

2 an 191170  
Pharmacologie

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Salah Bounider Constantine 3



Faculté De Médecine  
Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Méthodes d'études *in vivo* en psychopharmacologie**

**Réalisé par :**

- Mme. Belhadeif Rima
- Mme. Belguidoum Nour El Amel
- Mme. Benkadri Feriel
- Mme. Bensbaa Ibtihel

**Encadré par :**

- Dr. M T Derouiche

**Membres de jury :**

- Pr: A M Belkhiri
- Dr: A K Douaoui

**Session : juillet 2018**

# **TABLE DES MATIERES**

Remerciement.....	I
Dédicace.....	III
Dédicace.....	IV
Dédicace.....	V
Dédicace.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	X
Liste des abréviations.....	XI

Introduction.....	1
-------------------	---

## **PARTIE 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **CHAPITRE I : Rappel physiopathologique et pharmacologique**

1. Les neurotransmetteurs.....	2
2. Anxiété et dépression.....	4
2.1. Anxiété.....	4
2.1.1. Définition.....	4
2.1.2. Approche clinique.....	4
2.1.3. Types d'anxiété.....	4
2.2. Dépression.....	5
2.2.1. Définition.....	5
2.2.2. Symptômes de la dépression.....	5
2.2.3. Physiopathologie.....	5
3. Médicaments psychotropes.....	7
3.1. Les anxiolytiques.....	7
3.2. Les antidépresseurs.....	9

3.2.1. Voies et récepteurs sérotoninergiques impliqués dans l'action thérapeutique des antidépresseurs .....	11
--	----

## **CHAPITRE II : Les modèles in vivo en psychopharmacologie**

1. historique .....	13
2. validité des modèles animaux .....	13
3. Les types des modèles .....	14
4. Utilités des modèles animaux .....	15
5. Limites des modèles animaux .....	15
6. l'utilisation des souris comme modèles dans les troubles psychiatriques.....	16
7. Différences sexuelles dans les modèles animaux des troubles psychiatriques.....	16
8. Futures directions pour la recherche préclinique .....	17
8.1. Future de la psychopharmacologie .....	17
8.2. La valeur des endophénotypes.....	17
9. Solutions pour améliorer la valeur de transposition de la recherche psychiatrique.....	18

## **CHAPITRE III : Tests de l'activité anxiolytique**

1. Test du labyrinthe en croix surélevé « Elevated Plus Maze (EPM) ».....	20
1.1. Introduction.....	20
1.2. Principe du test .....	21
1.3. Dispositif utilisé .....	21
1.4. Procédure du test.....	22
1.5. Variables mesurées.....	22
2. Test de l'Open field.....	23
2.1.1. Introduction.....	23
2.1.2. Principe du test .....	23
2.1.3. Dispositif utilisé .....	23
2.1.4. Variables mesurées.....	24

## **CHAPITRE IV : Tests de l'activité antidépressive**

1. Test de la nage forcée (forced swimming test, test de désespoir).....	25
1.1. Introduction.....	25
1.2. Principe du test .....	25
1.3. Dispositif utilisé .....	26
1.4. Procédure du test .....	26
1.5. Variables mesurées .....	27
1.6. Paramètres influençant la validité du test.....	27
2. Test de la suspension caudale (Tail suspension test).....	27
2.1. Introduction.....	27
2.2. Principe du test .....	28
2.3. Dispositif utilisé.....	28
2.4. Procédure du test.....	29
2.5. Variables mesurées.....	29

## **CHAPITRE V : L'intérêt des extraits végétaux en psychopharmacologie**

1. Aperçu de la psychopharmacologie à base de plantes .....	30
1.1. Les mécanismes d'action des psychotropes à base de plantes .....	30
1.2. Antidépresseurs à base de plantes.....	31
1.3. Anxiolytiques à bases de plantes .....	33

## **CHAPITRE VI : Intérêt du genre Tilia, en psychopharmacologie**

1. Présentation du tilleul : Tilia (nom anglais : <i>Linden</i> ) .....	36
1.1. Description botanique du tilleul.....	36
1.2. Parties utilisées.....	37
2. L'action anxiolytique, antidépressive des espèces du genre Tilia.....	37

## **CHAPITRE VII : Phytochimie et propriété de Tilia cordata**

1. Phytochimie et propriété pharmacologique du tilia cordata.....	40
1.1. Les polyphénols.....	40
1.2. Proanthocyanidols et leucoanthocyanidines, tanins.....	40

1.3.	Les mucilages.....	40
1.4.	l'huile essentielle.....	40
1.5.	Acide caféique, acide p-coumarique, acide chlorogénique.....	40
2.	l'effet anxiolytique et antidépresseur de <i>Tilia cordata</i> .....	40
2.1.	Les composants actifs.....	40
2.2.	Activités pharmacologiques.....	42
2.2.1.	Le mécanisme d'action.....	42
2.2.2.	Pharmacocinétique des flavonoïdes de <i>Tilia cordata</i> .....	43
2.2.3.	Effets indésirables et toxicité.....	44
2.2.4.	Interactions médicamenteuses.....	44
2.2.5.	Contre indications.....	44

