

MEMOIRE

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES



Spécialité : BIOCHIMIE

Présenté par
M^rAMRY Sofiane
M^rBAKHTI Tayeb

Intitulé

Les effets de la Nicardipine sur les paramètres hépatiques chez les rats
normaux

Devant le jury composé de :

- | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|
| • Président | Pr AIT HAMMADOUCHE N | Université Oran1 |
| • Examineur : | Pr KHAROUBI O | Université Oran1 |
| • Examineur : | Pr BELBACHIR B | Université Oran1CHUO |
| • Encadreur : | Dr CHAIB F | Université Oran1 |
| • Co-encadreur : | Dr ARGOUN Salima | SPA Sophal |

Remerciements

On voudrait d'abord adresser toute notre reconnaissance à la directrice de ce mémoire, madame CHAIB FAIZA, pour sa patience et sa confiance qu'elle a su nous accorder ainsi que pour les nombreux conseils fort utiles qu'on a pu recevoir tout au long de notre recherche.

Ensuite, On remercie vivement les professeurs M. KHAROUBI, Mme BELBACHIR, Mme AIT HAMMADOUCHE pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'être les membres du jury de ce mémoire.

On désire aussi présenter nos remerciements, respects et gratitude à tous les enseignants de l'université de la faculté des sciences naturelles et de la vie qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

Enfin, on remercie madame ARGOUB Salima et tout le personnel de SOPHAL qui ont été toujours là pour nous. Leur accueil, soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

Sans oublier à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur amour et prière au long de mon parcours universitaire.

A mes proches et amis (es) pour leurs encouragements permanent et leur soutien moral.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible, merci d'être toujours là pour moi.

Sofiane

À mesure que je termine mon travail de thèse, j'écris ce message sincère pour exprimer ma gratitude la plus profonde et ma reconnaissance envers mes chers parents. Vous avez été mes piliers de force et la lumière qui guide ma vie. Vos sacrifices infinis, votre compréhension et votre amour inconditionnel ont été les fondements sur lesquels j'ai construit cette réussite académique. Des nuits tardives d'étude aux moments de doute, vous avez toujours été là pour me motiver et m'encourager à persévérer.

À mes chers frères et sœur, vous avez été mes compagnons, mes confidents et l'aide la plus précieuse que j'aurais pu demander tout au long de ce parcours académique. Votre présence constante, vos rires et votre

Soutien ont ajouté de la couleur et de la joie à ma vie. Vous étiez toujours là pour m'écouter, m'offrir des mots d'encouragement ou me distraire lorsque les pressions liées à mon travail de thèse devenaient accablantes.

À toute ma merveilleuse famille et à tous mes amis, vous avez été mon roc tout au long de ce parcours exigeant. Votre soutien indéfectible, vos innombrables discours motivants et votre compréhension lorsque j'avais besoin de prioriser

mes études ont été inestimables. Votre croyance en mes capacités, même lorsque je les remettais en question moi-même, a été une source constante de motivation. Merci d'être à mes côtés, de m'encourager et de me rappeler de faire des pauses et de profiter de la vie au-delà du monde académique.

Et à tous ceux qui ont aidé de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je dis merci.

Tayeb

Table des matières

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Liste des Abréviations

Introduction :	1
-----------------------	----------

Chapitre I : Nicardipine

1. Historique :	3
2. Propriétés physico-chimiques :	3
3. Propriétés pharmacologique :	4
3.1 Propriétés pharmacodynamiques :	4
3.1.1 Mécanisme d'action :	4
3.1.2 Effets pharmacodynamiques :	5
3.2 Propriétés pharmacocinétique :	6
3.2.1 Distribution :	6
3.2.2 Biotransformation :	6
3.2.3 Elimination :	6
I.4 Toxicocinétique :	8

Chapitre II : Travaux antérieur

1. Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée : données observationnelles en population :	10
2. Complications cardiaques maternelles à la nicardipine au cours du traitement de la menace d'accouchement prématuré à propos de 2 cas :	10
3. Influence de la nicardipine sur la fonction rénale et de la cyclosporine plasmatique chez les patients transplantés rénaux :	11
4. Nicardipine intraveineuse pour le traitement de l'hypertension sévère chez les enfants :	12
5. Gestion de l'hypertension dans les services d'urgence :	12
6. Efficacité de la nicardipine à faible dose pour le traitement d'urgence de l'hypertension post-partum sévère dans les unités de soins intensifs maternels :	13
7. La nicardipine dans le traitement de l'hypertension antépartum sévère pendant la grossesse : neuf ans d'expérience chez plus de 800 femmes :	13
8. Nicardipine intraveineuse chez les patients japonais atteints d'une hémorragie intracérébrale aiguë : une analyse des données individuelles des participants :	14

9.Comparaison de l'effet du captopril® oral et de la nicardipine dans la crise hypertensive :	14
10.Effets de la nicardipine intraveineuse sans les crises hypertensives sévères :	15
11.Comparaison entre la clévidipine et la nicardipine dans les maladies cérébrovasculaires : une revue systématique et une méta-analyse :	16
12.Traitement de l'hypertension artérielle des nouveau-nés prématuré par l'administration intraveineuse de nicardipine :	16
13.Etude des variations de la pharmacocinétique et des effets pharmacodynamiques cardiovasculaires de la Digoxine® sous l'influence de la Co-administration de la Nicardipine chez l'homme en insuffisance cardiaque :	16

Matériel et méthode

I. Préparation de la nicardipine :	17
1. Production de la nicardipine (Nicardipale® 10mg/10ml) :	17
1.1. Validation le principe actif et les excipients :	17
1.2. Processus de production de la nicardipine (Nicardipale® 10mg/10ml):	17
2. Contrôle et qualité (CQ) :	18
3. Dosage par HPLC :	18
II. Matériel animale :	19
1.Préparation des animaux :	19
II Anatomopathologie :	23
1.Les étapes d'anatomopathologie :	23
1.1 Coupe histologique :	23
1.2Fixation :	23
1.3Déshydratation :	24
1.4 Inclusion :	25
1.5 Coupe en tranches minces :	26
1.6 Coloration :	27
1.7 Interprétation et observation :	29
III Dosage biochimique :	29
1.Mesure de l'activité enzymatique de l'TGO et de l'TGP :	29
1.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (TGO) :	29
1.2. Dosage de l'alanine aminotransférase (TGP) :	30

2.Mesure de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines (PAL) :.....	30
3.Mesure de la quantité de la bilirubine directe et totale :	30
4.Analyse des niveaux de gras présents dans le sérum :	30
4.1 La mesure des triglycérides dans le sérum sanguin :.....	30
4.2 Détermination du taux de cholestérol dans le sérum sanguin :	30
5.La mesure le taux chlore dans le sérum sanguin :	31
6.La mesure le taux de sodium dans le sérum sanguin :	31
7.La mesure le taux de potassium dans le sérum sanguin :	31
8.La mesure le taux de calcium Ca ⁺ dans sérum sanguin :.....	32

Résultats et discussion

I. Contrôle de qualité de la nicardipine :	33
1.Chromatogramme de la nicardipine (Nicardipal® 10mg/10ml) :	33
2.Pourcentage de la nicardipine :	34
II. Etude effet de la nicardipine sur les différents organes à partir d'Anatomopathologie :.....	35
I.1 Au niveau du foie :	35
a) Chez les rats femelles :.....	35
b) Chez les rats males :	36
I.2 Au niveau du cœur :	36
a) Chez les femelles :	36
b) Chez les rats males :	37
I.3 Au niveau du cerveau :	38
a) Chez les rats femelles :.....	38
b) Chez les rats mâles :	39
III. Etude des paramètres biochimiques hépatiques :	39
1. La teneur sérique des transaminases :	40
2. La concentration de la phosphatase alcaline dans le sérum sanguin :	42
3. Teneur des triglycérides au niveau sérique :	43
4. Détermination du taux de cholestérol sérique :	44
5. La teneur du sodium dans le sérum sanguin :	46
6. La concentration du potassium au niveau sérique :	47

7. La teneur du chlore dans sérum sanguin :.....	47
8. Le taux sanguin de la bilirubine directe et totale :.....	48
9. Détermination du taux de calcium dans le sérum sanguin :.....	50

Conclusion

Conclusion :	51
---------------------------	-----------

Référence bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des Figures :

Figure 1: Structure chimique de la nicardipine.....	4
Figure 2: Structure 3D chimique de la nicardipine.....	4
Figure 3: Propriétés pharmacocinétique de médicament	7
Figure 4: Métabolisme de médicament dans l'organisme.....	7
Figure 05 : Nicardipal ®.....	18
Figure 06 : Injection intra-péritonéale.....	21
Figure 07 : conservation les organes dans le formol à 10 %.....	21
Figure 08 : Protocole de dissection.....	22
Figure 09 : les échantillons dans les cassettes.....	23
Figure 10 : les cassettes scellées.....	24
Figure 11 : les bains de déshydratation.....	24
Figure 12 : Fixer l'échantillon dans le moule.....	25
Figure 13 : Fixer la cassette au-dessus du moule.....	25
Figure 14 : Bloc de l'échantillon.....	26
Figure 15 : Microtome.....	26
Figure 16 : Fixation l'échantillon sur lame.....	27
Figure 17 : Code d'identification de l'échantillon.....	27
Figure 18 : les étapes de colorations les échantillons par H&E.....	28
Figure 19 : avant et après coloration par l'hématoxyline et l'éosine (H&E).....	29
Figure 20 : Protocole d'expérimentale.....	33
Figure 21 : Chromatogramme de standard de la nicardipine.....	33
Figure 22 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523001 3 mois réel.....	33
Figure 23 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523001 3 mois accélérée.....	34
Figure 24 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523002 3 mois réel.....	34
Figure 25 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523002 3 mois accélérée.....	34
Figure 26 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 01 (dose maximale) rat femelle coloré en H&E (Gr x 10).....	36
Figure 27 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E (Gr x 10).....	36

Figure 28 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Gr x 10).....	36
Figure 29 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 01 (dose maximale) rat male coloré en H&E (Gr x 10).....	36
Figure 30 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E (Gr x 10).....	36
Figure 31 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 03 (dose minimale) de rat male coloré en H&E (Gr x 10).....	36
Figure 32 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 01 (dose maximale) rat femelle coloré en H&E (Gr x 4)	37
Figure 33 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E (Gr x 4)	37
Figure 34 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Gr x 4).....	37
Figure 35 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 01 (dose maximale) rat male coloré en H&E (Gr x 10).....	38
Figure 36 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E (Gr x 10).....	38
Figure 37 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 03 (dose minimale) de rat mal coloré en H&E (Gr x 10).....	38
Figure 38 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 01 (dose maximale) rat femelle coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 39 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 40 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 41 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 01 (dose maximale) rat male coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 42 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 43 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 03 (dose minimale) de rat male coloré en H&E (Gr x 4).....	39
Figure 44 : Concentration de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) chez les rats femelles.....	41
Figure 45 : Concentration l'alanine aminotransférase (ALAT/TGP) chez les rats femelles.....	41

Figure 46 : Concentration de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) chez les rats.....	42
Figure 47 : Concentration de l'alanine aminotransférase (ALAT/TGP) chez les rats males.....	42
Figure 48 : Concentration de phosphatase alcaline chez les rats femelles.....	43
Figure 49 : Concentration de phosphatase alcaline chez les rats males.....	43
Figure 50 : Concentration de triglycéride chez les rats femelles.....	44
Figure 51 : Concentration de triglycéride chez les rats males.....	45
Figure 52 : Concentration de cholestérol chez les rats femelles.....	45
Figure 53 : Concentration de cholestérol chez les rats males.....	46
Figure 54 : Concentration du sodium chez les rats femelles.....	47
Figure 55 : Concentration du potassium chez les rats femelles.....	48
Figure 56 : Concentration de chlore Cl ⁻ dans le sang chez les rats femelles.....	48
Figure 57 : Concentration de bilirubine totale chez les rats femelles.....	49
Figure 58 : Concentration de bilirubine totale chez les rats femelles.....	49
Figure 59 : Mesure la concentration sérique de calcium chez les rats femelles.....	50
Figure 60 : Mesure la concentration sérique de calcium chez les rats males.....	50

Liste des Tableaux :

Tableau 01 : les différents lots de la Nicardipale®.....	19
Tableau 02 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523001 3 mois réel.....	35
Tableau 03 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523001 3 mois accélérée.....	35
Tableau 04 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523002 3 mois réel.....	35
Tableau 05 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523002 3 mois accélérée.....	35

Introduction

Introduction :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 10 millions de décès annuels sont attribuables à l'hypertension artérielle (l'HTA) [1]. L'hypertension ou élévation de la pression artérielle est un problème médical grave qui augmente considérablement le risque de survenue de nombreuses maladies, notamment les maladies cardiaques, cérébrales et rénales [2].

L'hypertension (pression artérielle élevée) correspond à une pression trop élevée dans les vaisseaux sanguins (140/90 mm Hg ou plus). Elle est fréquente mais peut être grave si elle n'est pas traitée. Grâce à l'utilisation déclarée de médicaments antihypertenseurs. On estime à 1,4 milliard le nombre de personnes dans le monde atteintes d'hypertension [2].

Les médicaments antihypertenseurs ont montré leur efficacité pour abaisser les chiffres de la pression artérielle et pour diminuer l'incidence des complications cardiovasculaires. Aujourd'hui huit familles pharmacologiques sont utilisées avec l'indication du traitement de l'hypertension artérielle (HTA) mais les classes les plus anciennes (diurétique et bêtabloquant) sont toujours largement utilisées malgré la mise à disposition de médicaments plus récents (antagonistes calciques[IC], inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 [ARA2]) [3].

La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques (IC) lents de deuxième génération, appartenant au groupe des phényl-dihydropyridines. Elle inhibe à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium. La nicardipine est utilisée dans la prise en charge d'hypertensions artérielles. [4].

Cette étude a pour objectif d'examiner les effets de la nicardipine à différentes doses sur les paramètres sériques de la fonction hépatique, voir les paramètres au niveau du cerveau et du cœur ainsi une étude histologique a été réalisé chez des rats femelles et mâles. Ce travail est réalisé pour la première fois sur l'induction de la nicardipine à différentes doses sur des rats sains.

Ce travail est subdivisé comme suit :

- Une introduction parlant de l'hypertension artérielle et de l'utilisation des médicaments antihypertenseurs, parmi ces derniers la nicardipine, qui est un inhibiteur des canaux calciques.

- D'action sur l'organisme. Une synthèse sur les travaux antérieurs sur la nicardipine, Cette recherche permettra de contextualiser les résultats obtenus et d'approfondir la compréhension des interactions entre ces différents domaines en prenant en compte les données scientifiques les plus récentes.
- Un chapitre est consacré au matériel et méthodes réservé aux différentes techniques utilisées pour mener à terme ce travail.
- Résultats et discussion qui regroupent et traitent tous les résultats des études histologiques et les différents paramètres biochimiques obtenus.
- Enfin, une conclusion et perspectives.

REVUE
&
BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

NICARDIPINE

1. Historique :

La nicardipine a été développée dans les années 1970 dans le cadre d'un effort de recherche visant à créer des inhibiteurs des canaux calciques (ICC), une classe de médicaments qui détend et élargit les vaisseaux sanguins en bloquant l'entrée du calcium dans certaines cellules [5]. Sa première approbation pour un usage médical aux États-Unis en 1988 sous la marque Cardene. Il a été initialement approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle, et plus tard pour la gestion de l'angor chronique stable [6].

Il a été développé par une équipe de chercheurs dirigée par le chimiste Albert Fleckenstein chez Bayer AG, en Allemagne. La structure moléculaire de la nicardipine a été dérivée du composé naturel nifédipine, un autre bloqueur des canaux calciques.

La nicardipine a été inventée par un processus de synthèse chimique et de modification de la structure moléculaire de la nifédipine, un bloqueur des canaux calciques précédemment découvert. Les chercheurs de Bayer AG, dirigés par le chimiste Albert Fleckenstein, exploraient des moyens d'améliorer les propriétés thérapeutiques de la nifédipine.

L'équipe a apporté des modifications structurelles à la molécule de nifédipine, créant de nouveaux dérivés. L'un de ces dérivés était la nicardipine, qui présentait une activité de blocage des canaux calciques et des propriétés pharmacologiques améliorées par rapport à la nifédipine.

L'invention de la nicardipine a nécessité une combinaison d'expertise chimique, de modification systématique de la structure moléculaire et de tests rigoureux pour évaluer son efficacité et son innocuité. Ce processus a conduit au développement de la nicardipine en tant que médicament anticalcique distinct [7].

2. Propriétés physico-chimiques :

La nicardipine appartient à la classe des composés organiques connus sous le nom d'acides dihydropyridinecarboxyliques et dérivés. Les acides dihydropyridinecarboxyliques et leurs dérivés sont des composés contenant une fraction dihydropyridine portant un groupe acide carboxylique [8].

La nicardipine a une formule brute $C_{26}H_{29}N_3O_6$, possédant une masse moléculaire de 479.525 g/mol, un point d'ébullition de 136-138°C, coefficient de partage Log P 3.6. La nicardipine est un composé basique très fort basé sur son pKa a une constante d'acidité 8,18. Elle présente sous forme solide. Son nom IUPAC (International Union of Pure and Applied

Chemistry) est le 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)pyridine-3,5-dicarboxylate de 2[benzyl(méthyl)amino]éthyle méthyle. (voir figure 01,02)[9].

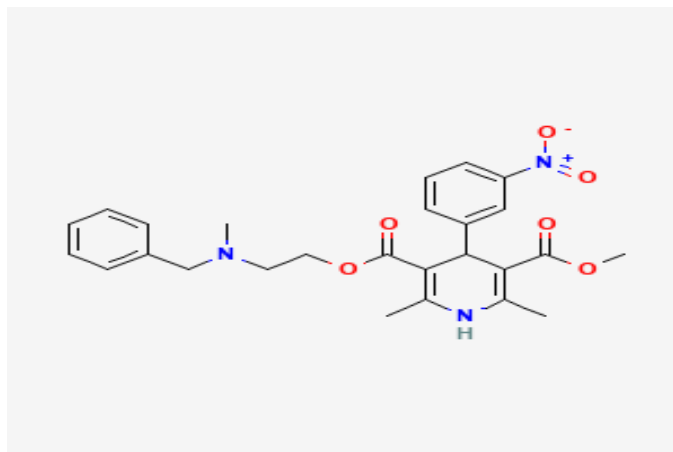


Figure 1: Structure chimique de la nicardipine[10]

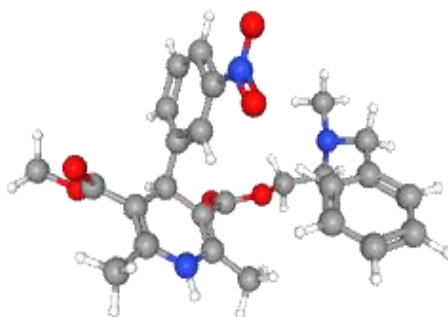


Figure 2: Structure 3D chimique de la nicardipine[10]

3. Propriétés pharmacologique :

3.1 Propriétés pharmacodynamiques :

3.1.1 Mécanisme d'action :

La nicardipine est un inhibiteur de deuxième génération des canaux calciques lents, faisant partie du groupe des phényl-dihydropyridines. Elle présente une sélectivité plus élevée pour les canaux calciques de type L présents dans le muscle lisse vasculaire par rapport aux cardiomyocytes. À de très faibles concentrations, elle inhibe l'entrée de calcium intracellulaire. Son action principale se situe au niveau du muscle lisse des artères, ce qui se

traduit par des changements significatifs et rapides de la pression artérielle, avec un effet baroréflexe minimal sur la fonction cardiaque. La nicardipine, administrée par voie générale, est un puissant vasodilatateur qui diminue les résistances périphériques et abaisse efficacement la pression artérielle. La fréquence cardiaque augmente temporairement tandis que le débit cardiaque, grâce à la diminution de la post-charge, augmente de manière importante et durable. Chez l'homme, la nicardipine exerce un effet vasodilatateur à la fois en administration aiguë et chronique sur les artères de petit et gros calibres, améliorant ainsi le débit sanguin et la compliance artérielle. Elle réduit également la résistance vasculaire rénale [4].

3.1.2 Effets pharmacodynamiques :

Lorsqu'elle est administrée par voie générale, la nicardipine agit comme un vasodilatateur puissant qui réduit les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle. La fréquence cardiaque augmente transitoirement, tandis que le débit cardiaque augmente de manière importante et durable en raison de la diminution de la post-charge.

Chez l'homme, l'effet vasodilatateur de la nicardipine, tant en administration aiguë qu'en administration chronique, affecte à la fois les petits et les gros troncs artériels, augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle. La résistance vasculaire rénale est également réduite [8].

La nicardipine, un bloqueur des canaux calciques de la dihydropyridine, est utilisée seule ou avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine stable chronique et l'angine de Prinzmetal. La nicardipine est similaire à d'autres vasodilatateurs périphériques. La nicardipine inhibe l'afflux de calcium extracellulaire à travers les membranes des cellules musculaires lisses myocardiques et vasculaires, peut-être en déformant le canal, en inhibant les mécanismes de contrôle des ions ou en interférant avec la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique.

La diminution du calcium intracellulaire inhibe les processus contractiles des cellules musculaires lisses myocardiques, provoquant une dilatation des artères coronaires et systémiques, une augmentation de l'apport en oxygène au tissu myocardique, une diminution de la résistance périphérique totale, une diminution de la pression artérielle systémique et une diminution de la post-charge [9].

