

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université de CONSTANTINE 3

Faculté de MEDECINE
Département de PHARMACIE



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

Titre du mémoire

PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE DES ANTIDEPRESSEURS ET DES ANXIOLYTIQUES

Présenté et soutenu publiquement le

28 Avril 2016

Par :

M^{elle} KHELLAF Soumia

M^{elle} LAIB Khadidja

M^{elle} HANNACHI Wissem

Encadré par :

Dr M.T DEROUICHE

Membres de jury :

Pr. A.BELKHIRI

Dr. DOUAOUI

Sommaire

Remerciements	02
Sommaire	03
Liste des figures	10
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	14
Introduction	15
Partie bibliographique	17
Chapitre I : Généralités	18
I.A. Développement des médicaments	18
I.A.1. Définition d'un médicament	18
I.A.2. Recherche et développement des médicaments	18
I.A.2.a. Définitions et objectifs	18
I.A.2.b. Etapes du développement des médicaments	18
I.A.2.b.1. Recherche cognitive	19
I.A.2.b.2. Développement préclinique	20
I.A.2.b.3. Développement clinique	21
I.B. Généralités sur les psychotropes	21
I.B.1. Altérations psychiques	21
I.B.1.a. Classification des médicaments psychotropes	22
I.B.1.b. Lieu d'action des médicaments psychotropes	23
I.B.2. Rappels sur les neurotransmetteurs	23
I.B.2.a. Acide Gamma Amino Butyrique (Gaba)	23

Pharmacologie expérimentale des antidépresseurs et des anxiolytiques

I.B.2.b. Sérotonine (5-Hydroxytryptamine)	24
I.B.2.c. Noradrénaline	25
I.B.2.d. Dopamine	26
Chapitre II : Anxiété et dépression	28
II.A. Anxiété	28
II.A.1. Définition	28
II.A.2. Aspects cliniques	28
II.A.3. Aspects physiopathologiques	29
II.B. Dépression	29
II.B.1. Définition	29
II.B.2. Aspects cliniques	30
II.B.3. Aspects physiopathologiques	31
II.B.3.a. Hypothèse monoaminergique	31
II.B.3.b. Hypothèse des récepteurs des monoamines	31
II.B.3.c. Théorie de la neuroplasticité	33
Chapitre III : Médicaments anxiolytiques et antidépresseurs	35
III.A. Anxiolytiques	35
III.A.1. Introduction	35
III.A.2. Définition	35
III.A.3. Classification	36
III.A.3.a. Benzodiazépines	36
• Propriétés pharmacologiques	36
• Mécanisme d'action	37

III.A.3.b. Apparentés aux benzodiazépines	38
• Zopiclone	38
• Zolpidem	38
III.A.3.c. Carbamates	38
III.A.3.d. Autres anxiolytiques	38
• Hydroxyzine	38
• Buspirone	38
III.B. Médicaments antidépresseurs	38
III.B.1. Définition	38
III.B.2. Classification	39
III.B.2.a. Antidépresseurs tricycliques (imipraminiques)	39
• Définition	39
• Mécanisme d'action	39
III.B.2.b. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS	40
• Mécanisme d'action	40
III.B.2.c. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	
IRSNA	41
III.B.2.d. Inhibiteurs de la monoamine oxydase IMAO	41
• IMAOs non sélectifs	42
• IMAOs sélectifs	42
III.B. 2.e. Autres	42
• Miansérine	42
• Tianeptine	42
• Mirtazapine	42

Chapitre IV : Pharmacologie préclinique des psychotropes	43
IV.1. Introduction	43
IV.2. Contraintes de la mesure de l'anxiété et de la dépression	43
IV.3. Modèle animal	44
IV.3.a. Définition d'un modèle animal	44
IV.3.b. Rôles des modèles animaux dans la recherche médicale	44
IV.3.c. Critères de validité d'un modèle animal	45
IV.3.d. Différents types de modèles animaux	45
IV.3.e. Limites d'un modèle animal	46
IV.4. Méthodes d'étude des médicaments psychotropes	47
IV.4. a. Méthodes de tri	47
IV.4. a.1. Comportement global	47
IV.4. a.2. Comportement conflictuel	48
IV.4. b. Méthodes spéciales	48
IV.4. c. Méthodes de différenciation	49
IV.5. Evaluation <i>in vivo</i> de l'activité anxiolytique	49
IV.5. a. Test du Labyrinthe en croix surélevé « Elevated Plus Maze (EPM) ».....	49
IV.5. a.1. Introduction	49
IV.5. a.2. Appareillage	50
IV.5. a.3. Procédure	50
IV.5. a.4. Principe	50
IV.5. a.5. Variables mesurées	51
IV.5. a.6. Problèmes de mesure / d'interprétation	51
IV.5. a.7. Conclusion.....	51

