(12), 8537–8545.

- Liu, X., Wang, Q., Sun, Z., Shen, Z., Tan, C., Weng, J., & Liu, X. (2016).**Hydrazone compound containing chlorobenzopyrazine and preparation method and application thereof.
- Liu, Z., Lin, N., &Gao, F. (2022).**Acute and subacute oral toxicity evaluation of Antarctic krill protein in Kunming mice.*International Food Research Journal*, 29(4), 776–785.
- Louisse, J., Rijkers, D., Stoopen, G., Janssen, A. W. F., Staats, M., Hoogenboom, R. L. A. P., Kersten, S., &Peijnenburg, A. A. C. M. (2020).**Perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), and perfluorononanoic acid (PFNA) increase triglyceride levels and decrease cholesterogenic gene expression in human HepaRG liver cells. *Archives of Toxicology*, 94(9), 3137–3155.
- Luo, L., Pu, X., Wang, Y., &Xu, N. (2010).** Impaired plasma lipid profiles in acute hepatitis. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 5.
- Mali, S. N., &Pandey, A. (2022).**Synthesis of New Hydrazones using a biodegradable catalyst, their Biological Evaluations and Molecular Modeling Studies (Part-II).*Journal of Computational Biophysics and Chemistry*, 21(07), 857–882.
- Mali, S. N., Pandey, A., Shah, U., Jawarkar, R. D., &Somani, R. R. (1999–2023).**Hydrazide–hydrazones as potential antitubercular agents: overview of the literature (1999-2023). *SynOpen*.
- Manda, P., Manda, O., Manda, M. V., Kroa, E., & Dano, S. D. (2017).** Etude des toxicités aigue et subaiguë du remede nature utilise dans le traitement du paludisme. *Revue Ivoirienne des Sciences et Technologie*, 29, 145-458.
- Maurice, C., Dertinger, S. D., Yauk, C. L., & Marchetti, F. (2019).**Integrated In Vivo Genotoxicity Assessment of Procarbazine Hydrochloride Demonstrates Induction of Pig-a and LacZ Mutations, and Micronuclei, in MutaMouse Hematopoietic Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(6), 505–512.
- Mészáros, K., Lang, C. H., Bagby, G. J., & Spitzer, J. J. (1987).** Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 149(1), 1–6.
- NICHANE, M., & SABER, A. (2023).** Evaluation de la toxicité aigüe de la poudre sèche de la parche de café sur l’activité rénale et le stress oxydant chez les Rats Wistar
- Noisel, N., Bonvallot, N., & Coumoul, X. (2023).** Chapitre 11. Toxicologie. Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Rennes, Presses de l’EHESP, «Références Santé Social». Sous la direction d’Isabelle Goupil-Sormany, Maximilien Debia, Philippe Glorennec, Jean-Paul Gonzalez, Nolwenn Noisel., 277-304.
- Notion de la toxicologie, CNESST