3.2 Propriétés pharmacocinétique :

3.2.1 Distribution :

La nicardipine présente une forte liaison aux protéines plasmatiques, couvrant une large plage de concentrations [11].

3.2.2 Biotransformation :

La nicardipine subit un métabolisme par l'enzyme cytochrome P450 3A4. Des études menées chez l'homme, qu'il s'agisse d'une dose unique ou d'administrations répétées trois fois par jour pendant trois jours, ont démontré que moins de 0,03 % de nicardipine non modifiée était retrouvée dans l'urine après administration par voie orale ou intraveineuse. Le principal métabolite présent dans l'urine humaine est le glucuronide de la forme hydroxy, qui est formé par l'oxydation du groupe N-méthylbenzyle et l'oxydation du cycle pyridine [11].

3.2.3 Elimination :

Au cours des 96 heures suivant l'administration simultanée d'une dose intraveineuse de nicardipine marquée et d'une dose orale de 30 mg toutes les 8 heures, 49% de la radioactivité a été détectée dans l'urine et 43% dans les fèces. Aucune forme inchangée de nicardipine n'a été retrouvée dans l'urine parmi les produits administrés. Le profil d'élimination du médicament après une dose intraveineuse se caractérise par trois phases, avec des demi-vies correspondantes : une phase alpha de 6,4 minutes, une phase bêta de 1,5 heure et une phase gamma de 7,9 heures.

La pharmacocinétique de la nicardipine administrée par voie intraveineuse a été étudiée chez des individus présentant différents niveaux d'insuffisance rénale : sévère (nécessitant une hémodialyse avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min), légère/modérée (clairance de la créatinine de 10 à 50 ml/min) et fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min). À l'état d'équilibre, on a observé des valeurs significativement plus élevées de C_{max} , ainsi qu'une clairance significativement réduite chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère/modérée par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Aucune différence significative n'a été observée dans les principaux paramètres pharmacocinétiques entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère et ceux ayant une fonction rénale normale [11].

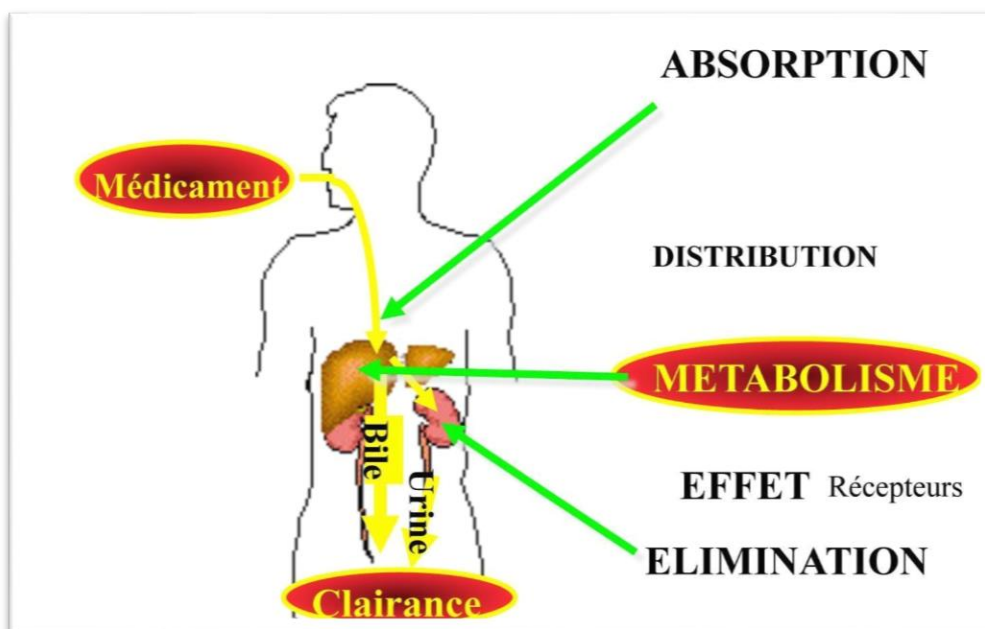


Figure 3: Propriétés pharmacocinétique de médicament[12]

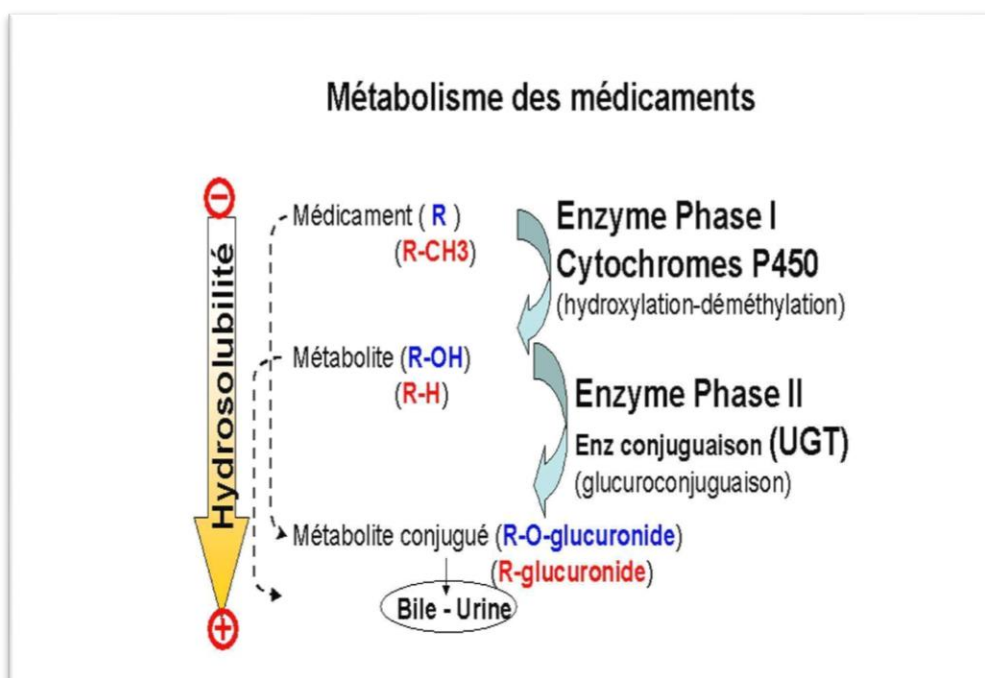


Figure 4: Métabolisme de médicament dans l'organisme[12]

I.4 Toxicocinétique :

Les inhibiteurs calciques dans tous leurs sous-types ciblent les canaux calciques voltage-dépendants de type L. Les canaux calciques voltage-dépendants de type L sont prédominants dans les sites et rôles suivants :

Dépolarisation du nœud sino-auriculaire (SA) et propagation des impulsions à travers le nœud auriculo-ventriculaire (AV). L'entrée de calcium pendant la phase de plateau du potentiel d'action dans les cellules myocardiques libère le calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytosol, déclenchant la contraction du myocarde. La force de contraction est directement proportionnelle à la concentration intracellulaire de calcium, ce qui permet à l'actine et à la myosine d'interagir. La concentration de calcium cytosolique médiée par l'afflux de calcium membranaire est responsable du maintien du tonus musculaire lisse vasculaire. L'afflux de calcium est également responsable de la sécrétion d'insuline. Tous les ICC sont très bien absorbés par voie orale dans tous les sous-types, subissent un métabolisme hépatique de premier passage étendu, sont lipophiles, se lient facilement aux protéines plasmatiques et ont un grand volume de distribution (> 2 litres / kg). L'élimination par hémodialyse ou hémofiltration est inefficace.

À des doses plus élevées, la clairance ralentit, car la clairance hépatique passe d'une cinétique de premier ordre à une cinétique d'ordre nul. Les ICC classiquement utilisés appartiennent à trois classes chimiques principales, chaque sous-classe ayant des affinités différentes pour le tissu cardiaque et le muscle lisse vasculaire :

- Phénylalkylamines (vérapamil)
- Benzothiazépines (diltiazem)
- Dihydropyridines (nifédipine, amlodipine, félodipine, isradipine, nicardipine, nimodipine)

Le vérapamil a une forte affinité pour le myocarde et le muscle lisse vasculaire. Il supprime la contractilité cardiaque, l'automatisme ganglionnaire SA, la conduction ganglionnaire AV et provoque une vasodilatation puissante. Diltiazem a une gamme d'effets similaire à celle du vérapamil avec moins de vasodilatation ; Son effet est plus puissant sur l'action chronotrope. Les dihydropyridines sont des vasodilatateurs très efficaces mais exercent moins d'influence sur les stimulateurs cardiaques et la contractilité myocardique [13] [14] [15].

Avec des surdosages importants, la concentration sérique et tissulaire de ces médicaments est si excessive que la différence pharmacologique d'affinité et d'action entre les sous-classes est dépassée. Ainsi, le vérapamil et le diltiazem provoquent des bradycardies importantes, une hypotension, des troubles de la conduction et des rythmes d'échappement. La nifédipine déclenche une hypotension et une tachycardie sinusale réflexe [16].

Les inhibiteurs calciques de toutes les sous-classes réduisent la sécrétion d'insuline pancréatique et induisent une résistance à l'insuline des organes terminaux, provoquant une hyperglycémie. De plus, les ICC interfèrent avec l'action mitochondriale stimulée par le calcium et le catabolisme du glucose, il en résulte une production de lactate et une hydrolyse de l'ATP, contribuant à l'acidose [17].

CHAPITRE II

TRAVAUX

ANTÉRIEUR

1.Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée : données observationnelles en population :

Les inhibiteurs des canaux calciques (ICC), tels que la nifédipine (Adalate®) et la nicardipine (Loxen®), sont couramment utilisés en France comme tocolytiques pour traiter la menace d'accouchement prématuré (MAP). Une étude observationnelle a comparé l'utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la MAP.

L'étude a inclus 304 patientes traitées par un ICC en première intention dans 73 maternités. Parmi elles, 93 (30,6 %) ont reçu de la nifédipine et 211 (69,4 %) de la nicardipine. Dans la majorité des maternités (69 sur 73), le même ICC était systématiquement choisi.

Les résultats ont montré que les patientes traitées par nifédipine étaient moins souvent admises après transfert in utero et avaient moins fréquemment une rupture prématurée des membranes par rapport à celles traitées par nicardipine. De plus, le délai médian entre L'admission et l'accouchement était significativement plus long avec la nifédipine.

Après ajustement en fonction des critères de gravité de la MAP, le risque d'accoucher dans les sept jours n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Les effets secondaires étaient rapportés chez un faible pourcentage de patientes dans les deux groupes, sans différence significative entre eux.

Il a été déduit quel choix de l'ICC était probablement influencé par la pratique du centre médical. La nicardipine était préférée en cas de MAP sévère, mais elle ne semblait pas offrir une plus grande prolongation de la grossesse par rapport à la nifédipine administrée par voie orale. Des études supplémentaires, notamment des essais cliniques randomisés, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et guider les décisions thérapeutiques en cas de menace d'accouchement prématuré [18].

2.Complications cardiaques maternelles à la nicardipine au cours du traitement de la menace d'accouchement prématuré à propos de 2 cas :

L'objectif de cette étude est de rapporter les complications maternelles (type œdème aigu du poumon) de la Nicardipine (Loxen) lors du traitement de la menace d'accouchement prématuré. Deux femmes gestantes, à 33 et 27 semaines de grossesse respectivement,

présentent une anémie avec hypovolémie, ont été traitées, pour menace d'accouchement prématuré, par la Nicardipine à la dose de 4 mg/h, Ils ont reçu en 48 et 38 h, respectivement, un total de 171 et 195 mg de Nicardipine Respectivement aussi. Les résultats de cette étude ont montré que Les patients ayant reçu 171 et 195 mg de Nicardipine, ont présenté, respectivement, 72 et 36 h après l'administration du médicament, un œdème aigu du poumon. Donc ont Conclu que Ces résultats suggèrent que le protocole thérapeutique devrait être revu. En outre, des études complémentaires sur des grandes séries sont nécessaires [19].

3.Influence de la nicardipine sur la fonction rénale et de la cyclosporine plasmatique chez les patients transplantés rénaux :

Une étude rétrospective a été menée pour évaluer l'effet du nicardipine, un nouveau bloqueur des canaux calciques, sur la fonction rénale et la concentration plasmatique de cyclosporine chez les patients transplantés rénaux. Les résultats suggèrent une interaction pharmacologique entre le nicardipine et la cyclosporine.

L'étude a porté sur 71 patients transplantés rénaux stables traités avec de faibles doses de cyclosporine et de prednisone. Parmi ces patients, 48 % ont développé une hypertension et ont reçu différents médicaments antihypertenseurs, dont le nicardipine. Les patients ont été divisés en trois groupes : les patients normotendus, les patients hypertendus recevant du nicardipine et les patients hypertendus recevant d'autres médicaments.

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge, de sexe, de durée de la greffe, de dose moyenne de cyclosporine et de concentration plasmatique moyenne de cyclosporine entre les trois groupes. Cependant, la fonction rénale était meilleure chez les patients normotendus par rapport aux patients hypertendus.

Les patients du groupe recevant du nicardipine ont été comparés avant et après 10 semaines de traitement. Malgré une réduction significative de la dose de cyclosporine, la concentration plasmatique de cyclosporine a augmenté, tandis que la créatinine sérique est restée inchangée. Cela suggère une interaction cliniquement significative entre le nicardipine et la cyclosporine, probablement en raison d'une inhibition compétitive du métabolisme de la cyclosporine dans le foie.

Des études animales et chez les patients transplantés rénaux ont montré que la cyclosporine provoque une vasoconstriction intra rénale. Des études antérieures ont suggéré un effet bénéfique du nifédipine, un autre inhibiteur des canaux calciques, sur la fonction

rénale chez les patients traités par la cyclosporine. Cependant, cette étude n'a pas confirmé ces résultats pour le nicardipine.

Il est donc nécessaire de mener d'autres études prospectives pour mieux comprendre les interactions pharmacologiques et les effets hémodynamiques des différents inhibiteurs des canaux calciques chez les patients recevant de la cyclosporine dans le cadre d'une transplantation rénale [20].

4.Nicardipine intraveineuse pour le traitement de l'hypertension sévère chez les enfants :

Cette étude visait à évaluer l'efficacité de la nicardipine intraveineuse dans le traitement de l'hypertension sévère chez les enfants. Les dossiers médicaux de 29 enfants ont été examinés rétrospectivement, avec un âge moyen de 94 mois. La durée moyenne de l'hypertension sévère avant l'administration de la nicardipine était de 12,5 heures. La majorité des patients (74 %) avaient déjà reçu d'autres antihypertenseurs avant la nicardipine.

Les résultats ont montré qu'une dose initiale moyenne de nicardipine était de $0,8 \pm 0,3$ $\mu\text{g/kg}$ (intervalle de 0,2 à 1,3 $\mu\text{g/kg/min}$) et la dose moyenne nécessaire pour atteindre la tension artérielle cible était de $1,8 \pm 1,0$ $\mu\text{g/kg/min}$ (intervalle de 0,3 à 4,0 $\mu\text{g/kg/min}$). Le contrôle de la pression artérielle était obtenu en moyenne dans les $2,7 \pm 2,1$ heures suivant le début de l'administration de la nicardipine. Le traitement à la nicardipine a entraîné une réduction de 16 % de la pression artérielle systolique, une réduction de 23 % de la pression artérielle diastolique et une augmentation de 7 % de la fréquence cardiaque. La nicardipine a été efficace en monothérapie dans 84 % des cas. Cependant, des effets indésirables tels que la tachycardie, les bouffées vasomotrices, les palpitations et l'hypotension ont été observés. En effet, l'administration de nicardipine intraveineuse dans une unité de soins intensifs, avec une surveillance étroite, s'est avérée efficace pour réduire la pression artérielle chez les enfants atteints d'hypertension sévère. Cependant, des études prospectives plus vastes sont nécessaires pour confirmer ces résultats [21].

5.Gestion de l'hypertension dans les services d'urgence :

Cet travail met en lumière l'omniprésence de l'hypertension artérielle (TA) parmi les patients hospitalisés aux urgences, et décrit l'approche actuelle de prise en charge de ces personnes, mettant en avant le rôle crucial des cliniciens en médecine d'urgence dans la

réduction des conséquences néfastes liées à une TA élevée. Pour la grande majorité des patients présentant une pression artérielle élevée aux urgences et ne présentant pas de nouvelle lésion des organes liée à une élévation de la pression artérielle, il n'est pas recommandé ni sûr de réduire immédiatement la pression artérielle au sein du service des urgences. Cependant, dans les semaines qui suivent une visite au service des urgences, il est urgent d'améliorer la prise en charge des patients présentant une hypertension élevée ou non diagnostiquée précédemment. Cependant, la médecine d'urgence joue un rôle clé et en constante évolution dans la réduction des conséquences néfastes liées à une TA élevée [22].

6.Efficacité de la nicardipine à faible dose pour le traitement d'urgence de l'hypertension post-partum sévère dans les unités de soins intensifs maternels :

Cette étude visait à évaluer l'efficacité de la nicardipine intraveineuse à faible dose pour la prise en charge de l'hypertension post-partum sévère dans les unités de soins intensifs (USI) maternelles. La posologie de nicardipine administrée dépendait de la pression artérielle systolique (PAS) du patient. Les résultats ont montré que les patients ayant une PAS de 160-179 mmHg, l'intervalle de temps pour atteindre la pression artérielle cible était de $14,04 \pm 11,00$ minutes, avec des ajustements apportés à la posologie de nicardipine $1,46 \pm 1,17$ fois. Pour les patients avec une $PAS \geq 180$ mmHg, l'intervalle était de $30,75 \pm 16,15$ minutes et les ajustements ont été effectués $1,62 \pm 1,38$ fois. Bien que trois patients n'aient pas atteint la pression artérielle cible dans les 60 minutes, aucun effet indésirable grave n'a été observé. Ces résultats suggèrent que la nicardipine à faible dose peut être utilisée de manière sûre et efficace pour abaisser rapidement l'hypertension artérielle chez les patients souffrant d'hypertension post-partum sévère admis aux soins intensifs [23].

7.La nicardipine dans le traitement de l'hypertension antépartum sévère pendant la grossesse : neuf ans d'expérience chez plus de 800 femmes :

Une étude rétrospective multicentrique a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité du nicardipine intraveineux dans le traitement de l'hypertension antépartum sévère chez les femmes enceintes. L'étude a inclus 830 femmes enceintes de plus de 20 semaines atteintes d'hypertension sévère, définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 160 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 110 mm Hg. Après une heure de traitement, les deux tiers des femmes ont atteint des niveaux de PAS inférieurs à 160 mm Hg et de PAD inférieurs à 100 mm Hg, avec une pression artérielle moyenne inférieure à 120 mm Hg chez 75% des femmes.

Dans les deux heures suivant le traitement, 77,4% des femmes ont obtenu un traitement réussi, et le nicardipine s'est avéré efficace dans tous les cas. Bien que 42,7 % des femmes aient subi une baisse temporaire de la pression artérielle diastolique (inférieure à 70 mmHg) au cours des deux premières heures, cela n'a eu aucun effet indésirable sur la mère ou le fœtus. La réduction ou l'arrêt de la dose de nicardipine a résolu la chute diastolique dans tous les cas.

Une seule situation de détresse fœtale a été attribuée à une hypotension maternelle, nécessitant une césarienne plus de deux heures après le début du traitement. Les symptômes tels que les maux de tête, les nausées et les vomissements ont diminué de manière significative pendant le traitement.

Les résultats de Cette étude indiquent que le nicardipine est efficace et sûr. En raison de son taux élevé de réussite et de son profil de sécurité acceptable, le nicardipine devrait être considéré comme un traitement de première intention chez les femmes enceintes souffrant d'hypertension sévère [24].

8.Nicardipine intraveineuse chez les patients japonais atteints d'une hémorragie intracérébrale aiguë : une analyse des données individuelles des participants :

Une revue systématique et une analyse des données individuelles des participants pour évaluer l'effet de la nicardipine intraveineuse sur les résultats cliniques chez les patients japonais souffrant d'hémorragie intracérébrale aiguë. Dans l'étude de 499 patients japonais, 35,6% % des patients ont connu un décès ou une incapacité 90 jours et 15,6% avaient une hypertrophie de l'hématome. Les résultats sont montrés que les réductions de la pression artérielle systolique avec la nicardipine étaient associées à un risque réduit d'expansion de l'hématome et de décès ou d'invalidité à 90 jours. La pression artérielle systolique moyenne au cours des 24 heures précédentes était positivement associée à ces résultats indésirables. Les résultats pour les patients japonais étaient plus prononcés que ceux rapportés pour tous les patients dans le monde. Il a été conclu que l'administration intraveineuse continue de nicardipine à des niveaux de pression artérielle systolique plus bas peut améliorer les résultats cliniques chez les patients japonais présentant une hémorragie intracérébrale aiguë. [25].

9.Comparaison de l'effet du captopril® oral et de la nicardipine dans la crise hypertensive :

Cette étude prospective randomisée a comparé l'efficacité et l'innocuité du captopril oral et de la nicardipine dans le traitement de la crise hypertensive. Cinquante patients ont été inscrits et leurs niveaux de pression artérielle systolique, de pression artérielle diastolique et de fréquence cardiaque ont été évalués pendant 4 heures après l'administration du médicament. Le succès du traitement a été défini comme une réduction de la pression artérielle systolique d'au moins 20 %.

Les deux médicaments ont montré une efficacité similaire, avec des niveaux de pression artérielle comparables après 2 heures de traitement. Le taux de succès thérapeutique était également similaire dans les deux groupes. Cependant, chez les patients de plus de 70 ans, le captopril avait un taux de réussite inférieur. La fréquence cardiaque a diminué de manière significative avec le captopril, mais aucun effet secondaire n'a été observé dans l'étude.