Pharmacologie expérimentale des antidépresseurs et des anxiolytiques

IV.5. b. Test de l'Open Field	52
IV.5.b.1.Introduction	52
IV.5.b.2.Principe	52
IV.5.b.3.Appareillage	52
IV.5. b.4. Aspects comportementaux	53
IV.5. b.5. Variables mesurées	53
IV.6. Evaluation <i>in vivo</i> de l'activité antidépressive	53
IV.6. a. Test de la nage forcée (Test de Porsolt, de désespoir)	53
IV.6. a.1.Introduction	53
IV.6. a.2. Principe	53
IV.6. a.3. Appareillage	54
IV.6. a.4. Procédure	54
IV.6. a.5. Aspects comportementaux	54
IV.6. a.6. Variables mesurées	55
IV.6. b. Test de la suspension caudale (Tail Suspension Test, TST).....	55
IV.6. b.1. Introduction	55
IV.6. b.2. Principe	56
IV.6. b.3. Appareillage	56
IV.6. b.4. Procédure	56
IV.6. b.5. Variables mesurées	56
Conclusion de la partie bibliographique	57
Partie pratique	58
A. Introduction et objectifs	59
B. Présentation de la plante	59

C.Matériel	60
1. Réactif biologique	60
2.Matériel végétal	61
3.Equipements	62
3.1. Dispositif du test de la nage forcée	62
3.2. Dispositif du test de la suspension caudale	62
3.3. Dispositif du test du labyrinthe en croix surélevé	63
3.4. Dispositif du test de l'open field... ..	63
4.Réactifs	64
5.Instrumentation et verrerie.....	64
D.Méthodologie	66
Première Objectif : Validation des tests explorant l'activité antidépressive et l'activité anxiolytique	66
1. Test de la nage forcée	67
2. Test de la suspension caudale	68
3. Test du Labyrinthe en croix surélevé	69
4. Test de l'open field	70
Deuxième Objectif : Exploration de l'activité antidépressive et anxiolytique d'un extrait de <i>Tilia cordata</i>	71
1.Identification de la drogue	71
2.Extraction de la drogue.....	72
3.Essai physicochimique.....	73
4.Evaluation de l'activité anxiolytique et antidépressive de <i>Tilia cordata</i>	74
E.Résultats	75
1. Test de la nage forcée	75

2. Test de la suspension caudale	76
3. Test du labyrinthe en croix surélevé	77
4. Test de l'open field... ..	79
5. Identification de la drogue végétale	81
5.a. Essai botanique	81
5.b. Extraction de la drogue	84
5.c. Essais physicochimique	84
F. Analyse et discussion	86
F.1. Identification de la drogue végétale	86
F.2. Tests Expérimentaux	86
1. Test de la nage forcée	86
2. Test de la suspension caudale	88
3. Test de l'open field	89
4. Test du labyrinthe en croix surélevé	92
Conclusion de la partie pratique	95
Conclusion générale	96
Glossaire	98
Bibliographie	100
Annexes.....	103
Annexe 1 : Taxonomie- systématique.....	104
Annexe 2 : Monographie du Tilleul. Pharmacopée européenne 6 ^{ème} édition.....	105
Annexe 3 : Protocole et résultats de la CCM de l'extrait du Tilleul. Plant Drug Analysis, H.WAGNER	106

Résumé

Les médicaments antidépresseurs et anxiolytiques sont de plus en plus utilisés de nos jours. Le développement de ces médicaments nécessite l'utilisation de plusieurs tests expérimentaux chez l'animal. Dans notre mémoire, quatre tests ont été mis au point chez la souris, puis, validés (à savoir : la nage forcée et la suspension caudale pour l'exploration de l'activité antidépressive, le labyrinthe en croix surélevé et le champ ouvert pour l'exploration de l'activité anxiolytique) dans le but de prouver l'existence, ou non, d'un effet anxiolytique d'un extrait de *Tilia cordata*, visé par l'usage traditionnel, et de rechercher une éventuelle activité antidépressive à la même dose.

Mots clés : antidépresseur, anxiolytique, tests expérimentaux, validés, *Tilia cordata*

ملخص

في العصر الحالي، أصبحت الأدوية المضادة للاكتئاب و القلق مستعملة بكثرة. وبهدف دراسة مختلف تأثيراتها، تم تطوير العديد من الاختبارات التجريبية على الحيوانات. في بحثنا هذا، قمنا بإجراء أربع تجارب على الفأر (السباحة المجرية، التعليق الذنبي، المناهة و الحقل المفتوح) ثم تحققنا من صحتها لتستعمل لاحقاً كوسيلة لإثبات صحة الاستعمال التقليدي للزيفون كمضاد للقلق من عدمها، واستقصاء مفعوله كمضاد للاكتئاب. الكلمات المفتاحية: مضادة للاكتئاب، مضاد للقلق، الاختبارات التجريبية، التحقق من صحتها، زيفون

Summary

Antidepressants and anti-anxiety drugs are increasingly used today. The development of these drugs requires the use of several experimental tests in animals. In our brief, four tests were developed in mice, then validated (ie the forced swim and tail suspension for the exploration of the antidepressant activity, the elevated plus maze and open field for exploration of the anxiolytic activity) in order to prove the existence, or not, of an anxiolytic effect of an extract of *Tilia cordata*, covered by traditional use, and to seek a possible antidepressant activity at the same dose.

Keywords: antidepressant, anxiolytic, experimental tests, validated, *Tilia cordata*