## **PARTIE 2 : partie pratique**

<b>I.</b>	<b>Objectif de l'étude.....</b>	<b>45</b>
<b>II.</b>	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>45</b>
1.	Matériels.....	45
1.1.	Matériel végétal.....	45
1.2.	Matériel animal.....	46
1.3.	Matériel informatique.....	46
1.4.	Produits chimiques.....	47
1.5.	Verreries et instrumentations.....	48
1.6.	Dispositifs de l'évaluation du comportement des souris.....	49
2.	Méthodes.....	51
2.1.	Enquête ethnobotanique.....	51
2.2.	Essais pharmacognosiques.....	51
2.3.	Essais pharmacologiques.....	53
2.3.1.	Méthodes d'étude de l'activité anxiolytique.....	54
2.3.2.	Méthodes d'étude de l'activité antidépressive.....	57
2.4.	Essais analytiques.....	59
2.4.1.	Analyse chromatographique des deux extraits de <i>Tilia cordata</i> (HPLC).....	59
2.4.2.	Dosage des flavonoïdes des deux extraits (hydro-alcoolique et aqueux) du tilleul par spectrophotométrie UV-visible.....	60
<b>III.</b>	<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>65</b>
1.	Résultats de l'enquête ethnobotanique.....	65
2.	Essai pharmacologique.....	68
2.1.	Activité anxiolytique.....	68
2.2.	L'activité antidépressive.....	75

3. Essais analytiques .....	78
3.1. Analyse HPLC.....	78
3.2. Le dosage des flavonoïdes des deux extraits du tilleul (EHA/EA).....	79
<b>Conclusion</b> .....	81
<b>Annexe</b> .....	82
<b>Bibliographie</b> .....	93

## Résumé :

Ce mémoire intitulé « **modèles d'étude *in vivo* en psychopharmacologie** » nous a permis de déceler le mécanisme d'action responsable de l'effet anxiolytique de l'extrait hydro-alcoolique de *Tilia cordata* qui fait appel à deux tests expérimentaux « labyrinthe surélevé et l'Open Field ». En second lieu, et à l'aide des deux tests « la nage forcée et la suspension caudale », on a confirmé l'existence d'un effet antidépresseur de l'extrait aqueux de la même plante à une dose plus élevée.

D'autre part, une enquête ethnopharmacologique a été réalisée sur notre plante étudiée, pour enfin conclure qu'elle est utilisée traditionnellement comme « *anxiolytique* ».

Notre travail est complété par des essais analytiques (HPLC, spectrophotométrie), qui nous ont permis de comparer les deux extraits sur le plan phytochimique.

Mots clés : *Tilia cordata*, antidépresseur, anxiolytique, extrait hydro-alcoolique, extrait aqueux, tests expérimentaux.

## ملخص

سمحت لنا هذه الأطروحة بعنوان "نماذج الدراسة الجسم الحي في علم الأدوية النفسية" بالكشف عن آلية العمل المسؤولة عن تأثير مضاد القلق للمستخلص المائي-الكحولي للزيزفون، والتي تستخدم اختبارين تجريبيين "المتاهة و الحقل المفتوح". ثانياً، وباستخدام الاختبارين "السباحة القسرية، التعليق الذنبي"، تم التأكد من وجود تأثير مضاد للاكتئاب للمستخلص المائي للنبات نفسه عند جرعة أعلى.

من ناحية أخرى، تم إجراء استطلاع حول النبتة المدروسة، ليتم في النهاية استخلاص انه يستخدم تقليدياً "كمضاد للقلق".

تم استكمال عملنا من خلال اختبارات تحليلية (كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء، قياس الطيف الضوئي)، مما سمح لنا بمقارنة المستخلصين النباتيين.

الكلمات المفتاحية: زيزفون، مضاد الاكتئاب، مضاد القلق، مستخلص مائي-كحولي، مستخلص مائي، الاختبارات التجريبية.

## Abstract

This dissertation entitled "**In Vivo study Models in Psychopharmacology**" has allowed us to detect the mechanism of action responsible for the anxiolytic effect of the hydro-alcoholic extract of *Tilia cordata*, which makes use of two experimental tests "plus maze and Open Field". Secondly, and using the two tests "forced swimming and caudal suspension", the existence of an antidepressant effect of the aqueous extract of the same plant at a higher dose was confirmed. On the other hand, an ethnopharmacological survey was carried out on our studied plant, to finally conclude that it is used traditionally as "anxiolytic".

Our work is complemented by analytical tests (HPLC, spectrophotometry), which allowed us to compare the two extracts phytochemically.

Key words: *Tilia cordata*, antidepressant, anxiolytic, hydroalcoholic extract, aqueous extract, experimental tests.