Le captopril oral et la nicardipine sont tous deux efficaces et sûrs dans le traitement des crises hypertensives. [26].

10.Effets de la nicardipine intraveineuse sans les crises hypertensives sévères :

L'hypertension artérielle (HTA) est une affection courante avec des complications potentiellement graves. Cette étude porte sur l'utilisation de la nicardipine intraveineuse dans le traitement des crises hypertensives. Une étude de cas a inclus 32 patients présentant une poussée hypertensive associée à des complications viscérales telles qu'un accident vasculaire cérébral, une encéphalopathie hypertensive, un œdème pulmonaire aigu et une oligo-anurie.

Les patients ont reçu un traitement antihypertenseur avec de la nicardipine intraveineuse, en suivant un protocole thérapeutique comprenant une phase d'attaque et une phase d'entretien. La normalisation de la pression artérielle a été observée avec une réduction significative de la pression systolique et diastolique, grâce à des doses modulables de nicardipine. L'effet antihypertensif a été maintenu avec une posologie moyenne de nicardipine.

L'étude a également montré une accélération non significative de la fréquence cardiaque et l'absence d'effets secondaires indésirables. Ainsi, la nicardipine intraveineuse est

considérée comme un choix de traitement efficace, rapide, facile à utiliser et bien toléré dans les crises hypertensives sévères [27].

11.Comparaison entre la clévidipine et la nicardipine dans les maladies cérébrovasculaires : une revue systématique et une méta-analyse :

L'objectif de cette étude était d'explorer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs tels que le clévidipine et le nicardipine dans le contrôle de l'hypertension artérielle aiguë (HTA) et la réduction de l'incidence des maladies cérébrovasculaires (MCV) qui affectent les vaisseaux sanguins du cerveau et la circulation cérébrale. L'examen a analysé cinq articles portant sur 546 patients et a révélé que le groupe traité avec le clévidipine atteignait plus rapidement la pression artérielle systolique (PAS) cible par rapport au groupe traité avec le nicardipine. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments. De plus, le groupe clévidipine nécessitait une quantité totale d'infusion significativement inférieure pour atteindre la PAS cible. Des études prospectives à grande échelle sont nécessaires pour comparer l'efficacité du clévidipine et du nicardipine chez les patients atteints de MCV [28].

12.Traitement de l'hypertension artérielle des nouveau-nésprématuré par l'administration intraveineuse de nicardipine :

Cette étude a évalué la nicardipine intraveineuse chez 12 nouveau-nés prématurés souffrant d'hypertension artérielle. Les résultats ont montré que la nicardipine était efficace et bien tolérée, sans effets secondaires graves. La posologie de la nicardipine a été ajustée en fonction de la réponse tensionnelle et la durée du traitement variait de 3 à 56 jours.

La nicardipine a entraîné une diminution de la pression artérielle chez ces prématurés hypertendus, sans provoquer d'hypotension, de tachycardie, d'œdème ou de flush. Ces résultats suggèrent que la nicardipine intraveineuse pourrait être un choix de traitement approprié pour l'hypertension chez les prématurés.

Cependant, des études cliniques et pharmacocinétiques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats prometteurs et évaluer plus précisément l'efficacité et la sécurité de la nicardipine chez les prématurés hypertendus [29].

13. Etude des variations de la pharmacocinétique et des effets pharmacodynamiques cardiovasculaires de la Digoxine® sous l'influence de la Co-administration de la Nicardipine chez l'homme en insuffisance cardiaque :

L'effet des inhibiteurs du canal calcique lent sur les taux sériques de digoxine a été largement étudié, en particulier avec le vérapamil et la nifédipine. Ces inhibiteurs calciques augmentent significativement les concentrations sériques de digoxine en réduisant sa clairance totale. En revanche, l'association nicardipine-digoxine a été moins étudiée. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'influence de la nicardipine orale sur la pharmacocinétique de la digoxine et les effets pharmacodynamiques de la digoxine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

L'administration orale de nicardipine chez ces patients traités chroniquement par la digoxine a montré peu de changement dans la pharmacocinétique de la digoxine et jamais dans les zones toxiques. L'interprétation des variations des taux sériques de digoxine reste complexe. De plus, la nicardipine améliore la fonction ventriculaire gauche et la contractilité myocardique en réduisant la post charge grâce à sa vasodilatation périphérique induite par l'action. Cela tend à contrebalancer la vasoconstriction induite par la digoxine

Toutefois, l'administration de nicardipine orale chez des patients traités par la digoxine n'a que peu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. De plus, la nicardipine améliore la fonction cardiaque en réduisant la post-charge grâce à sa propriété vasodilatatrice [30].

MATÉRIEL
&
MÉTHODE

I. Préparation de la nicardipine :

Ce travail a été réalisé dans un cadre d'une convention entre l'université Oran1 en spécifique le laboratoire Biochimie et bio-toxicologie (laboratoire BTE-BD-PR) et laboratoire Pharmaceutique SOPHAL SPA.

1. Production de la nicardipine (Nicardipale® 10mg/10ml) :

1.1. Validation le principe actif et les excipients :

Tout d'abord, avant de passer à la production, la matière première et les excipients traversent différent processus très complexe afin de s'assurer de la conformité du médicament. Le laboratoire pharmaceutique de recherche et du développement certifié valide la qualité des principes actif et le choix des excipients, il permet de déterminer la composition qualitatif et quantitative, le mode de fabrication et le conditionnement du produit. Une fois le prototype est validé, l'équipe de laboratoire est chargée de faire la transposition au production l'unité 5 (spécialisé dans la production des médicaments injectable).

1.2. Processus de production de la nicardipine (Nicardipale® 10mg/10ml) :

Après plusieurs processus complexes le médicament est prêt pour le chargement dans les Vial ambré stérilisé, le produit fini est vérifié à vue d'œil sur des fonds noir et blanc, ceci afin de détecter la présence éventuelle de fibres ou de particules. Ensuite le produit est soumis à la stabilité.

L'étape de la stabilité a pour objectif de voir si un produit pharmaceutique ou une substance active peut subir des changements dans les conditions spécifiques telles que la température, l'humidité de l'air et la lumière, pour une période donnée. Les résultats de ces études permettront de déterminer la durée de conservation et les conditions de stockage recommandées pour la substance active ou le médicament.



Figure 05 : Nicardipal ®

2. Contrôle et qualité (CQ) :

Après la phase de production et de stabilité, le laboratoire de contrôle qualité (CQ) de SOPHAL SPA procède à des analyses approfondies dans six unités différentes et spécifiques : stabilité, physico-chimie, microbiologie, biotechnologie, salle de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), ainsi que l'unité d'échantillonnages.

Après la période de stabilité du médicament, il est soumis à plusieurs tests afin de déterminer sa conformité. Les tests effectués sur Nicardipale® (nicardipine 10 mg/10 ml) sont représentés comme suit : 1-Aspect de la poudre. 2-Identification par infrarouge (IR) et chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) 3- Teneur en eau 4-Test de chlorure 5-Dosage par HPLC 6-Dosage des substances actives 7-Dénombrement des germes aérobies totaux 8-Dénombrement des levures et moisissures totales.

3. Dosage par HPLC :

- **Préparation de tampon** : Dissoudre 1.36g de potassium phosphate monobasique dans 1L d'eau distillée, agiter.
- **Préparation phase mobile** : Mélanger 800ml de méthanol avec 200ml tampon, agiter, filtrer et dégazer
- **Préparation diluent** : Mélanger 500ml d'acétonitrile avec 500ml de tampon, agiter, filtrer.
- **Préparation de solution standard** : Peser 10mg de nicardipine Hcl standard et transférer dans une fiole de 100 ml et compléter avec diluent, mélanger pour avoir une [c] de 0.1mg/ml éliminer 2 à 3 ml de filtration.

- **Préparation de solution échantillon :** Prélever 1 ml de la solution injectable de Nicardipale®, le transférer dans une fiole de 10 ml, compléter avec le diluent, filtrer à 0,45 µm pour obtenir une concentration de 0,1 mg/ml, puis éliminer 2 à 3 ml par filtration. Le test est ensuite réalisé sur quatre lots de Nicardipale® (523001 et 523002, en conditions accélérées et réelles, avec une durée de stabilité de 3 mois pour chaque lot) tableaux 01. On prépare des solutions échantillons et standards pour chacun des lots et on les injecte séparément dans le chromatographe en phase liquide à haute performance (HPLC). Les chromatogrammes sont enregistrés, et les réponses des principaux pics obtenus sont mesurées à une longueur d'onde.

Tableau 01 : les différents lots de la Nicardipale®

Les lots	Durée
523001 (réel)	3 mois
523002 (réel)	3 mois
523001 (accélérée)	3 mois
523002 (accélérée)	3 mois

- **Procédures :** Injecter séparément des volumes égaux de solution échantillon 1-1 et solution standard dans la chromatographie (HPLC) et enregistrer les chromatogrammes et mesurer les réponses des principaux pics obtenus. Enregistrer les chromatogrammes et mesurer les réponses des principaux pics obtenus, le Volume d'injection est à 20 µl et la Longueur d'onde de lecture 205 nm, le Calcul du pourcentage de nicardipine est selon la formule suivante :

$$Q = (A \text{ éch}/A \text{ étalon}) \times (C \text{ étalon}/C \text{ éch}) \times P$$

II. Matériel animale :

La présente étude a été réalisée à l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, située à l'Université Belgaid Oran 2. Le choix du modèle animal s'est porté sur des rats femelles et mâles de souche Wistar, présentant un poids initial variant entre 150 et 220 grammes.

1.Préparation des animaux :

Les rats Wistar sélectionnés étaient âgés de 4 mois, avec un poids corporel chez les femelles compris (150g et 220g) et chez les males compris (150g et 216g), les rats ont été répartis en trois lots. Chaque lot de rat femelle contient 5, par contre celui des rats mâles comporte 4 rats.

Le lot 1 (dose maximale) : reçoit une injection intra-péritonéale (voir la figure 4) de la nicardipine (1 mg/kg de poids corporel) pendant 6 jours avec accès libre à l'eau et à la nourriture et l'autre (**voir annexe**).

Le lot 2 (Témoin) : reçoit injection intra-péritonéale de l'EPPI 1ml, recevant un régime alimentaire équilibré ainsi qu'un accès libre à l'eau (**voir annexe**).

Le lot 3 (dose minimale) : reçoit injection intra-péritonéale de la nicardipine (0.5 mg/kg de poids corporel) pendant 6 jours avec accès libre à l'eau et à la nourriture et l'autre (**voir annexe**).

Pendant la période du traitement, les urines ont été collectés et conserver dans le thymol d'isopropanol et conserver à 4°C. Le sacrifice a été effectué la matinée du 7eme jour pour éviter tout effet de stress. Les échantillons de sang ont été recueillis par ponction d'artère abdominale dans des tubes EDTA, puis centrifugés à 3000 rtm pendant 12 minutes. Le sérum obtenu a été conservé à -20 °C pour des analyses ultérieures. Les reins, le cœur, le foie et le cerveau sont prélevés simultanément avec précaution. Ils sont lavés avec une solution de l'eau physiologique NaCl à 9%. Puis ils sont conservés dans les vials contenant formol à 10 % pour des coupes histologiques (**voir la figure 6,7,19**).



Figure 06 : Injection intra-péritonéale



Figure 07 : conservation les organes dans le formol à 10 %

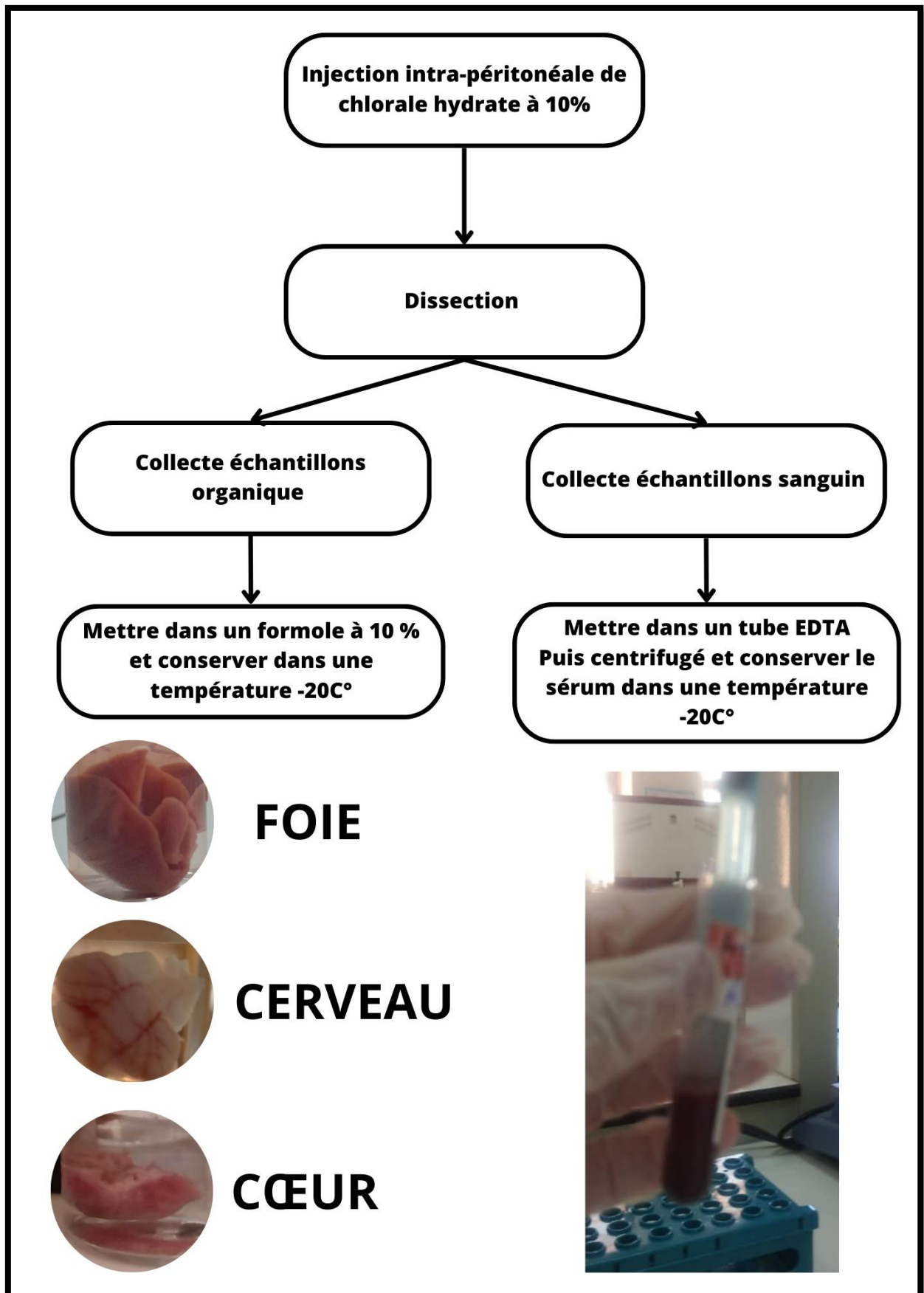


Figure 08 : Protocole de dissection

II Anatomopathologie :

L'anapath consiste à examiner les organes, les tissus ou les cellules. Cette technique a été réalisée au niveau du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran (CHU) dans le laboratoire anatomopathologie du pavillon de chirurgie. Les étapes de l'anapath et de la cytologie pathologique peuvent varier en fonction du processus spécifique utilisé dans un laboratoire ou un établissement de santé donné.

1. Les étapes d'anatomopathologie :

Les organes conservés dans le formol ont fait l'objet de cette

1.1 Coupe histologique :

Le processus débute par la collecte d'échantillons de tissus ou de cellules à partir du matériel histologique. Cette étape est réalisée par un spécialiste. Lorsque des anomalies sont détectées par des radiographies ou des scanners dans le matériel histologique, l'échantillon est prélevé spécifiquement à ces endroits. Dans les cas où aucune anomalie n'est visible, l'échantillon est prélevé de manière aléatoire.

1.2 Fixation :

Les échantillons (cœur, foie, cerveau) sont placés dans des cassettes spéciales (**voir la figure 08**), avec un code d'identification est attribué à chaque échantillon. Ensuite, les cassettes sont hermétiquement scellées (**voir la figure 09**) cassettes sont fixées dans un fixateur, généralement à base de formol pendant 24 heures, afin de préserver la structure et la composition chimique des échantillons.



Figure 09 : les échantillons dans les cassettes



Figure 10 : les cassettes scellées

1.3 Déshydratation :

L'échantillon doit subir une déshydratation préalable (**voir la figure 10**) :

- Les cassettes contenant les échantillons sont immergées dans un bain d'éthanol pendant 1,5 heure.
- Elles sont transférées dans un autre bain d'éthanol pendant 1,5 heure supplémentaire.
- Elles sont ensuite plongées dans un bain d'acétone pendant 1,5 heure.
- Enfin, elles sont immergées dans un bain de toluène pendant 1,5 heure.



Figure 11 : les bains de déshydratation

Avant de passer à l'étape d'inclusion, immerger les cassettes dans un bain de paraffine fondu et les mettre dans une étuve température 60 C° pendant 24 heure.

1.4 Inclusion :

Il est crucial d'assurer que l'échantillon est fixé correctement dans le **moule (voire la figure 11)**. Mettre l'échantillon dans un moule contenant paraffine fondu, fixer au-dessus de moule le dos de la cassette (**voir figure 12**). En cas où il y'a plusieurs échantillons, positionnés au même niveau. Enfin mettre tous les moules dans un frigo pour refroidir, Une fois refroidi, un bloc de paraffine solide est obtenu, facilitant ainsi la réalisation de coupes minces (**Voire la figure 13**).



Figure 12 : Fixer l'échantillon dans le moule



Figure 13 : Fixer la cassette au-dessus du moule

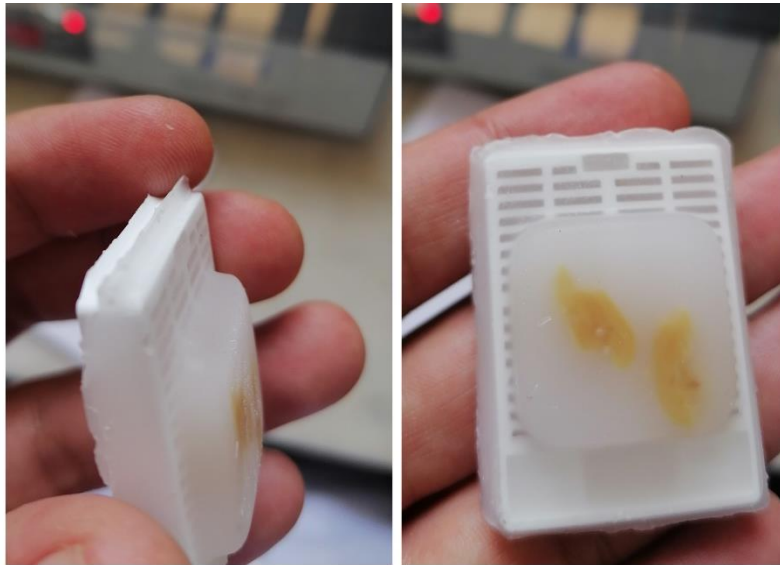


Figure 14 : Bloc de l'échantillon

1.5 Coupe en tranches minces :

Les échantillons inclus dans le bloc de paraffine (**voir la figure 13**) sont coupés en tranches minces d'environ 2 à 5 micromètres d'épaisseur à l'aide d'un microtome (**voir la figure 14**), ce qui permet d'obtenir des coupes très fines. Ensuite, ils sont préparés dans des lames en verre et placés sur une plaque chauffante à 40 C° ajouter de l'albumine sur les lames pour les dilater et les fixer (**voir la figure 15**). Un code d'identification correspond à chaque lame de l'échantillon (**voir la figure 16**).



Figure 15 : Microtome



Figure 16 : Fixation l'échantillon sur lame



Figure 17 : Code d'identification de l'échantillon

1.6 Coloration :

Les coupes de tissus sont soumises à des techniques de coloration spécifiques afin de mettre en évidence les caractéristiques cellulaires et tissulaires. Différents colorants peuvent être utilisés pour distinguer les différents tissus. Les colorants acides sont utilisés pour colorer les substances basiques de la cellule, tandis que les colorants basiques sont utilisés pour colorer les substances acides de la cellule.

Durant l'étude ont utilisé généralement deux colorants différents. L'hématoxyline et l'éosine (H&E) sont couramment utilisés ensemble. L'hématoxyline colore les noyaux en

violet, tandis que l'éosine colore les cytoplasmes en rose. Cette combinaison de colorants permet une visualisation claire des structures cellulaires et tissulaires lors de l'observation microscopique.