- Nurkenov, O. A., Zhautikova, S. B., Khlebnikov, A. I., Syzdykov, A. K., Fazylov, S. D., Seilkhanov, T., Kabieva, S. K., Turdybekov, K. M., Mendibayeva, A. Zh., & Zhumanazarova, G. M. (2024).** Synthesis and Biological Activity of New Hydrazones Based on N-Aminomorpholine. *Molecules*, 29.
- Ouzani, M. & Touati, Y. (2015).** Etude De La Toxicité Et Des Activités Anti-inflammatoire Et Analgésique Des Composés Phénoliques De Matricaria Pubes-cens [Mémoire de Master, Université Abderrahmane Mira - Bejaia].
- Pisk, J., Đilović, I., Hrenar, T., Cvijanović, D., Pavlović, G., & Vrdoljak, V. (2020).** Effective methods for the synthesis of hydrazones, quinazolines, and Schiff bases: reaction monitoring using a chemometric approach. *RSC Advances*, 10(63), 38566–38577.
- Popiolek, Ł. (2023).** The application of hydrazones and hydrazide-hydrazones in the synthesis of bioactive azetidin-2-one derivatives: A mini review. 163, 114853.
- Rechak, H. & Hamdi, A. (2011).** Contribution À L'étude In Vivo De L'influence De L'acide Valproïque Et Du Diazépam Sur La Toxicocinétique Du Vérapamil Chez Le Rat [Mémoire de Magister, Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel].
- Rizkifani, S., Wahdaningsih, S., & Untari, E. K. (2024).** The effect of acute toxicity test of red dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel extract on body weight and organ index of Wistar rats. *Pharmacy Education*, 24(9), 71–76.
- Sellitepe, H. E., Coşkun, G. P., Birgül, K., Ülgen, M., & Doğan, İ. S. (2024).** Metabolic stability of a hydrazone derivative: N'-[(4-chlorophenyl)methylidene]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyloxy]benzohydrazide. *Turkish Journal of Analytical Chemistry*.
- Shah Abdullah, M. A., Uddin, A., Shah, M. A., Ali, I., Ullah, R., Hannan, P. A., & Hussain, S. (2022).** Synthesis and Characterization of Novel Hydrazone Derivatives of Isonicotinic Hydrazide and Their Evaluation for Antibacterial and Cytotoxic Potential. *Molecules*, 27(19), 6770.
- Silbergeld, E. K. Chapitre 33-La toxicologie.
- Sirota, J. C., Klawitter, J., & Edelstein, C. L. (2011).** Biomarkers of acute kidney injury. *Journal of Toxicology*, 2011, 328120.
- Świątek, P., Saczko, J., Rembialkowska, N., & Kulbacka, J. (2019).** Synthesis of New Hydrazone Derivatives and Evaluation of their Efficacy as Proliferation Inhibitors in Human Cancer Cells. *Medicinal Chemistry*, 15(8), 903–910.
- The diverse ways to determine experimental dose in animals. (2022).** *Hospice & Palliative Medicine International Journal*, 5(2), 21–24.

- Tripathi, S., Kumar, R., Mazumder, A., Kukreti, N., Kumar, A., & Singh, G. (2024).**Hydrazides: An Important Tool for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole. *Current Organic Chemistry*, 29.
- Uchida, N. S., Cuman, R. K. N., Silva-Comar, F. M. D. S., Bersani-Amado, C. A., Silva-Filho, S. E., Cremer, E., Cardia, G. F. E., & Silva, E. L. (2017).**Hepatoprotective Effect of Citral on Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(3), 1–9.
- Won, A. J., Kim, S., Kim, Y. G., Kim, K.-B., Choi, W. S., Kacew, S., Kim, K. S., Jung, J. H., Lee, B. M., Kim, S., & Kim, H. S. (2016).**Discovery of urinary metabolomic biomarkers for early detection of acute kidney injury.*Molecular BioSystems*, 12(1), 133–144.
- Xu, L., Yang, Y., Wen, Y., Jeong, J., Emontzpohl, C., Atkins, C. L., Sun, Z., Poulsen, K. L., Hall, D. R., Bynon, J. S., Gao, B., Lee, W. M., Rule, J., Jacobsen, E. A., Wang, H., & Ju, C. (2022).** Hepatic recruitment of eosinophils and their protective function during acute liver injury.*Journal of Hepatology*, 77(2), 344–352.
- Yeh, B. J., & Lim, W. A. (2007).** Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry. *Nature Chemical Biology*, 3(9), 521–525.
- Zhang, S., Wang, L., Cao, P., Gu, X., Zhang, H., & Gang, C. (2023).**Synthesis of New Hydrazone Compounds from Natural Grease and Investigation as Flow Improver for Crude Oil.*Нефтехимия*, 63(3), 354–362.
- Zhuang, H., Guo, C., Huang, J., Wang, L., Zheng, Z., Wang, H.-N., Chen, Y., & Lan, Y.-Q. (2024).** *Hydrazone-Linked Covalent Organic Frameworks*. e202404941.
- Zohra, B. a. F., Merzouk, H., Bouanane, S., Benkalfat, N. B., Merzouk, S. A., Mulengi, J. K., & Narce, M. (2010).**Évaluation de la toxicité aiguë de la 2-hydroxy-méthyl-1 (N-phtaloyltryptophyl) aziridine chez le rat Wistar. *Annales De Toxicologie Analytique*, 22(3), 115–121.
- Деруиш, А., Каракашев, Г. В., Уколов, А. И., & Зенкевич, И. Г. (2023).**Обустойчивостинезамещенныхгидразоновароматическихкарбонильныхсоединений к гидролизу в условияхобращенно-фазовой ВЭЖХ. *Журнал Аналитической Химии*.