Les étapes de coloration sont résumées dans la **figure 17** :

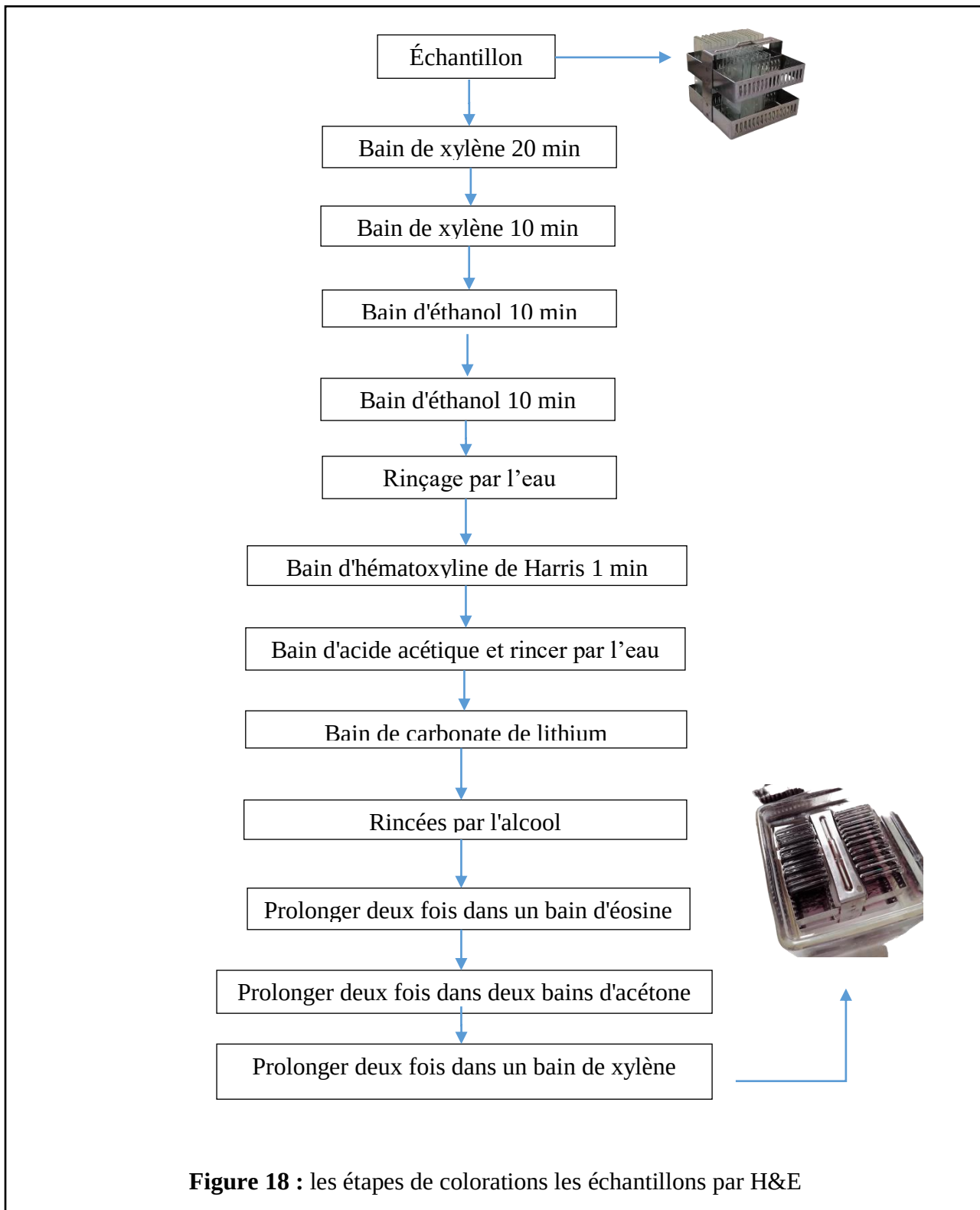


Figure 18 : les étapes de colorations les échantillons par H&E

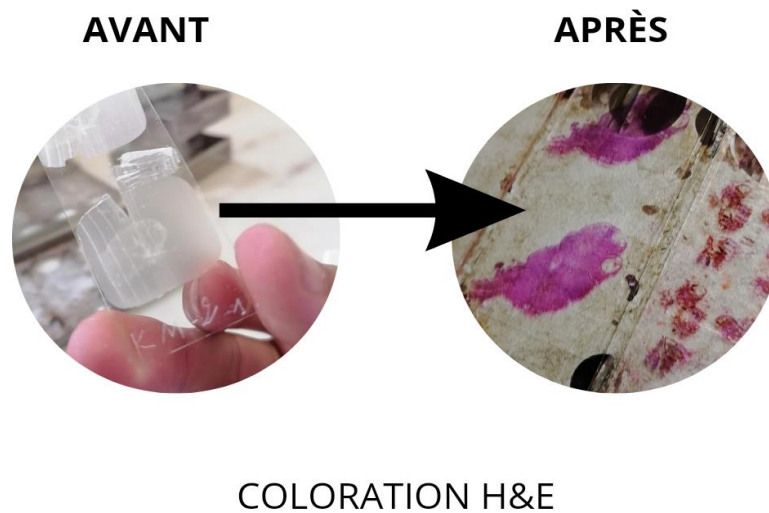


Figure 19 : avant et après coloration par l'hématoxyline et l'éosine (H&E)

1.7 Interprétation et observation :

Les pathologistes ou les cytologistes examinent attentivement les cellules et les tissus sur les lames de verre contenant les coupes tissulaires, leur objectif est de détecter d'éventuelles anomalies, changements pathologiques ou signes de maladies à l'aide d'un microscope.

III Dosage biochimique :

Les tests biochimiques ont été effectués sur des échantillons de sérum préalablement conservés.

1. Mesure de l'activité enzymatique de l'TGO et de l'TGP :

1.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (TGO) :

L'ASAT, ou aspartate aminotransférase, est une enzyme qui facilite le transfert réversible d'un groupe aminé de l'aspartate vers l' α -cétooglutarate, ce qui produit du glutamate et de l'oxaloacétate. On la connaît également sous le nom de TGO, ou oxaloacétate de glutamate transaminase. Par la suite, l'oxaloacétate est converti en malate par l'action de la malate déshydrogénase (MDH), en présence de NADH et d'un ion hydrogène (H^+). Les résultats sont exprimés en unité internationale par litre (Ui/L) [31].

1.2 Dosage de l'alanine aminotransférase (TGP) :

L'ALAT, ou alanine aminotransférase, est une enzyme qui facilite le transfert réversible d'un groupe aminé de l'alanine vers l' α -cétoglutarate, produisant ainsi du glutamate et du pyruvate. On la connaît également sous le nom de TGP, ou pyruvate de glutamate transaminase. Par la suite, le pyruvate est converti en malate par l'action de la malate déshydrogénase (MDH), en présence de NADH et d'un ion hydrogène (H^+). Les résultats sont exprimés en unité internationale par litre (UI/L) [32].

2. Mesure de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines (PAL) :

La phosphatase alcaline (PAL) est composée d'un groupe de glycoprotéines métalloprotéiques qui présentent des activités de phosphohydrolase et de transférase. Son rôle est de catalyser l'hydrolyse des phosphates organiques, libérant ainsi des phosphates minéraux insolubles nécessaires à la calcification et à la minéralisation du squelette. De plus, la PAL semble agir comme un « transporteur » de radicaux phosphates ainsi que d'autres substances telles que les lipides et le calcium au niveau de l'intestin. Les résultats sont exprimés en unité internationale par litre (UI/L) [33] [34].

3. Mesure de la quantité de la bilirubine directe et totale :

La bilirubine non conjuguée (direct) est hydrophobe et potentiellement neurotoxique à fortes concentrations plasmatiques. Elle circule dans le sang liée à l'albumine. C'est la fraction non conjuguée non liée à l'albumine de la bilirubine qui peut passer la barrière hématoencéphalique et entraîner des lésions cérébrales à l'origine d'un ictère nucléaire. Dans l'hépatocyte, la bilirubine est conjuguée (totale) à l'acide glucuronique par la bilirubine uridine diphosphate glucuronosyl-transférase. Les résultats sont exprimés en milligrammes par litre (mg/L) [35].

4. Analyse des niveaux de gras présents dans le sérum :

4.1 La mesure des triglycérides dans le sérum sanguin :

Le test des triglycérides est une analyse sanguine couramment réalisée pour mesurer la concentration de triglycérides, qui sont des lipides présents dans le sang. Il est utilisé pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires. La mesure des triglycérides est généralement réalisée à l'aide d'une analyse biochimique du sang, qui peut être effectuée dans un laboratoire médical. Les résultats sont exprimés en grammes par litre (g/L) [36] [37].

4.2 Détermination du taux de cholestérol dans le sérum sanguin :

Un test de cholestérol complet - également appelé bilan lipidique ou profil lipidique - est un test sanguin qui peut mesurer la quantité de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Un test de cholestérol peut aider à déterminer votre risque d'accumulation de dépôts graisseux (plaques) dans vos artères pouvant entraîner un rétrécissement ou un blocage des artères dans tout le corps (athérosclérose). Un test de cholestérol est un outil important. Un taux élevé de cholestérol est souvent un facteur de risque important de maladie coronarienne. Les résultats sont exprimés en grammes par litre (g/L) [38].

5. La mesure le taux chlore dans le sérum sanguin :

Un test sanguin de chlorure mesure la quantité de chlorure dans le sang. Les électrolytes sont des minéraux chargés électriquement qui aident à contrôler la quantité de liquide et l'équilibre des acides et des bases (équilibre du pH) dans le corps. Le chlorure est souvent mesuré avec d'autres électrolytes pour diagnostiquer ou surveiller des conditions telles que les maladies rénales, insuffisance cardiaque, les maladies du foie et l'hypertension artérielle. Les résultats sont exprimés en milliéquivalent par litre (meq/L) [39].

6. La mesure le taux de sodium dans le sérum sanguin :

Ce test indique les niveaux de sodium dans votre sang. Le sodium est une substance qui se trouve dans les cellules. Le sodium renseigne sur fonctionnement des nerfs et des muscles. Le sodium est également important car il aide à maintenir le bon équilibre des fluides. L'excès du sodium Lorsque votre corps a trop de sodium, vos reins ne peuvent pas en éliminer suffisamment. Quand le sodium s'accumule dans la circulation sanguine. Cela peut entraîner une hypertension artérielle, qui peut causer d'autres problèmes. Les résultats sont exprimés en milliéquivalent par litre (meq/L) [40].

7. La mesure le taux de potassium dans le sérum sanguin :

Potassium (K^+) maintient l'homéostasie concentration plasmatique de K^+ dans une plage étroite et est obtenue en faisant correspondre l'apport en K^+ à l'excrétion et en assurant une distribution appropriée entre le liquide extracellulaire et le compartiment intracellulaire. Ce dernier est essentiel car 2% du K^+ total du corps se trouve dans le liquide extracellulaire, tandis que 98% du K^+ échangeable se trouve dans le compartiment intracellulaire. Cette différence détermine la tension cellulaire au repos, l'intérieur étant orienté négativement par rapport à l'extérieur et la raison pour laquelle les troubles de l'homéostasie plasmatique K^+

conduisent à des manifestations cliniques dans les tissus excitables. Cette revue traite d'abord l'homéostasie K^+ normale, puis décrit une approche pour les patients présentant des perturbations des concentrations plasmatiques de K^+ [41].

8. La mesure le taux de calcium Ca^{+} dans sérum sanguin :

Le rôle fondamental du Ca^{+} dans la stabilité de la membrane et l'intégrité cellulaire se reflète de plusieurs façons. Ceci peut être démontré par une fuite accrue de solutés de bas poids moléculaire à partir de cellules tissulaires déficientes en calcium et, chez les plantes présentant une carence sévère de ce dernier, par une rupture des structures membranaires et une perte de compartimentation¹ Ca^{+} préserve l'intégrité de la membrane de deux manières : en retardant les changements dans les lipides qui se forment en raison de la sénescence et en augmentant la restructuration [42].

Un certain nombre de canaux ioniques spécifiques du calcium se produisent dans les membranes des cellules racinaires, à travers lesquelles l'afflux se produit, mais ces canaux semblent être plus impliqués dans la facilitation des flux rapides de calcium dans le cytoplasme et les organites dans le cadre des mécanismes de signalisation [43].

Mode opératoire : mélanger 1ml de (réactif 1 et réactif 2) et 20 μ l d'étalon et 20 μ l d'échantillon, incubé pendant 5 minutes puis, la lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 570$ nm.

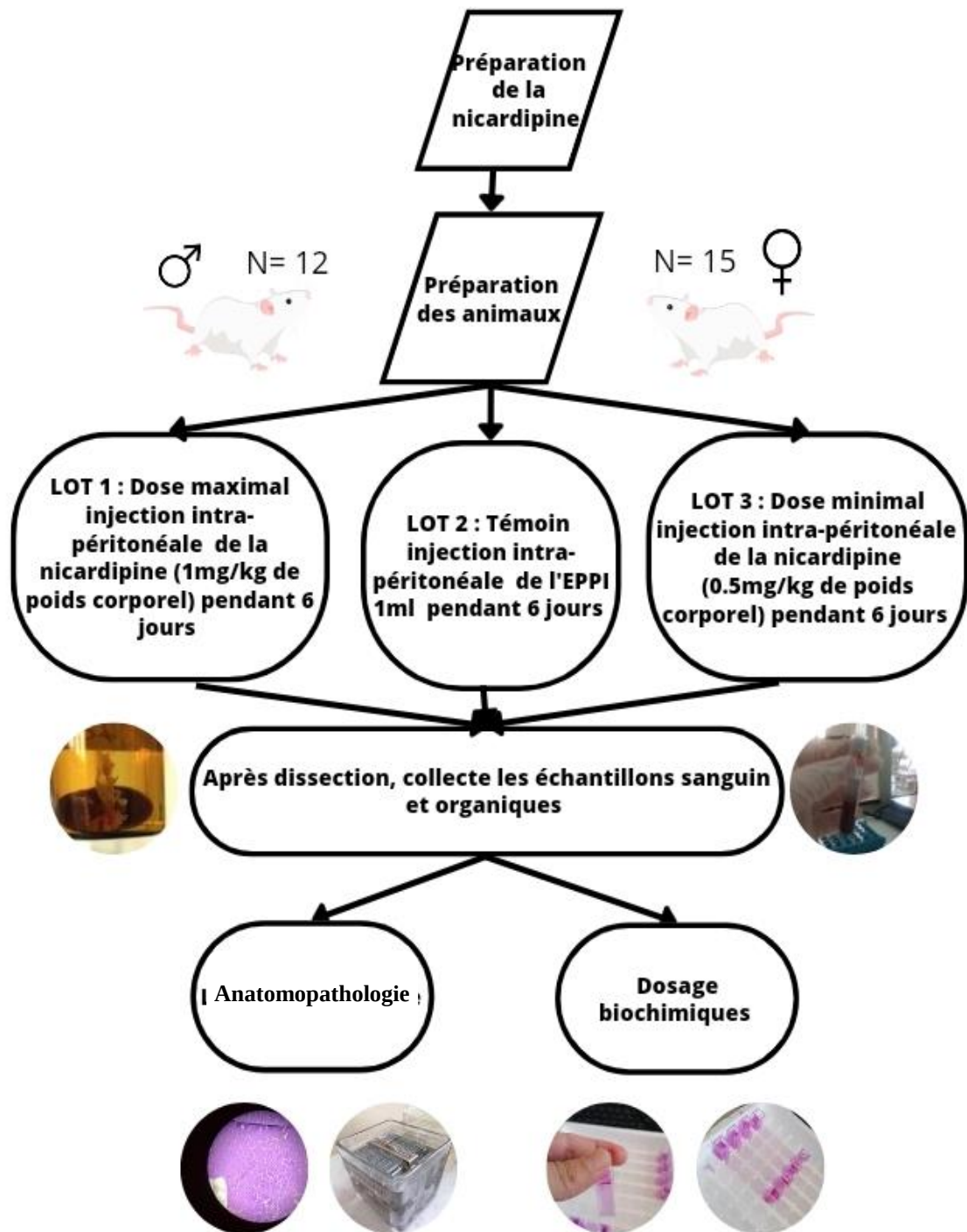


Figure 20 : Protocol d'expérimentale

Résultats & Discussion

I. Contrôle de qualité de la nicardipine :

1. Chromatogramme de la nicardipine (Nicardipal® 10mg/10ml) :

Les résultats sont exprimés en des piques graphique pour avoir les échantillons (les lots de Nicardipal®) est identique avec le standard (principe actif).

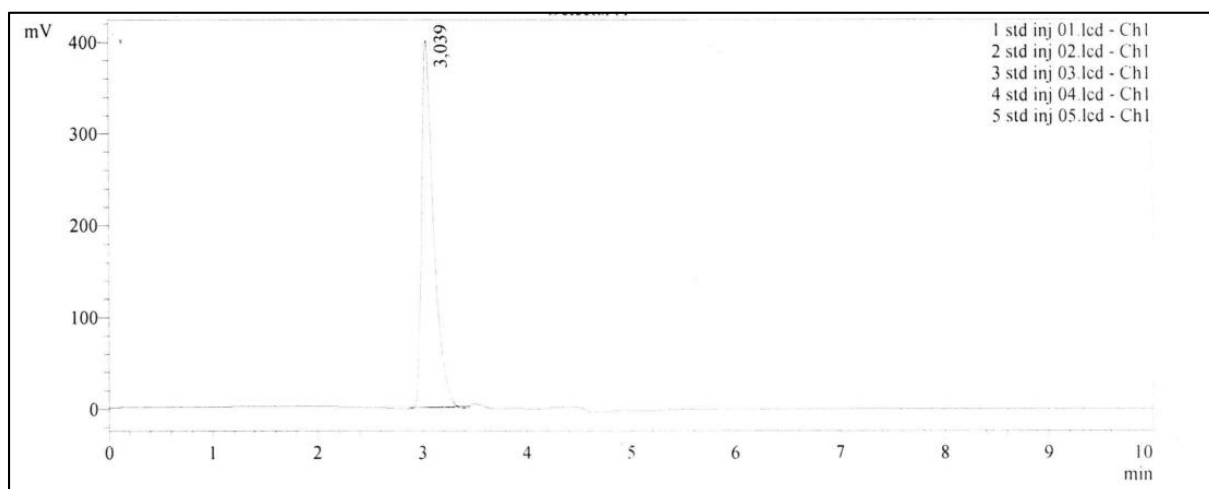


Figure 21: Chromatogramme de standard de la nicardipine

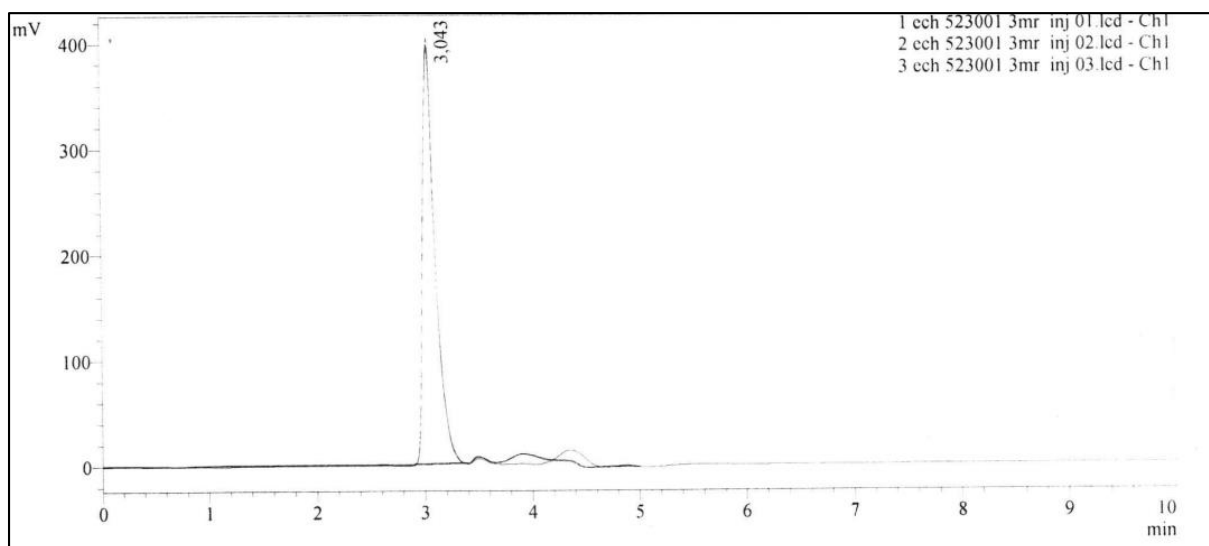


Figure 22 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523001 3 mois réel

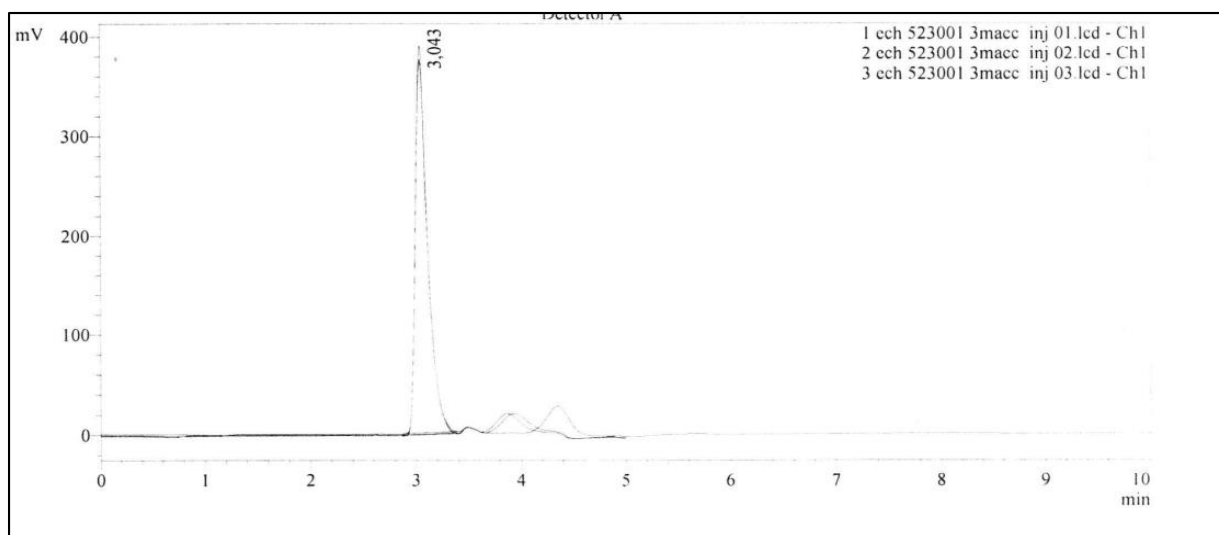


Figure 23 : Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523001 3 mois accélérée

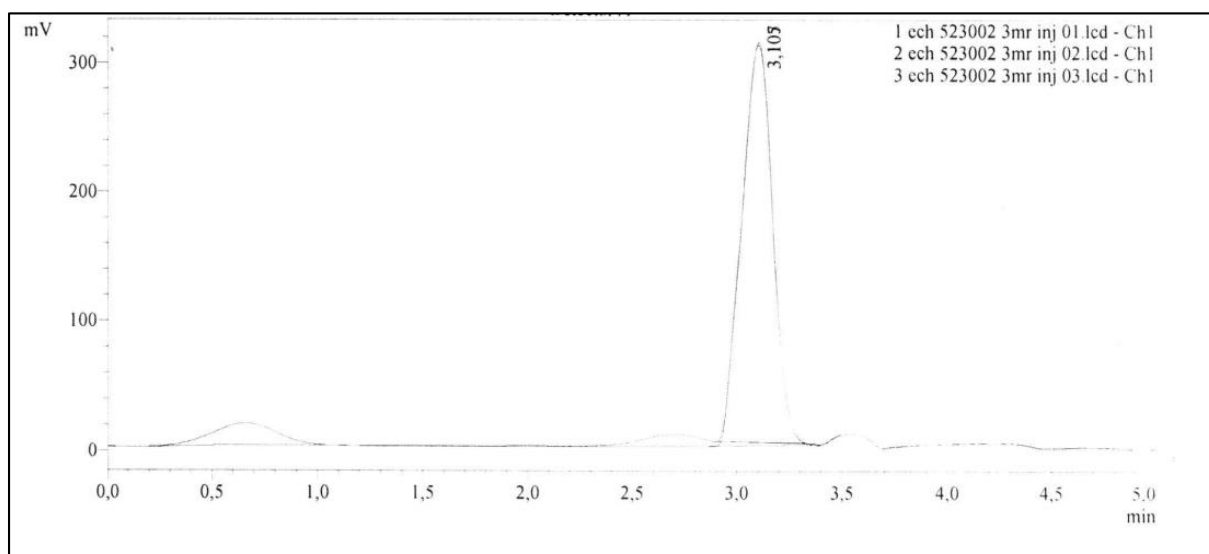


Figure 24: Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523002 3 mois réel

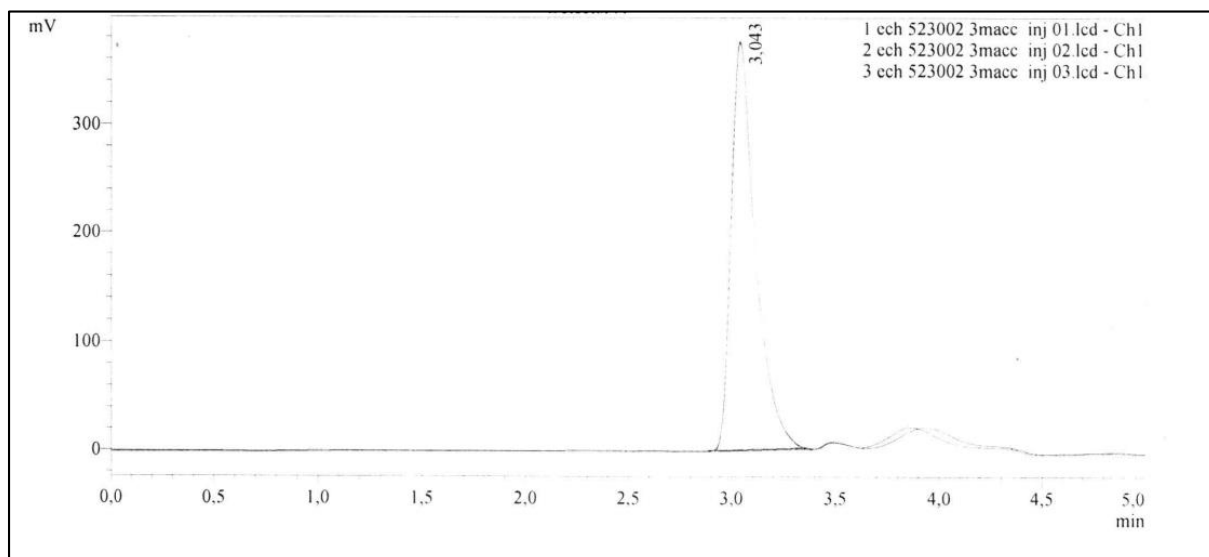


Figure 25: Chromatogramme de la Nicardipal® lot 523002 3 mois accélérée

2. Pourcentage de la nicardipine :

On peut dire que médicament est conforme quand trouve le pourcentage dans l'intervalle (90.0% - 110.0%)

Tableau 02 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523001 3 mois réel

Principes actifs	Résultats	Normes %
Nicardipine	106,04	90 - 110

Tableau 03 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523001 3 mois accélérée

Principes actifs	Résultats	Normes %
Nicardipine	105,80	90 - 110

Tableau 04 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523002 3 mois réel

Principes actifs	Résultats	Normes %
Nicardipine	99,37	90 - 110

Tableau 05 : Pourcentage de Nicardipal® lot 523002 3 mois accélérée

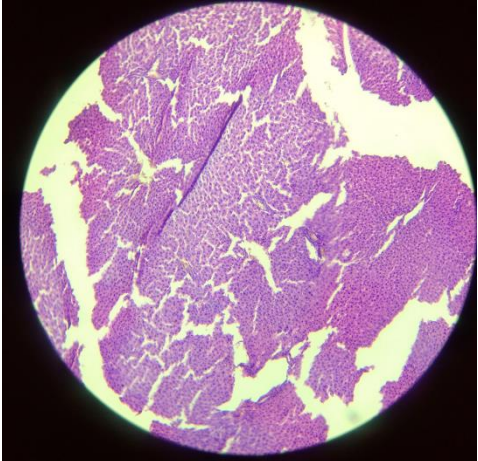
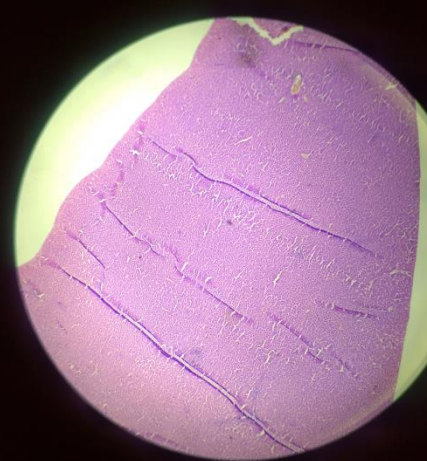
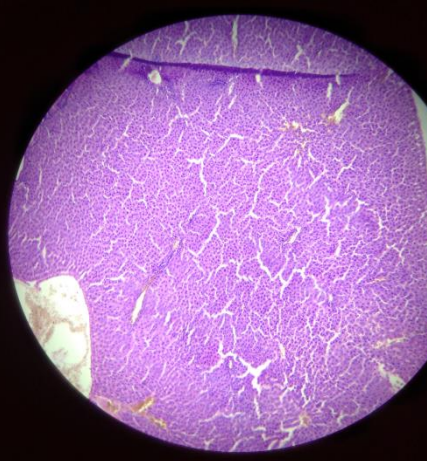
Principes actifs	Résultats	Normes %
Nicardipine	96,34	90 - 110

II. Etudeeffet de la nicardipine sur les différents organes à partir d'Anatomopathologie :

I.1 Au niveau du foie :

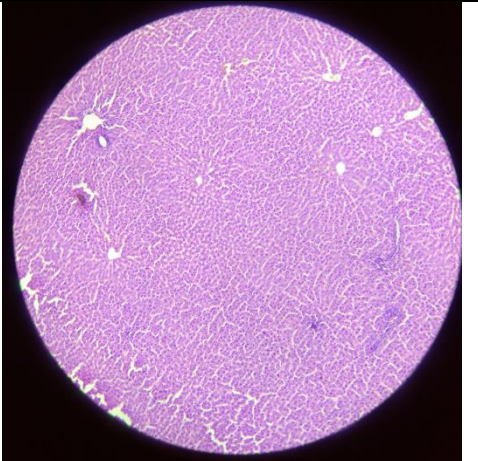
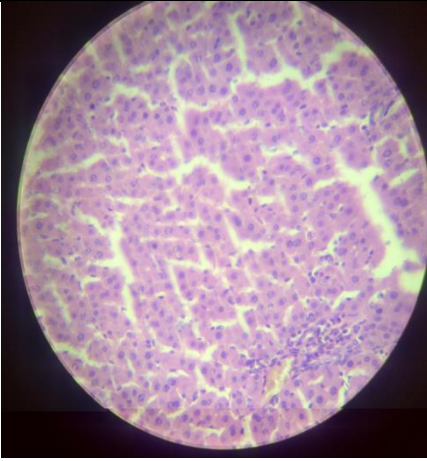
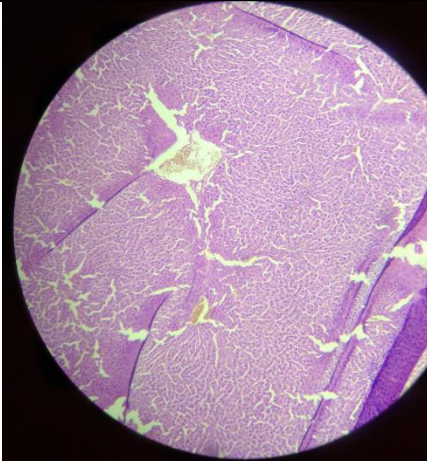
a) Chez les rats femelles :

Les résultats montrent la présence de foyer des hépatocytes aux cytoplasmes éosinophile abondant (hépatocytes en surface) dans lot 01(dose maximale) par rapport aux lot 02 témoin et dans lot 03 (dose minimale) montrent l'Absence de changement signification pathologique avec le témoin.

		
Figure 26:Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 01(dose maximale) rat femelle coloré en H&E(Grx10)	Figure 27 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E(Grx10)	Figure 28 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Grx10)

b) Chez les rats males :

Les résultats montrent la présence de Ballonisation des hépatocytes, une congestion vésiculaire avec dilatation de l'espace semisodale dans lot 01(dose maximale)par rapport aux lot 02 (témoin) et dans lot 03 (dose minimale) montrent l'Absence de changement signification pathologique avec le témoin.

		
Figure 29 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 01(dose maximale) rat male coloré en H&E (Grx10)	Figure 30 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E(Grx10)	Figure 31 : Aspect microscopie d'un tissu hépatique de lot 03 (dose minimale) de rat male coloré en H&E (Grx10)

I.2 Au niveau du cœur :

a) Chez les femelles :

Les résultats montrent la présence d'une paroi myocardique légèrement hypertrophique dans lot 01(dose maximale) par rapport lot 02 (témoin) et dans lot 03 (dose minimale) montrent l'absence de changement signification pathologique avec le témoin.

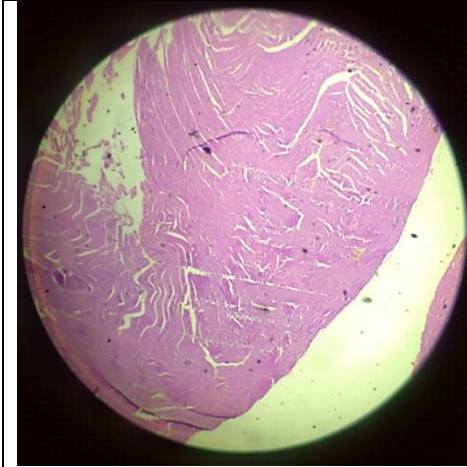


Figure 32 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 01(dose maximale) rat femelle coloré en H&E (Grx4)

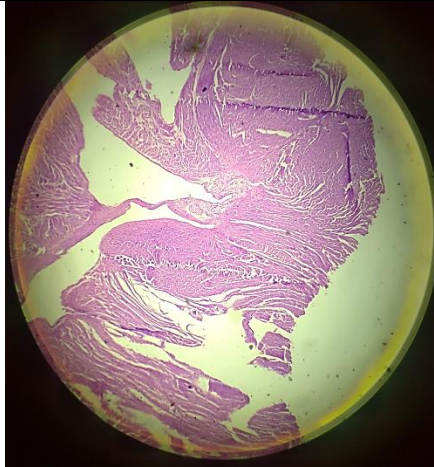


Figure 33 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E(Grx4)

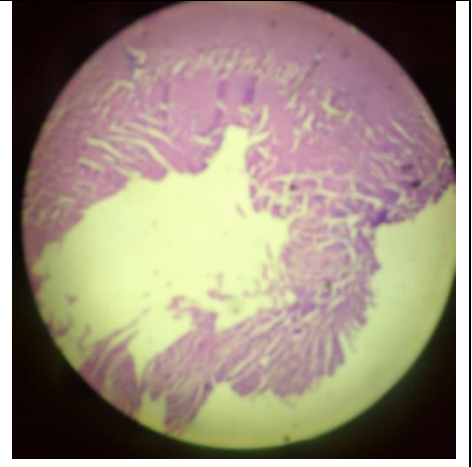
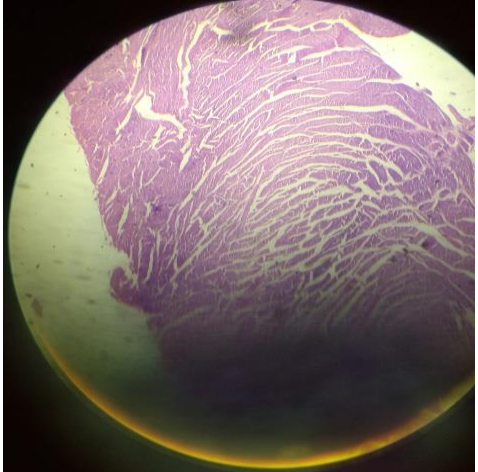
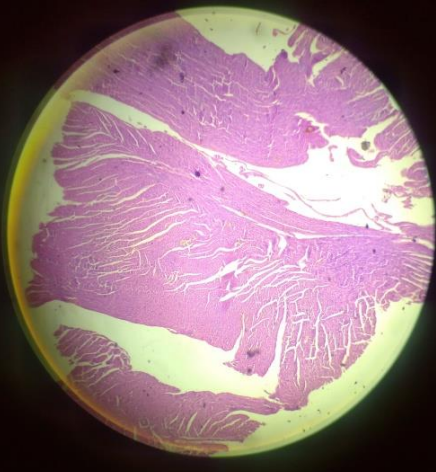
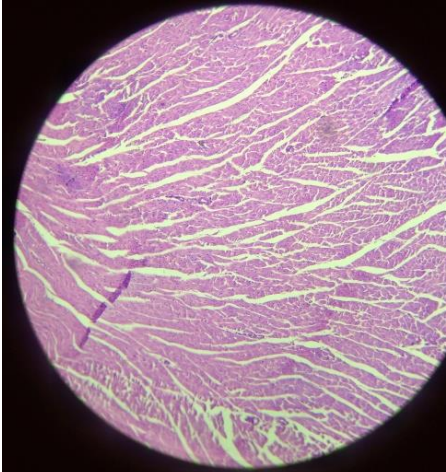


Figure 34 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Grx4)

b) Chez les rats males :

Les résultats montrent la présence d'une paroi myocardique légèrement hypertrophique dans lot 01 (dose maximale) par rapport lot 02 (témoin) et dans lot 03 (dose minimale) montrent l'absence de changement signification pathologique avec le témoin.

		
Figure 35 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 01(dose maximale) rat male coloré en H&E (Gr x 10)	Figure 36 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E(Gr x 10)	Figure 37 : Aspect microscopie d'un tissu myocarde de lot 03 (dose minimale) de rat mal coloré en H&E (Gr x 10)

La nicardipine et l'amlodipine ont réduit Consommation d'oxygène, par conséquent, ils améliorent les dommages mitochondriaux et préviennent les lésions de reperfusion ischémique cardiaque [44]. En outre, le prétraitement par la nicardipine prévient la nécrose et les dommages des cardiomyocytes en réduisant l'activation des lipases [45] [46].

La nicardipine inhibe la production d'ATP et réduit la consommation d'oxygène, ce qui conduit à l'inhibition de l'apoptose dans la voie dépendante de l'ATP. Par conséquent, la nicardipine inhibe l'apoptose induite par l'hydroxydaunorubicine [47].

Le prétraitement à la nicardipine conduit à une amélioration significative de toutes les architectures de cardiomyocytes vers une cellule presque normale qui reflète un effet cytoprotecteur de la nicardipine dans l'antagonisme de la cardiotoxicité induite par l'hydroxydaunorubicine [48].

I.3 Au niveau du cerveau :

a) Chez les rats femelles :

Les résultats montrent la présence d'un parenchyme cérébrale pas altération histopathologique évidemment de lot 01 (dose maximale) par rapport lot 02 (témoin) et dans lot 03 montrent l'absence de changement signification pathologique avec le témoin.

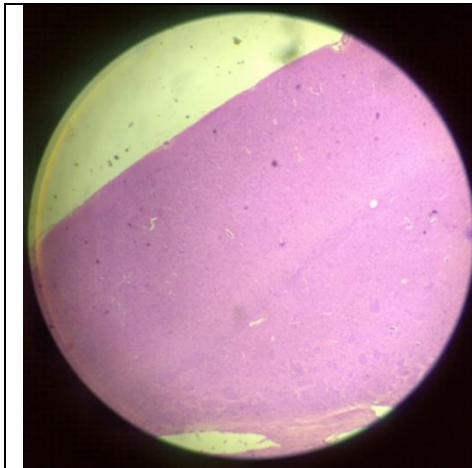


Figure 38 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 01(dose maximale) rat femelle coloré en H&E (Gr x 4)

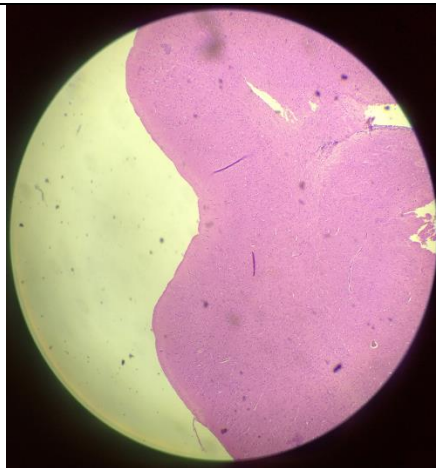


Figure 39 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 02 (Témoin) rat femelle coloré en H&E(Gr x 4)

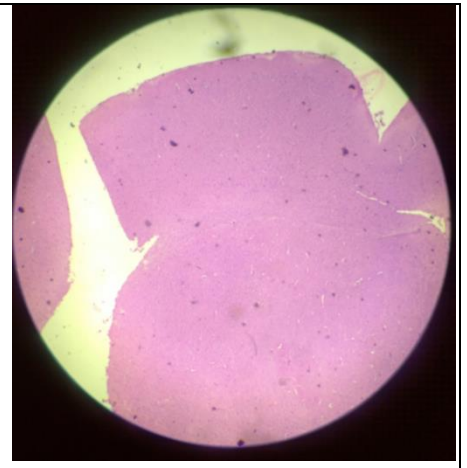


Figure 40 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 03 (dose minimale) de rat femelle coloré en H&E (Gr x 4)

b) Chez les rats mâles :

Les résultats montrent la présence d'un parenchyme cérébral sans altération histologique évidemment en surface) dans lot 01 (dose maximale) par rapport lot 02 (témoin) et dans lot 03 (dose minimale) montrent l'absence de changement signification pathologique avec le témoin.

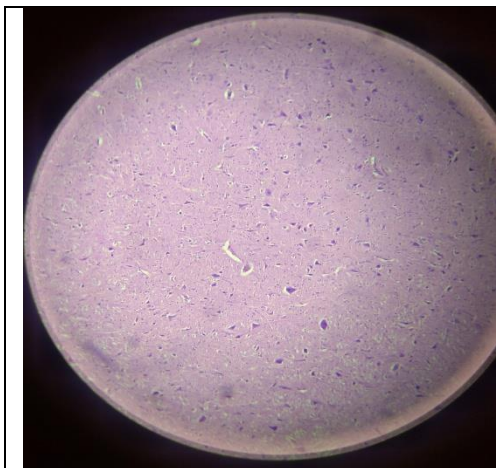


Figure 41 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 01(dose maximale) rat male coloré en H&E (Gr x 4)

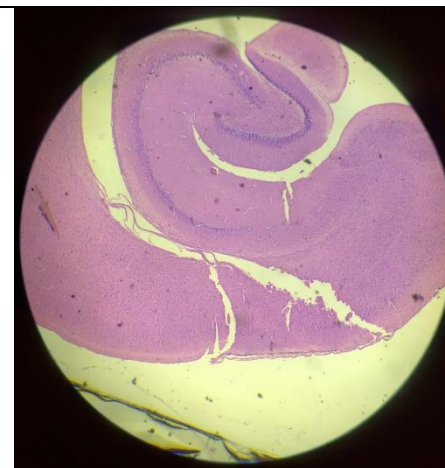


Figure 42 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 02 (Témoin) rat male coloré en H&E(Gr x 4)



Figure 43 : Aspect microscopie d'un tissu cérébrale de lot 03 (dose minimale) de rat male coloré en H&E (Gr x 4)

Dans une étude clinique, il a été démontré que la nicardipine réduit les symptômes du vasospasme et améliore les résultats neurologiques chez les patients souffrant d'hémorragie sous-arachnoïdienne [49]. Cependant, il a été démontré que la nicardipine réduit les changements dans les concentrations d'ions tissulaires et la teneur en eau dans le cerveau des rats après une ischémie cérébrale régionale [50]. Les effets bénéfiques sur l'ischémie ont été attribués à une entrée réduite de calcium dans les cellules ischémiques [51].

En ce qui concerne la littérature, il n'existe quasiment pas de données sur les effets de la nicardipine sur l'œdème cérébral suite à une lésion cérébrale diffuse chez le rat. Par conséquent, les études actuelles prévoient les effets du traitement post-traumatique de la nicardipine sur l'œdème cérébral dans le modèle de rat de lésion cérébrale diffuse traumatique.

III. Etude des paramètres biochimiques hépatiques :

L'étude a été établie sur trois lots mâle et trois lots femelle, les lots sont représentés selon la dose reçue de la nicardipine et sont comparés au lot témoin ils sont déterminés comme suit :

Lot 1 : dose maximale

Lot 2 : Témoin

Lot 3 : Dose minimale

Les données sont présentées sous forme de moyennes $\pm$ les écarts-types correspondants.

1. La teneur sérique des transaminases :

Les résultats montrent, chez les rats femelles une augmentation de (+19,15%) au niveau du TGO chez les témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale de la nicardipine. En revanche, une diminution de (-6,24%) de cet enzyme a été observée chez les rats injectés par dose minimale par rapport aux rats témoins. On observe une diminution (-18,45%) pour le TGP chez le rat témoin par rapport aux rats recevant la dose maximale de la nicardipine. En revanche, une diminution a été observée de (-1,04%) chez les rats recevant la dose minimale de la nicardipine par rapport aux rats témoins.



Figure 44 : Concentration de l'aspartate aminotransférase (TGO) chez les rats femelles

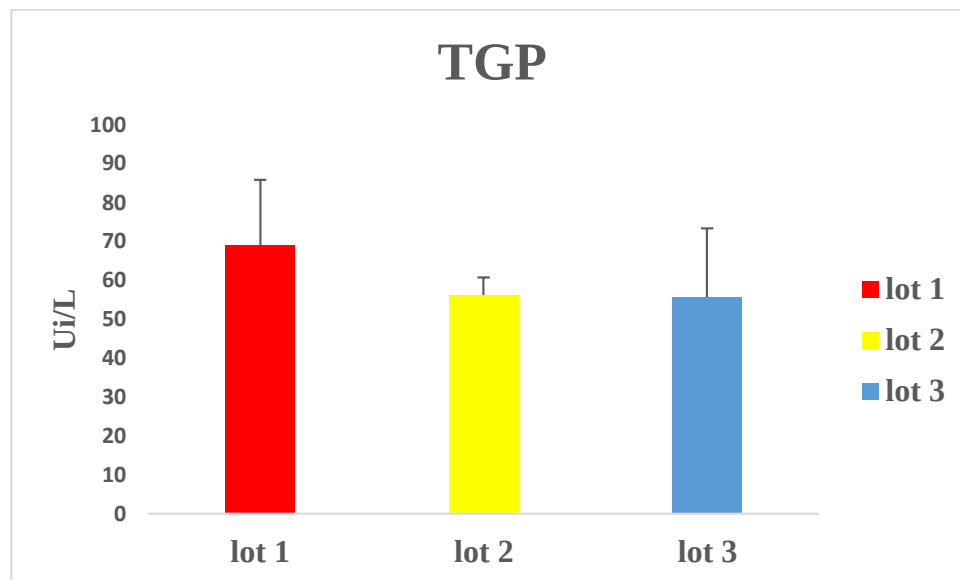


Figure 45 : Concentration l'alanine aminotransférase (TGP) chez les rats femelles

Chez les rats mâles, les résultats montrent une augmentation légère (+1,7%) du TGO chez les rats témoins par rapport aux rats injectés avec la dose maximale de nicardipine. Cependant, on observe également une diminution de (-3,22%) chez les rats recevant la dose minimale de la nicardipine par rapport aux rats témoins. En ce qui concerne le TGP, on observe une augmentation de (+11,16%) chez les rats témoins par rapport aux rats recevant la dose maximale de la nicardipine. Cependant, une diminution notable de (-3,93%) a été

observée chez les rats recevant la dose minimale de la nicardipine par rapport aux rats témoins.

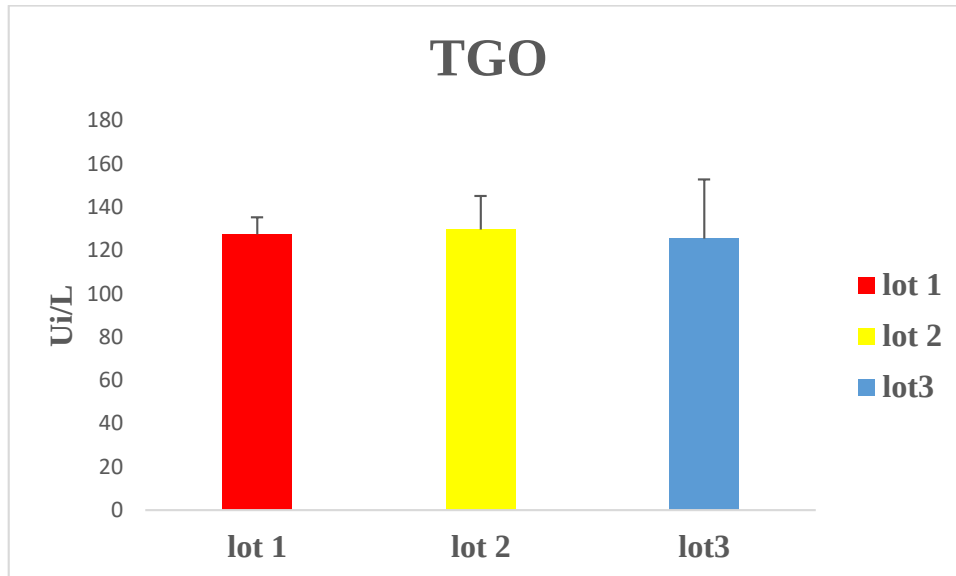


Figure 46 : Concentration de l'aspartate aminotransférase (TGO) chez les rats

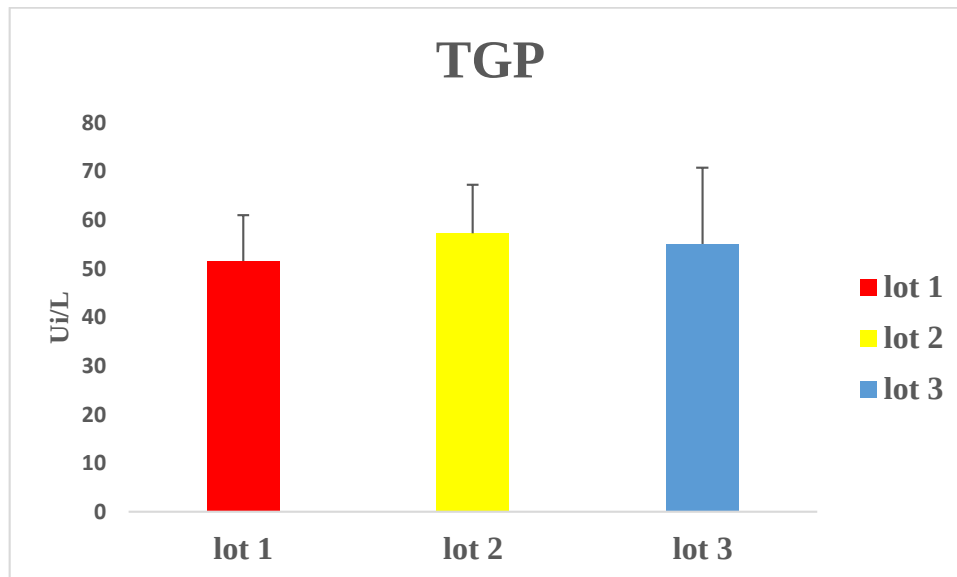


Figure 47 : Concentration de l'alanine aminotransférase (TGP) chez les rats

2. La concentration de la phosphatase alcaline dans le sérum sanguin :

Chez les rats femelles, les résultats indiquent une augmentation importante de (+125,42%) du taux de la phosphatase alcaline (PAL) chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par la dose maximale de la nicardipine. Une augmentation de (+15,68%) du taux de cet enzyme a été remarqué chez les rats recevant la dose minimale de la nicardipine comparé aux rats témoins.

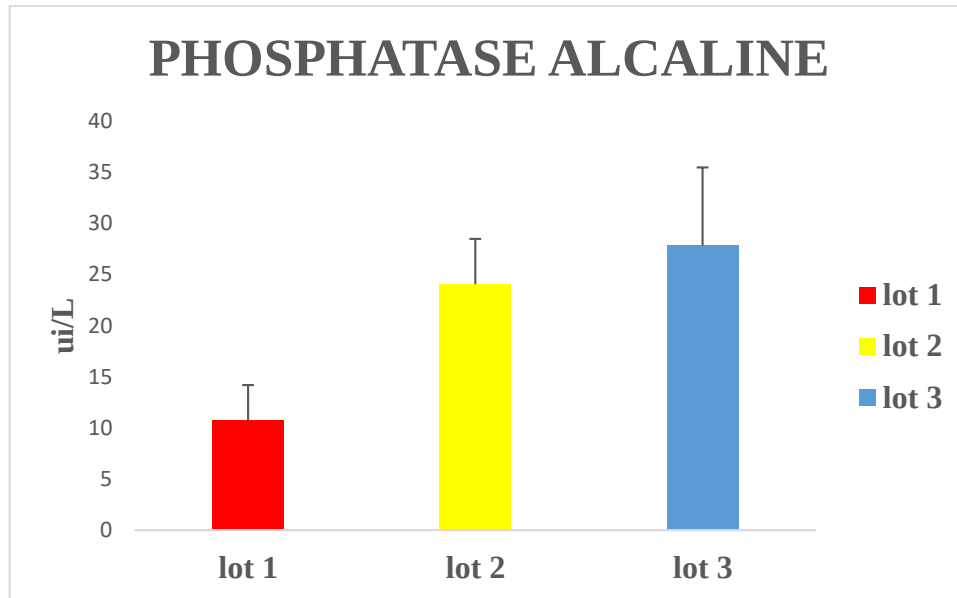


Figure 48 : Concentration de phosphatase alcaline chez les rats femelles

Chez les rats mâles, les résultats montrent une diminution de (-36,86%) au niveau phosphatase alcaline (PAL) chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale de la nicardipine. En revanche, une augmentation très remarquable de (+453,05%) chez les rats recevant la dose minimale de la nicardipine par rapport aux rats témoins.

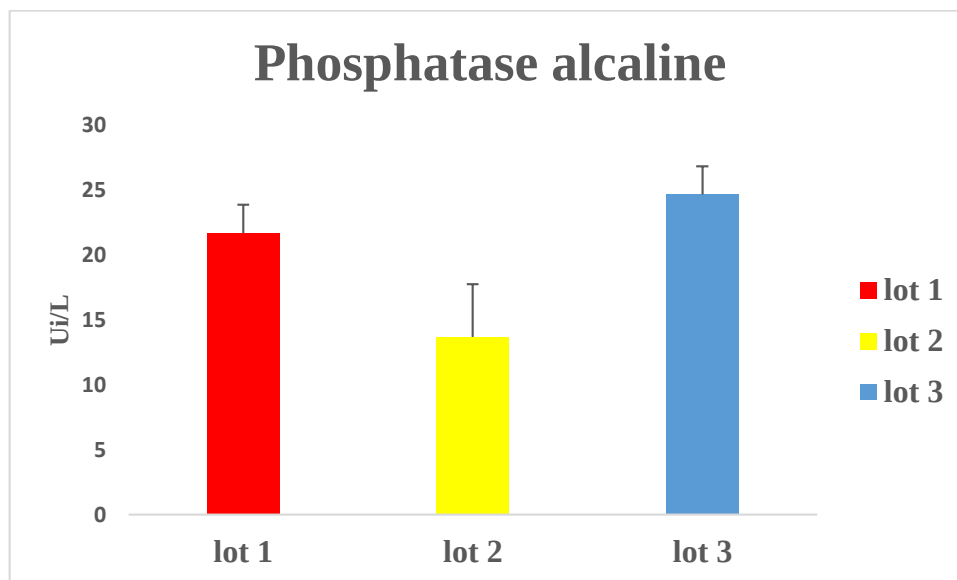


Figure 49 : Concentration de phosphatase alcaline chez les rats males

La nicardipine n'a pas été associée à des augmentations significatives des taux d'élévation des niveaux d'aminotransférase ou de phosphatase alcaline sérique, même avec une thérapie chronique à long terme. Des cas de lésions hépatiques idiosyncrasiques n'ont pas été publiés, bien qu'un seul cas d'élévations marquées des enzymes sériques sans ictère ait été

signalé avec l'utilisation de la nicardipine intraveineuse. Les grands essais de la nicardipine n'ont pas mentionné de lésions hépatiques, d'élévations des aminotransférases sériques ou d'arrêt du médicament en raison d'événements indésirables hépatiques. Ainsi, les lésions hépatiques cliniquement apparentes avec ictère dues à la nicardipine doivent être rares, si elles se produisent [52].

3. Teneur des triglycérides au niveau sérique :

Chez les rats femelles, les données obtenues révèlent une augmentation de (+57.06%) du taux des triglycérides chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale de la nicardipine. Ainsi, une augmentation de (+0,83%) chez aux rats recevant dose minimale de la nicardipine par rapport au témoins.

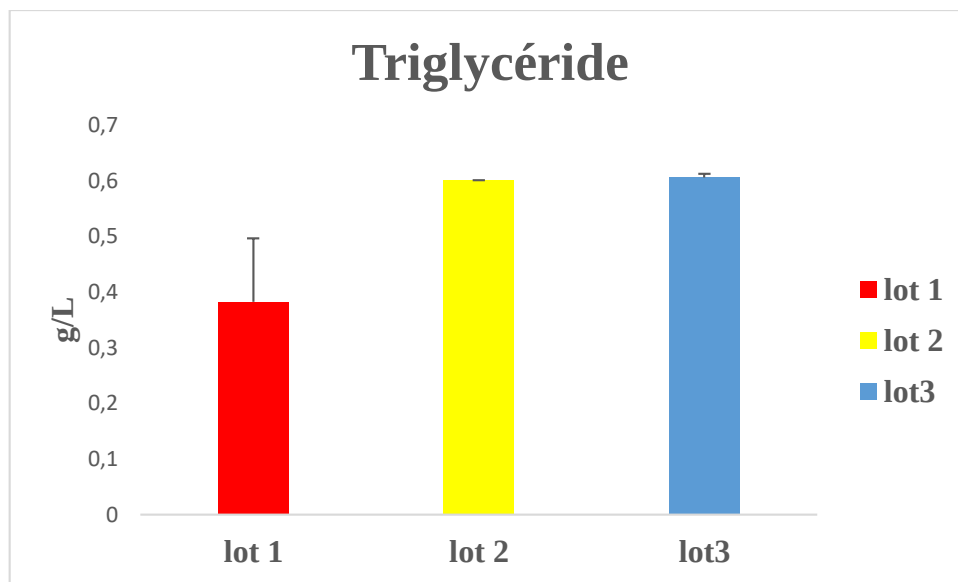


Figure 50 : Concentration de triglycéride chez les rats femelles

Chez les rats mâles, les résultats indiquent une augmentation de (+32,23%) du taux de triglycérides chez les rats témoins comparé aux rats injectés par dose maximale et minimale de la nicardipine. On remarque une diminution de (-21.25%) chez les rats recevant une dose minimale.

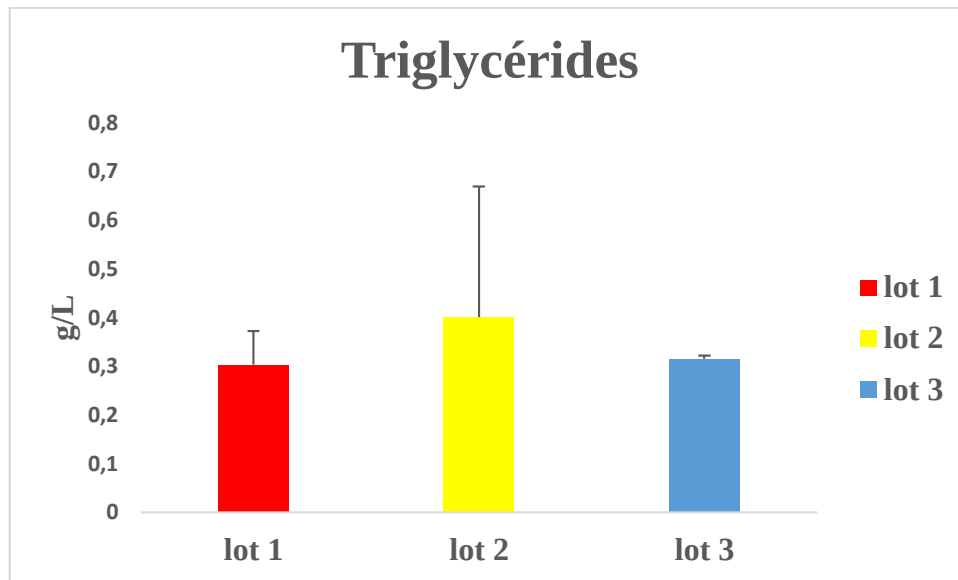


Figure 51 : Concentration de triglycéride chez les rats males

4. Détermination du taux de cholestérol sérique :

Chez les rats femelles, les résultats montrent une légère diminution de (-9,34%) au niveau du taux du cholestérol chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale de la nicardipine. Une diminution de (-10%) a été constatée chez le lot recevant une dose minimale de la nicardipine.

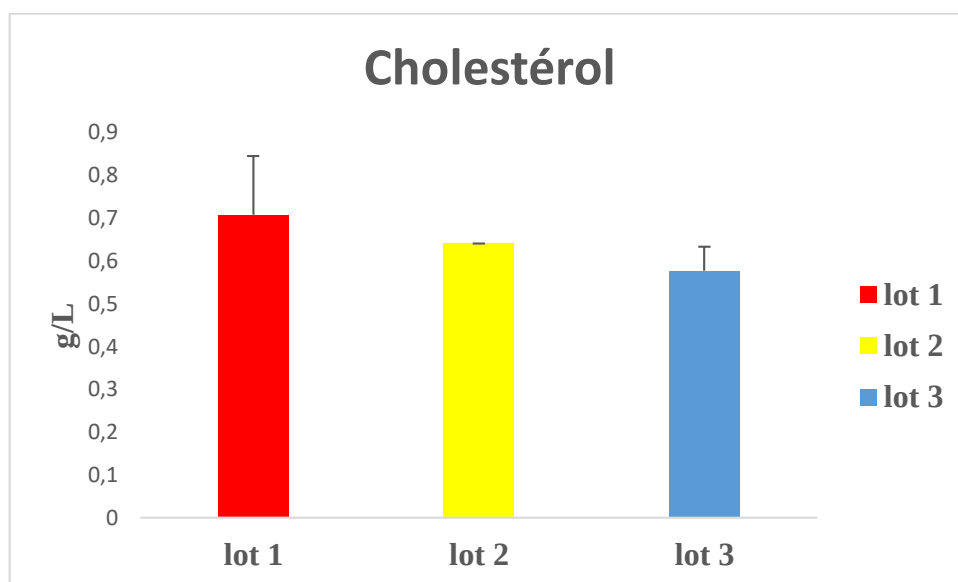


Figure 52 : Concentration de cholestérol chez les rats femelles

Chez les mâles, les résultats mentionnent une diminution de (-9,4%) du cholestérol chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale. Cependant, une

augmentation du cholestérol sérique à (+15,09) chez les rats recevant une dose minimale de la nicardipine par rapport aux rats témoins a été observée.

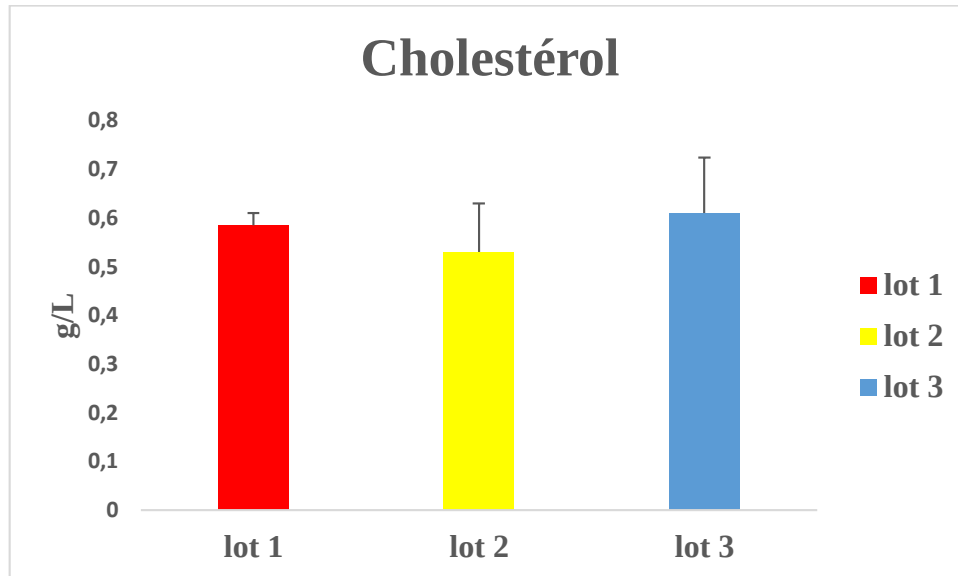


Figure 53 : Concentration de cholestérol chez les rats males

Des travaux antérieurs réalisés par Tadahiro Ohba et al en 1985, sur l'effet de la nicardipine sur le cholestérol ont montré que la nicardipine a augmenté de manière significative le cholestérol dans les lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et les phospholipides dans les HDL (HDL-PL) avec rat qui ont reçu un régime hyper lipidique + nicardipine et des rats recevant un régime alimentaire normale + nicardipine. En revanche, elle a diminué les triglycérides et amélioré l'indice athérogène " (cholestérol total-HDL-C)/HDL-C" pour les rats recevant un régime alimentaire normal. La TGO et la TGP sériques ont augmenté de manière significative avec le régime cholestérol. La nicardipine a considérablement amélioré l'augmentation des taux de GOT et de GPT avec le régime cholestérol. La nicardipine a augmenté la teneur en phospholipides dans le foie, en triglycérides dans le cœur et a diminué le cholestérol total dans l'aorte [53].

5. La teneur du sodium dans le sérum sanguin :

Chez les rats femelles, les résultats montrent une diminution de (-1,13%) au niveau de la concentration du sodium (Na^+) chez les rats témoins vis-à-vis aux rats injectés par la dose maximale. On note une diminution de (-9,09) des niveaux de sodium (Na^+) chez les rats recevant la dose minimale par rapport aux rats témoins.

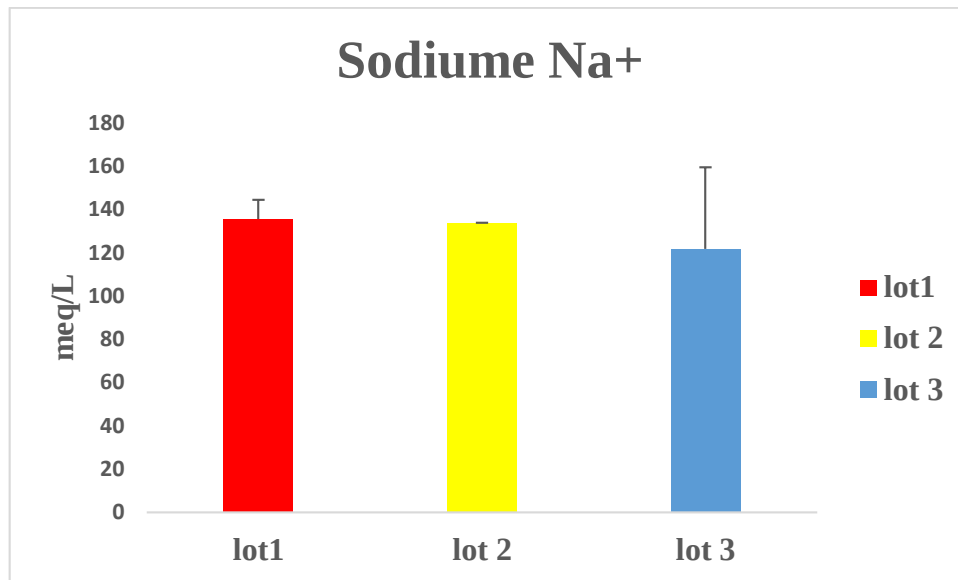


Figure 54 : Concentration du sodium chez les rats femelles

Il semble que le sodium au lieu des ions calcium joue le rôle critique dans la formation d'œdème cérébral dans des conditions pathologiques [54]. Une augmentation de l'activité de la pompe sodium-potassium [55] et de la production d'oxyde nitrique [56] peut contribuer à l'œdème cérébral pendant l'ischémie. Il a été constaté que la nicardipine n'affectait pas l'augmentation de la teneur en eau du cerveau induite par une blessure. La découverte actuelle confirmée par l'étude d'autres études indiquant que la nicardipine n'a pas protégé contre la mort neuronale retardée après l'ischémie et a augmenté la teneur en eau du cerveau sur les lésions cérébrales ischémiques du rat [57] [58] Bien que les dernières études aient utilisé différents modèles de blessure et différentes doses de nicardipine, leur découverte

6. La concentration du potassium au niveau sérique :

Chez les rats femelles, pour le potassium (K^+) les résultats montrent une diminution de (-23,03%) chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale de la nicardipine. En revanche, une augmentation de (+47,84) au niveau de potassium (K^+) chez les rats recevant dose minimale de la nicardipine.

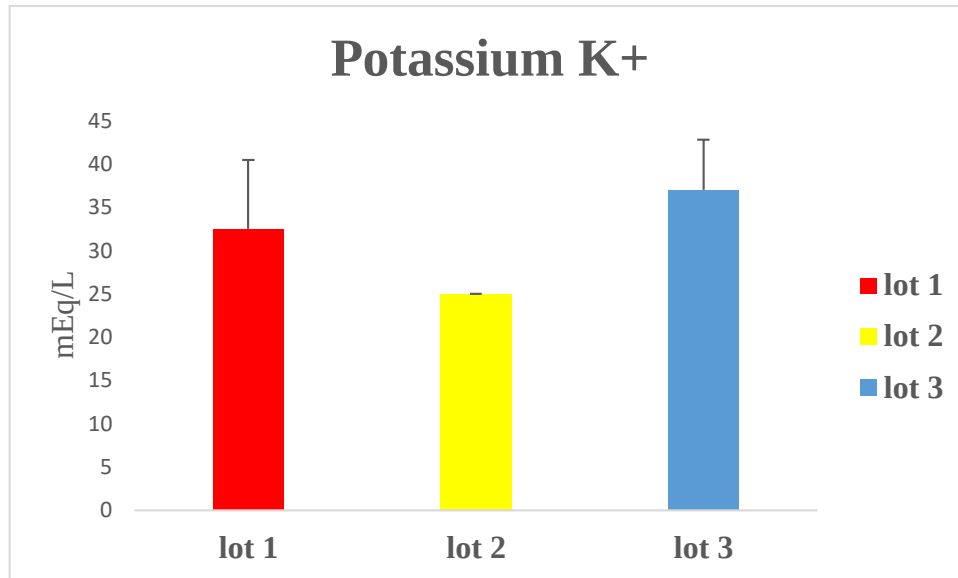


Figure 55 : Concentration du potassium chez les rats femelles

7. La teneur du chlore dans sérum sanguin :

Les résultats montrent chez les rats femelles, une diminution du chlore à (-4.55%) chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par dose maximale. Cependant, une augmentation de (+2.61%) chez les rats recevant une dose minimale.

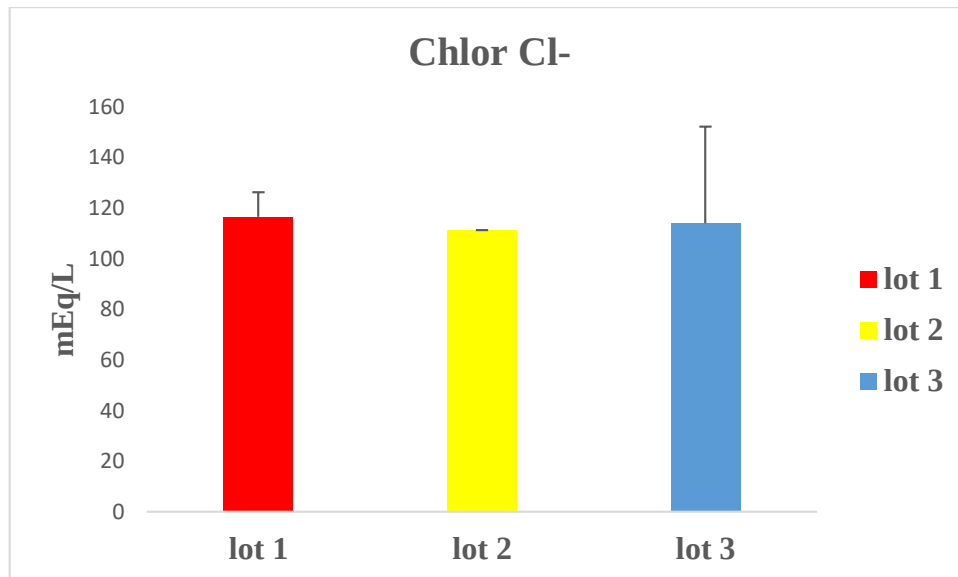


Figure 56 : Concentration de chlore Cl- dans le sang chez les rats femelles.

8. Le taux sanguin de la bilirubine directe et totale :

Chez les rats mâles, les résultats démontrent une augmentation de (+86,36%) du taux de bilirubine totale chez les rats témoins par rapport aux injectés par dose maximale de la

nicardipine. Cependant, une augmentation de (+24,39%) au niveau de bilirubine totale (BT) chez les rats recevant dose minimale.

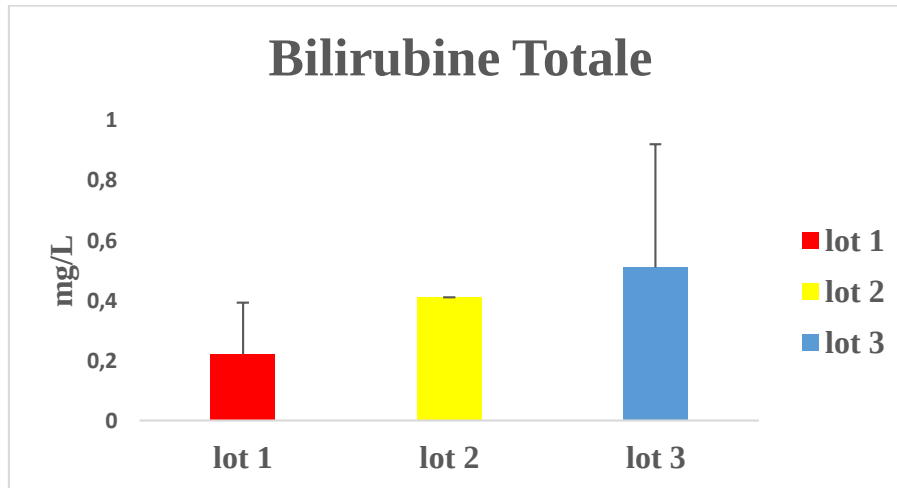


Figure 57 : Concentration de bilirubine totale chez les rats femelles

En ce qui concerne la bilirubine directe (BD), on observe une augmentation remarquable de (+25%) chez les rats témoins par rapport aux rats injectés par la dose maximale de la nicardipine. On note une diminution de (-87%) au niveau de la bilirubine directe (BD) chez les rats recevant la dose minimale du nicardipine.

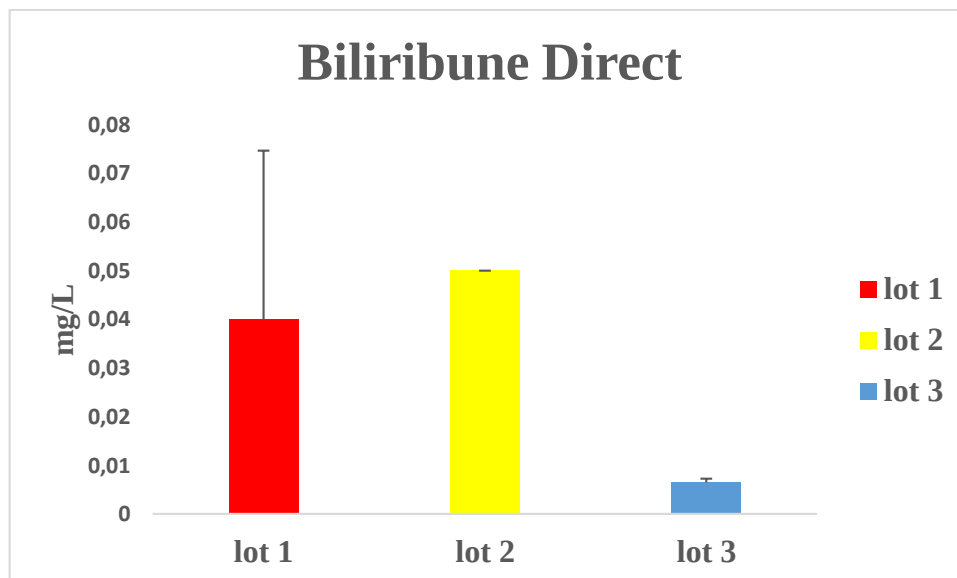


Figure 58 : Concentration de bilirubine totale chez les rats femelles

9. Détermination du taux de calcium dans le sérum sanguin :

Les résultats indiquent que chez les rats femelles, une diminution de (-2,50%) du calcium a été constaté les rats témoins comparé aux injectés par dose maximale de la nicardipine. Une diminution de (-4,80%) chez les rats recevant la dose a été noté.

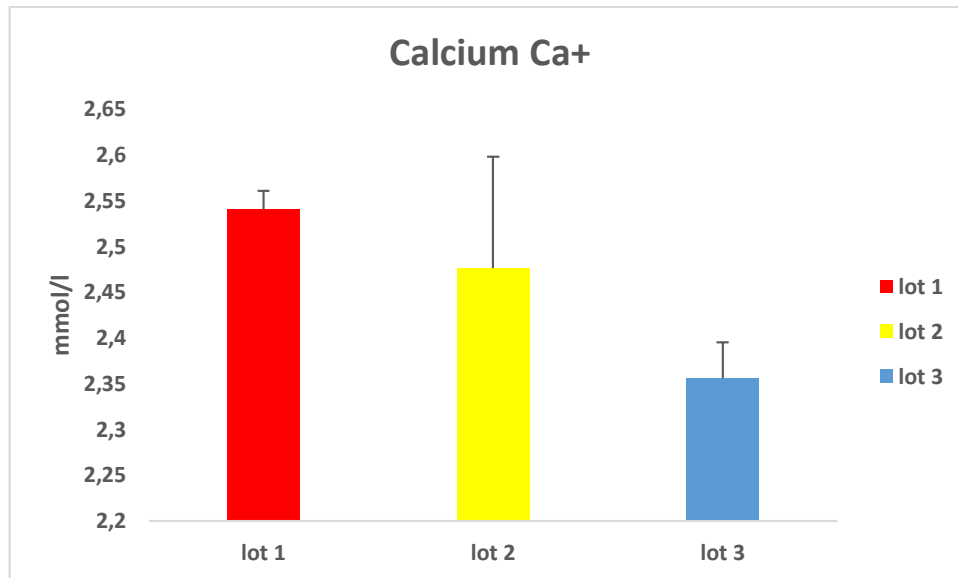


Figure 59 : Mesure la concentration sérique de calcium chez les rats femelles

Chez les mâles, les résultats évoquent une diminution de (-32,72%) des témoins vis-à-vis aux injectés par dose maximale de la nicardipine. Ainsi, une augmentation de (+11,38%) chez les rats recevant la dose minimale par rapport aux rats témoins.

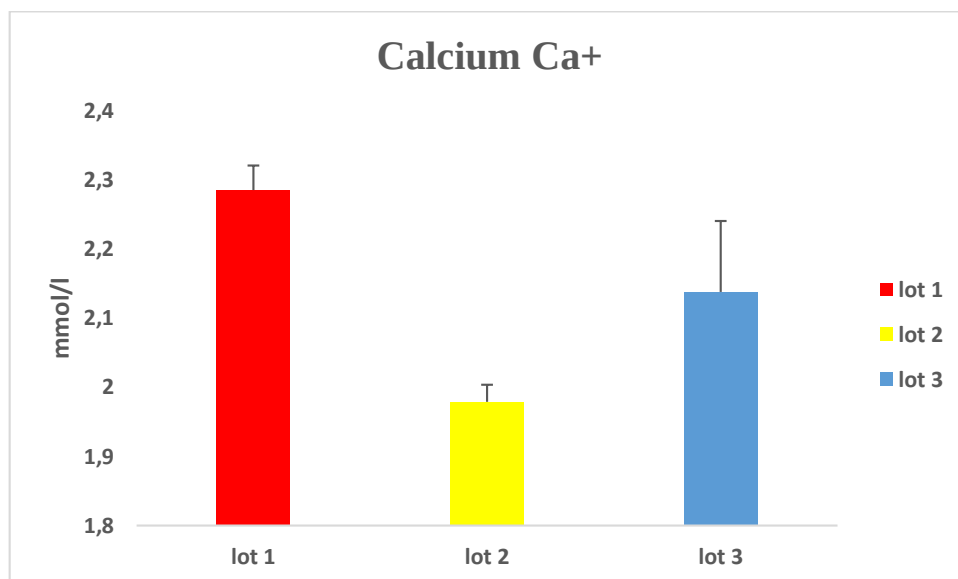


Figure 60 : Mesure la concentration sérique de calcium chez les rats males.

Un prétraitement avec des inhibiteurs calciques prévient la cardiotoxicité induite par l'adrénaline et l'hydroxydaunorubicine est capable de réprimer l'augmentation de l'isoenzyme LDH cardiaque, comme l'amlodipine a montré qu'il prévenait l'insuffisance cardiaque congestive induite par la doxorubicine et réduisait la taille de l'infarctus [59].

La nicardipine est un inhibiteur calcique de type L, utilisé pour la prise en charge de l'hypertension et de l'angine de poitrine ; il améliore la perfusion myocardique et est considéré comme un vasodilatateur coronaire avec des effets secondaires systémiques minimales [60][61].

Référence bibliographique

- [1] mondiale de la Santé, O. (2013). *Panorama mondial de l'hypertension: un tueur silencieux responsable d'une crise de santé publique mondiale: Journée mondiale de la santé 2013* (No. WHO/DCO/WHO/2013.2). Organisation mondiale de la Santé.
- [2] Organisation Mondiale De La Santé (OMS). Hypertension. 2019. [Hypertension \(who.int\)](https://www.who.int)
- [3] SAMSON, S., RICORDEAU, P., PEPIN, S., TILLY, B., WEILL, A., & ALLEMAND, H. (2007). Hypertension artérielle et facteurs de risque associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de repère*, (10), 1-8.
- [4] Substance active nicardipine. VIDAL.2014. [Nicardipine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL](#)
- [5] O'Connor SE, et al. Calcium channel blockers. Treasure Island, FL: *StatPearls Publishing*; 2022.
- [6] Nicardipine (Cardene) [Prescribing Information]. Parsippany, NJ: Validus Pharmaceuticals LLC; 2018.
- [7] Köster N, Fleckenstein A, Fleckenstein-Grun G. 1,4-Dihydropyridine structure and calcium antagonistic activity. *J CardiovascPharmacol*. 1984;6 Suppl 1:S62-69. doi:10.1097/00005344-198400061-00011
- [8] Nicardipine base de données publique des médicaments.2021
- [9] Nicardipine Human Metabolome Database (HMDB).2022
- [10] National Center for Biotechnology Information (2023). *PubChem Compound Summary* for CID 4474, Nicardipine. Retrieved July 16, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicardipine>.
- [11] National Center for Biotechnology Information (2023). *PubChem Compound Summary* for CID 4474, Nicardipine. Retrieved June 7, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicardipine>
- [12] Variabilités pharmacocinétiques. (s. d.). Pharmacomedicale. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
- [13] Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Toxicité du bloqueur des canaux calciques. *Ann Emerg Med*. juin 1990; 19(6):649-53. [[PubMed](#)]

- [14] Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. Une évaluation d'un an des surdoses d'inhibiteurs calciques : *toxicité et traitement*. Ann Emerg Med. 1993 Fév; 22(2):196-200. [[PubMed](#)]
- [15] Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, Watts JA. Les effets diabétogènes de l'intoxication aiguë au vérapamil. *ToxicolApplPharmacol*. août 1997; 145(2):357-62. [[PubMed](#)]
- [16] Proano L, Chiang WK, Wang RY. Surdosage de bloqueur des canaux calciques. Am J Emerg Med. juillet 1995; 13(4):444-50. [[PubMed](#)]
- [17] Herrington DM, Insley BM, Weinmann GG. Surdosage de nifédipine. Am J Med. août 1986; 81(2):344-6. [[PubMed](#)]
- [18] Le Ray, C., Maillard, F., Carbonne, B., Verspyck, É., Cabrol, D., & Goffinet, F. (2010). Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée : *données observationnelles en population*. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 39(6), 490–497. doi:10.1016/j.jgyn.2010.04.004
- [19] O. PAMBOU^{1, 3}, E. MOKONDJIMOBÉ², A. AABADLI³, S. TRIBALAT³
¹ Service de Gynécologie - Obstétrique B, CHU, BP 32, Brazzaville, Congo
² Laboratoire de Biochimie et Pharmacologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, B.P. 69, Brazzaville, Congo
³ Services de Gynécologie – Obstétrique, Centre Hospitalier Général 44, Avenue du Président Kennedy, 28100 Dreux, France
Correspondance et tirés à part: Olivier PAMBOU, CHU, BP 32 Brazzaville, Congo. *Annales de l'Université Marien NGOUABI*, 2010 ; 11 (5) : 33-36 Sciences de la Santé ISSN: 1815 – 4433 www.annales-umng.org.
- [20] Kessler, M., Netter, P., Renoult, E., Jonon, B., Mur, J. M., Trechot, P., & Dousset, B. (1989). Influence of nicardipine on renal function and plasma cyclosporin in renal transplant patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 36(6), 637–638. doi:10.1007/bf00637751.
- [21] Flynn, J. T., Mottes, T. A., Brophy, P. D., Kershaw, D. B., Smoyer, W. E., & Bunchman, T. E. (2001). Intravenous nicardipine for treatment of severe hypertension in children. *The Journal of Pediatrics*, 139(1), 38–43. doi:10.1067/mpd.2001.114030.

- [22] Miller J, McNaughton C, Joyce K, Binz S, Levy P. Hypertension Management in Emergency Departments. *Am J Hypertens*. 2020 Oct 21;33(10):927-934. doi: 10.1093/ajh/hpaa068. PMID: 32307541; PMCID: PMC7577644.
- [23] Qi H, Qin J, Ren L, Li L, Lan L, Yan Y, Gan S, Zhang Y. Efficacy of low-dose nicardipine for emergent treatment of severe postpartum hypertension in maternal intensive care units: An observational study. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Jul;21:43-49. doi:10.1016/j.preghy.2020.04.012. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32388119.
- [24] NijBijvank SW, Hengst M, Cornette JC, Huigen S, Winkelen AV, Edens MA, Duvekot JJ. Nicardipine for treating severe antepartum hypertension during pregnancy: Nine years of experience in more than 800 women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Sep;101(9):1017-1025. doi: 10.1111/aogs.14406. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35707886; PMCID: PMC9564439.
- [25] Toyoda K, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, Qureshi AI, Inoue M, Miwa K, Koga M; ATACH Trial Investigators; SAMURAI Investigators. Intravenous nicardipine for Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage: an individual participant data analysis. *Hypertens Res*. 2023 Jan;46(1):75-83. doi: 10.1038/s41440-022-01046-4. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36224285; PMCID: PMC9747609.
- [26] Faouzi, Addad; Hayet, Ferjani ; Abdelghani, Chaabani ; Mounir, Jelliti ; Habib, Gamra ; Hatem, Makni ; Ben Hamda, Khaldoun; Zohra, Dridi ; Mohamed, Ben Farhat. *Tunis Med*. 2008; 86 (2): 150-154. emFrancês | IMEMR | ID: emr-90571
Biblioteca responsável: EMRO.
- [27] G Nioble, D Mignonsin, M Kane, Y Tetchi, B Vilasco, N Boua, M Koukougnon, A Bondurand. Département d'anesthésie-réanimation, faculté de médecine, BPV166, Abidjan, Côte d'Ivoire, France 24 September 1996 *Médecine d'Afrique Noire* : 1997, 44 (4).
- [28] Seifi A, Azari Jafari A, Mirmoeeni S, Shah M, Azari Jafari M, Nazari S, Asgarzadeh S, Godoy DA. Comparison between clevidipine and nicardipine in cerebrovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023 Apr;227:107644. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107644. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36842290.

- [29] Geneste, B and Gouyon, JB and Semana, DS and Françoise, M and Germain, JF .(1997). "traitement de l'hypertension artérielle du prématuré par l'administration intraveineuse de nicardipine ", *Archives de pédiatrie*, vol 4(num 9), p 917.
- [30] P. Commeau 1986 Université de Caen Normandie Medicine 1 vol. (68 f.) ; 30 cm 1986ROUE05NR.
- [31] Murray R. (1984). Alanine aminotransferase. Clin.Chem.Toronto.Princeton.1088-1090.
- [32] Murray R. (1984). Aspartate aminotransferase. Clin.Chem.Toronto.Princeton.1112-1116.
- [33] Moss D.W. Alkaline phosphatase isoenzymes *Clin. Chem.* 1982 ; 28 : 2007-2016
- [34] Yong J.M. Origins of serum alkaline phosphatase J. *Clin. Pathol.* 1967 ; 20 : 647-653
- [35] F. Petit, P. Labrune. Physiologie de la bilirubine. *EMC - Hépatologie* 2020;35(3):1-6 [Article 7-005-B-05].
- [36] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.2011;123(20):2292-2333.
- [37] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-219.
- [38] Blood cholesterol. National Heart, Lung, and Blood Institute. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/blood-cholesterol>. Accessed Jan. 26, 2021.
- [39] Medlineplus. Chloride Blood Test. Retrieved on the 31th of January, 2021.
- [40] Johns Hopkins Medicine, John Hopkins HealthCare [Internet]. The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System; c2022. Stress Management, Sodium (Blood); [reviewed 2020 Sep1; cited 2022 Mar 21]; [about 3 screens]. Available from: https://johnshopkinshealthcare.staywellsolutionsonline.com/Wellness/Stress/167,sodium_blood
- [41] Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2019). Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(5), 682-695.

- [42] Gerasopoulos, D. and B. Chebli. 1999. Effects of pre- and postharvest calcium applications on the vase life of cut gerberas. *J. Hort. Sci. Biotech.* 74: 78-81. (PDF) *Calcium: Physiological function, deficiency and absorption*. Available from: https://www.researchgate.net/publication/297765781_Calcium_Physiological_function_deficiency_and_absorption [accessed Jul 12 2023].
- [43] P.J. White. Calcium channels in higher plants. *BBA- Biomembranes*, 1465(1–2):171–189, 2000
- [44] Di Lisa F and Bernardi P., “Mitochondria and ischemia–reperfusion injury of the heart: fixing a hole”, *Cardiovasc. Res.*, 70: 191-99, 2006.
- [45] Gandhi H, Patel VB, Mistry N, et al., “Doxorubicin mediated cardiotoxicity in rats: protective role of felodipine on cardiac indices”, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 36:787-95, 2013.
- [46] Takemura G and Fujiwara H., “Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management”, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 49: 330–52, 2007.
- [47] Soldani P, Pellegrini A, Breschi MC, Natale G and Paparelli A., “Doxorubicin storage in myocardial tissue of reserpine- and nicardipine-pretreated rats”, *Anticancer Res.*, 11:2123-4, 1991.
- [48] Qian JY and Guo L., “Altered cytosolic Ca²⁺ dynamics in cultured Guinea pig cardiomyocytes as an in vitro model to identify potential cardiotoxicants”, *Toxicol in Vitro.*, 24:960-72, 2010.
- [49] Flamm, B.S., H.P. Adams, D.W. Beck, R.S. Pinto, J.R. Marler, M.D. Walker, J.C. Godersky, C.M. Loftus, G. Kongable, 1988. A dose escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 68: 393-400.
- [50] Hadani, M., W. Young and E.S. Flamm, 1998. Nicardipine reduces calcium accumulation and electrolyte derangements in regional cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 19: 1125-1132.
- [51] Wieloch, T., R.J. Harris and B. Siesjö, 1982. Brain metabolism and ischemia: Mechanisms of cell damage and principles of protection. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2: 5-9.

- [52] LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury[Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and KidneyDiseases; 2012-. Nicardipine. [Updated 2017 Jan 11].
- [53] Tadahiro Oba, Mayumi Tonooka, Ikuo Kawashima, Sadao Nakayama, Hajime Yasuhara et Koji Sakamoto. (1985). Effets de la nicardipine sur la charge en cholestérol SHR. *Japan Journal of Pharmacology*, 86(2), 93-103.
- [54] Ronco, C., Bellomo, R., & Davenport, A. (1998). Neurological disorders in patients with acute renal failure. *Critical Care Nephrology*, 1081-1104.
- [55] Shiengo, T., T Asano, T. Mima and K. Takakura, 1989. Effect of enhance capillary activity on the blood brain barrier during focal cerebral ischemia in cats. *Stroke*, 10: 267-272
- [56] Nagafuji, T., T. Matsui, T. Koide and T. Asano 1992. Blockade of nitric oxide formation by N omega-nitro-L- arginine mitigates ischemic brain edema and subsequent ecrebral infraction in rats. *Neurosci Lett.*, 147: 159-162.
- [57] Sauter, A. and M. Rudin, 1997. Prevention of stroke and barin damage with calcium antagonists in animals. *Am. J. Hypert*, 4:121-127.
- [58] Miyazaki, H., S. Tanaka, Y. Fujii, K. Shimizu, K. Nagashima, M. Kamibyashi, T. Uehara, Y. Okuma and Y. Nomura, 1999. Neuroprotective effects of a dihydropyridine derivative, 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3, 5-pyridinedicarboxylic acid methyl 6-5(phenyl-3-pyrazolyloxy) hexyl ester (CV-159), on rat ischemic barin injury. *Life Sci.*, 64: 869-878.
- [59] Gatsura V., “Oxygen-dependent mechanisms underlying the antiischemic effect of verapamil andamlodipine”, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 137: 40-42, 2004.
- [60] Arai M, Yoguchi A, Takizawa T, et al., “Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmicreticulum CA (2+) -ATPase gene transcription”, *Circ. Res.*, 86: 8–14, 2000.
- [61] Huang I, Patel P, Walinsky P, et al., “Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflowduring percutaneous coronary intervention”, *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 68:671–76, 2006.

Annexe

Annexe :01 :**Les doses de la nicardipine à injecter chez les rats femelles :****Le lot 1 (dose maximale) :****Tableau 06 :** 1^{er} jour de l'injection la nicardipine (1 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 01)

Poids (g)	164	174	183	203	221
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.164 ml 164 ul	0.174 ml 174 ul	0.183 ml 183 ul	0.203 ml 203 ul	0.221 ml 221 ul
Volume de EPPI (ul)	836 ul	826 ul	817 ul	797 ul	779 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 07 : 2^{ème} jour de l'injection la nicardipine (1 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 01)

Poids (g)	153	167	191	203	226
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.153 ml 153 ul	0.167 ml 167 ul	0.191 ml 191 ul	0.203 ml 203 ul	0.226 ml 226 ul
Volume de EPPI (ul)	847 ul	833 ul	809 ul	797 ul	774 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 08 : 3^{ème} jour de l'injection la nicardipine (1 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 01)

Poids (g)	145	164	190	205	230
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.145 ml 145 ul	0.164 ml 164 ul	0.190 ml 190 ul	0.205 ml 205 ul	0.230 ml 230 ul
Volume de EPPI (ul)	855 ul	836 ul	810 ul	797 ul	770 ul
Volume	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

final (ml)	1000 ul	1000 ul	1000 ul	1000 ul	1000 ul
-------------------	---------	---------	---------	---------	---------

Tableau 09 : 4^{ème} jour de l'injection la nicardipine (1 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 01)

Poids (g)	139	147	194	205	223
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.139 ml 139 ul	0.147 ml 147 ul	0.194 ml 194 ul	0.205 ml 205 ul	0.223 ml 223 ul
Volume de EPPI (ul)	861 ul	853 ul	806 ul	795 ul	777 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 10: 5^{ème} jour de l'injection la nicardipine (1 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 01)

Poids (g)	160	155	190	208	220
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.16ml 160 ul	0.155 ml 155 ul	0.19 ml 190 ul	0.208 ml 208 ul	0.220 ml 220 ul
Volume de EPPI (ul)	840 ul	845 ul	810 ul	792 ul	780 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Le lot 2 (Témoin) :

Tableau 11 : 1^{er} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les femelles (lot 2)

Poids (g)	164	180	193	198	216
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
EPPI (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 12 : 2^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les femelles (lot 2)

Poids (g)	164	180	193	198	216
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
EPPI (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 13: 3^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les femelles (lot 2)

Poids (g)	161	174	191	204	221
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
EPPI (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 14 : 4^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les femelles (lot 2)

Poids (g)	162	173	188	207	224
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
EPPI (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 15 : 5^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les femelles (lot2)

Poids (g)	156	173	178	203	224
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
EPPI (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Le lot 3 (dose minimale) :**Tableau 16 :** 1^{er} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 03)

Poids (g)	152	197	198	200	209
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.076 ml 76 ul	0.0985 ml 98.5 ul	0.099 ml 99 ul	0.1 ml 100 ul	0.1045 ml 104.5 ul
Volume de	924 ul	901.5 ul	901 ul	900 ul	895.5 ul

EPPI (ul)					
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau17 : 2^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 03)

Poids (g)	155	188	188	195	198
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.0775 ml 77.5 ul	0.094 ml 94 ul	0.094 ml 94 ul	0.0975 ml 97.5 ul	0.099 ml 99 ul
Volume de EPPI (ul)	922.5 ul	906 ul	906 ul	902.5 ul	901 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 18: 3^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 03)

Poids (g)	161	191	197	211	203
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.0805 ml 80.5 ul	0.0955 ml 95.5 ul	0.0985 ml 98.5 ul	0.1055 ml 105.5 ul	0.1015 ml 101.5 ul
Volume de EPPI (ul)	919.5 ul	904.5 ul	901.5 ul	894.5 ul	898.5 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 19 : 4^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 03)

Poids (g)	162	183	178	186	188
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.081 ml 81ul	0.0915 ml 91.5 ul	0.089 ml 89 ul	0.0925 ml 92.5 ul	0.94 ml 94 ul
Volume de EPPI (ul)	919 ul	908.5 ul	911 ul	907.5 ul	906 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 20: 5ème jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les femelles (lot 03)

Poids (g)	170	189	190	197	202
Rats	01	02	03	04	05
Couleur de la référence					
Volume de nicardipine (ul)	0.085 ml 85ul	0.0945 ml 94.5 ul	0.095 ml 95 ul	0.0985 ml 98.5 ul	0.101 ml 101 ul
Volume de EPPI (ul)	915 ul	905.5 ul	905 ul	901.5 ul	899 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

les dose de la nicardipine à injecter chez les rats males :

Le lot 1 (dose maximale) :

Tableau 21: 1ér jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	150	161	187	205
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.15ml 150 ul	0.161 ml 161 ul	0.187 ml 187 ul	0.205 ml 205 ul
Volume de EPPI (ul)	850 ul	839 ul	813 ul	795 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 22 : 2ème jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	160	172	197	219
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.16ml 160 ul	0.172 ml 172 ul	0.197 ml 197 ul	0.219 ml 219 ul
Volume de EPPI (ul)	840 ul	828 ul	803 ul	781 ul
Volume	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

final (ml)	1000 ul	1000 ul	1000 ul	1000 ul
-------------------	---------	---------	---------	---------

Tableau 23 : 3^{ème} jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	166	179	198	221
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.166ml 166 ul	0.179 ml 179 ul	0.198 ml 198 ul	0.221 ml 221 ul
Volume de EPPI (ul)	834 ul	821 ul	802 ul	779 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 24: 4^{ème} jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	150	162	205	221
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.15ml 150 ul	0.162 ml 162 ul	0.205 ml 205 ul	0.221 ml 221 ul
Volume de EPPI (ul)	850 ul	838 ul	795 ul	779 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 25 : 5^{ème} jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	172	168	201	227
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.172ml 172 ul	0.168 ml 168 ul	0.201 ml 201 ul	0.227 ml 227 ul
Volume de EPPI (ul)	828 ul	832 ul	799 ul	773 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 26 : 6ème jour de l'injection de la nicardipine (1mg/ml) selon leur corporel chez les males (lot01)

Poids (g)	173	173	203	224
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.173 ml 173 ul	0.173 ml 173 ul	0.203 ml 203 ul	0.224 ml 224 ul
Volume de EPPI (ul)	827 ul	827 ul	797 ul	776 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Le lot 2 (Témoin) :

Tableau 27 : 1ér jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	153	171	184	192
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 28 : 2ème jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	169	184	192	204
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 29 : 3ème jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	170	190	197	206
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 30 : 4^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	169	189	178	193
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 31 : 5^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	174	197	199	213
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 32: 6^{ème} jours de l'injection de l'EPPI 1ml chez les males (lot 2)

Poids (g)	176	196	199	220
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Le lot 3 (dose minimale) :

Tableau 33 : 1^{er} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	161	177	181	216
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.0805 ml 80.5 ul	0.0885 ml 88.5 ul	0.0905 ml 90.5 ul	0.108 ml 108 ul
Volume de EPPI (ul)	919.5 ul	911.5	909.5	892
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 34 : 2^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	175	195	196	213
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.0875 ml 87.5 ul	0.0975 ml 97.5 ul	0.098 ml 98 ul	0.1155 ml 115.5 ul
Volume de EPPI (ul)	912.5 ul	902.5	902	884.5
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 35 : 3^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	173	194	200	228
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.0865 ml 86.5 ul	0.097 ml 97 ul	0.1 ml 100 ul	0.114 ml 114 ul
Volume de EPPI (ul)	913.5 ul	903	900	886
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 36 : 4^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	180	194	203	235
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.09 ml 90 ul	0.097 ml 97 ul	0.1015 ml 101.5 ul	0.1175 ml 117.5 ul
Volume de EPPI (ul)	910 ul	903 ul	898.5 ul	882.5 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 37 : 5^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	181	203	203	226
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.0905 ml 90.5 ul	0.01015 ml 101.5 ul	0.1015 ml 101.5 ul	0.113 ml 113 ul
Volume de EPPI (ul)	909.5 ul	898.5 ul	898.5 ul	887 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Tableau 38 : 6^{ème} jour de l'injection la nicardipine (0.5 mg/ml) selon leur poids corporel chez les males (lot 03)

Poids (g)	185	200	205	229
Rats	01	02	03	04
Couleur de la référence				
Volume de nicardipine (ul)	0.0925 ml 92.5 ul	0.1 ml 100 ul	0.1025 ml 102.5 ul	0.1145 ml 114.5 ul
Volume de EPPI (ul)	907.5 ul	900 ul	897.5 ul	885.5 ul
Volume final (ml)	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul	1 ml 1000 ul

Résumé

Résumé:

Anglais:

This study was conducted to examine the effect of nicardipine in normal rats, 12 adult male Wistar rats weighing between 150 g and 215 g and 15 adult female Wistar rats weighing between 150 g and 220 g, the batches were subdivided into 3 batches, 5 rats in each female batch and 4 rats in each male batch. Batch 1 was exposed to a dose of 1 mg/kg of nicardipine, batch 02 received an injection of 1 ml of EPPI and batch 3 received an injection of a dose of 0.5 mg/kg of nicardipine for 6 days by intraperitoneal route. After sacrifice, a blood sample and a histological study of the liver, heart and brain were established. The results showed that nicardipine influences certain liver parameters (TGP, TGO, direct bilirubin and total and alkaline phosphatase) as well as the lipid profile (triglycerides and cholesterol) at the plasma level. This increase was accompanied by histopathological changes in the hepatic, cerebral and cardiac tissues. Ionograms Cl⁻, k⁺, Na⁺, calcium. In conclusion, this study demonstrates that nicardipine can affect different organs and biochemical markers at the serum level in normal rats.

Key words: nicardipine, liver parameters, Hypertension, calcium channel blockers, Wistar rats.

Français :

Cette étude a été menée pour examiner l'effet de la nicardipine chez des rats normaux, 12 rats mâles Wistar adultes pesant entre 150 g et 215 g et 15 rats femelles Wistar adultes pesant entre 150 g et 220 g, les lots ont été subdivisés en 3 lots, 5 rats dans chaque lot femelle et 4 rats dans chaque lot masculin. Le lot 1 a été exposé à une dose de 1 mg/kg de nicardipine, le lot 02 a reçu une injection de 1 ml d'EPPI et le lot 3 a reçu une injection d'une dose de 0,5 mg/kg de nicardipine pendant 6 jours par voie intra péritonéale. Après sacrifice, un prélèvement sanguin et une étude histologique du foie, du cœur et du cerveau ont été établis. Les résultats ont montré que la nicardipine influe sur certains paramètres hépatiques (TGP, TGO, bilirubine directe et totale et phosphatase alcaline) ainsi que le profil lipidique (triglycérides et cholestérol) au niveau plasmatique, Cette augmentation s'est accompagnée par des une modification histopathologie des tissus hépatiques cérébraux et cardiaques. Il a été également constaté une variation dans les paramètres d'ionogrammes Cl⁻, k⁺, Na⁺, calcium. En conclusion, cette étude démontre que la nicardipine peut affecter les différents organes et les marqueurs biochimiques au niveau sérique chez des rats normaux.

Mots clés : nicardipine, les paramètres hépatiques, L'hypertension artérielle, inhibiteurs calciques, rats Wistar.

Arabe :

أجريت هذه الدراسة لفحص تأثير النيكارديبين في الجرذان العادية ، 12 ذكور جرد و يستار البالغ وزنها ما بين 150 جرام و 215 جرام و 15 أنثى بالغة وزنها بين 150 جرام و 220 جرام ، تم تقسيم الدُفعات إلى 3 دفعات ، 5 فئران في كل دفعة أنثى و 4 فئران في كل دفعة ذكور. تم تعريض الدفعة 1 لجرعة 1 مجم / كجم من نيكارديبين ، وتم حقن الدفعة 02 بحقنة 1 مل من النيكارديبين وتم حقن الدفعة 3 بجرعة 0.5 مجم /كجم من ماء تحضير الحقن لمدة 6 أيام عن طريق الصفاق. ، عينة دم ودراسة نسيجية للكبد والقلب والدماغ ، أظهرت النتائج أن النيكارديبين يؤثر على بعض مقاييس الكبد (ناقلة امين الالانين ، ناقلة امين الاسبارتات ، البيليروبين المباشر والكلي والفوسفاتاز القلوي) كذلك مستويات الدهون (الدهون الثلاثية والكولسترول) عند مستوى البلازما ، وقد ترافقت هذه الزيادة مع تغيرات نسيجية مرضية في الأنسجة الكبدية والدماغية والقلبية. في الختام ، توضح هذه الدراسة أن النيكارديبين يمكن أن يؤثر على الأعضاء المختلفة والعلامات البيوكيميائية على مستوى المصل في الجرذان العادية

الكلمات الدالة : نيكارديبين ، معلمات الكبد ، ارتفاع ضغط الدم ، حاصرات قنوات الكالسيوم ، جرذان ويستار