

Pharmacologie

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

جامعة صالح بونبندر قسنطينة 3
Université Salah Bounider Constantine 3



Faculté De Médecine

Département De
Pharmacie



كلية الطب

قسم الصيدلة

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

Thème

Méthodes d'études *in vivo* en psycho
pharmacologie : Application aux
activités anxiolytique et
antidépressive du tilleul

Réalisé par :

Mr. HAÏNE Lotfi Kamal
Mme. DERNANE Manal
Mme. ATAMNA Samia

Encadré par :

Dr. DEROUICHE M. T

Session : Mai 2017

Sommaire

Introduction:	1
Partie bibliographique	1
Chapitre I: Développement des médicaments psychotropes :.....	3
1. Aspects généraux :.....	3
1.1. Définition d'un médicament :	3
1.2. Définition d'un médicament psychotrope :.....	3
1.2.1. Classification des psychotropes	3
1.3. Développement d'un médicament :	4
1.3.1. Définition du développement.....	4
1.3.2. La recherche.....	4
1.3.3. Le développement.....	5
2. Difficultés:	7
2.1. Etude de la maladie et détermination de la cible :	8
2.2. Etudes précliniques (<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>) :	8
2.3. Etudes cliniques :	8
3. Dépression et anxiété:.....	8
3.1. Anxiété :	9
3.1.1. Définition :.....	9
3.1.2. Traitement	9
3.2. Dépression :	11
3.2.1. Définition	11
3.2.2. Traitement.....	12
4. Particularités :.....	15
Chapitre II : Modèles animaux en psychopharmacologie :.....	16
1. Classification :.....	16
1.1. Modèles naturels (spontanés) :.....	16
1.2. Modèles expérimentaux :.....	17
1.3. Modèles génétiquement modifiés :	17
1.4. Modèles négatifs :.....	17
1.5. Modèles orphelins :	17
2. Intérêt :.....	18
3. Limites :.....	19

Chapitre III : Evaluation <i>in vivo</i> de l'activité antidépressive :.....	21
1. Test de la nage forcée (Test de Porsolt) :	21
1.1. Introduction :.....	21
1.2. Principe :	21
1.3. Appareillage :.....	21
1.4. Procédure :	21
1.5. Durée :	22
1.6. Variable mesuré :	22
1.7. Intérêt :	22
1.8. Limites :	23
2. Test de la suspension caudale (Tail Suspension Test, TST) :	23
2.1. Introduction :.....	23
2.2. Principe :	23
2.3. Appareillage :.....	23
2.4. Procédure :	23
2.5. Durée :	24
2.6. Variable mesuré :	24
2.7. Intérêt :	24
2.8. Limites :	25
Chapitre IV : Test <i>in vivo</i> sur l'activité anxiolytique :.....	26
1. L'Open Field test :.....	26
1.1. Introduction :.....	26
1.2. Principe :	26
1.3. Appareillage :.....	26
1.4. Procédure :	27
1.5. Durée :	27
1.6. Variables mesurés :.....	27
1.7. Intérêt :	27
1.8. Limites :	28
2. Test du labyrinthe surélevé :.....	28
2.1. Introduction :.....	28
2.2. Principe :	28
2.3. Appareillage :	29

2.4. Procédure :	29
2.5. Durée :	29
2.7. Variable mesuré :	29
2.8. Intérêt :	30
Chapitre V : Tilleul à petites feuilles (<i>Tilia Cordata</i>) et son intérêt en psycho- pharmacologie:	31
1. Introduction :	31
2. <i>Tilia cordata</i> :	31
2.1. Distribution:	31
2.2. L'habitat et l'écologie :	32
2.3. Nomenclature et Taxonomie :	33
2.4. Aspect botanique :	33
2.5. Aspect microscopique :	33
2.6. Aspect phytochimique :	34
3. Activités psychotropes de <i>Tilia cordata</i> et autres espèces du genre <i>Tilia</i> :	35
4. Activités psychotropes des éléments chimiques de <i>Tilia cordata</i> :	37
Partie pratique	39
I. Matériels :	40
A. Matériel animal :	40
1. Présentation :	40
2. Répartition des animaux par lot :	40
B. Matériel végétal :	42
C. Matériel informatique :	42
D. Dispositifs d'expérimentations <i>in vivo</i> :	43
1. Evaluation de l'effet anxiolytique :	43
2. Evaluation de l'effet antidépresseur :	44
E. Réactifs pharmaceutiques et chimiques :	45
F. verrerie et instrumentation :	46
II. Méthode :	49
A. Identification de la drogue végétale :	49
1. Identification botanique :	49
2. Extraction de la plante :	51
3. Essais phytochimiques :	52
B. Validation des tests sur les activités anxiolytique et antidépressive :	54

1. Test de l'Open Field :	55
2. Test du labyrinthe surélevé :	56
3. Test de la suspension caudale :	57
4. Test de la nage forcée :	58
C. Evaluation de l'activité anxiolytique et antidépressive des extraits de <i>Tilia cordata</i> : ...	59
1. Test de l'Open Field :	59
2. Test du labyrinthe surélevé :	59
3. Test de la suspension caudale :	59
4. Test de la nage forcée :	59
D. Analyse statistique :	60
E. Etude de la toxicité des extraits de <i>Tilia cordata</i> :	60
III. Résultats :	62
A. Résultats de l'identification de la drogue végétale :	62
1. Identification botanique :	62
2. Résultats des extractions et description des extraits de la plante :	64
3. Essais phytochimiques :	65
B. Résultats des tests :	69
1. Test de l'Open Field :	69
2. Test du labyrinthe surélevé :	71
3. Test de la suspension caudale :	73
4. Test de la nage forcée :	74
C. Etude de la toxicité des extraits de <i>Tilia cordata</i> :	75
1. Résultats des observations pendant les 14 jours :	75
2. Résultats de l'autopsie :	75
IV. Analyse et discussion :	76
A. Identification de la plante :	76
1. Identification botanique :	76
2. Identification phytochimique :	76
B. Validation des tests :	77
1. Test de l'open field :	77
2. Test du labyrinthe surélevé :	77
3. Test de la suspension caudale :	77
4. Test de la nage forcée :	78

C. Evaluation de l'activité anxiolytique et antidépressive des extraits de <i>Tilia cordata</i> : ...	78
1. Test de l'open field :	78
2. Test du labyrinthe surélevé :	79
3. Test de la suspension caudale :	79
4. Test de la nage forcée :	80
D. Evaluation de l'efficacité anxiolytique et antidépressive des extraits de <i>Tilia cordata</i> :	80
1. Test de l'open field :	80
2. Test du labyrinthe surélevé :	81
3. Test de la suspension caudale :	81
4. Test de la nage forcée :	82
E. Etude de la toxicité des extraits de <i>Tilia cordata</i> :	82
F. Discussion générale des résultats des tests :	82
Conclusion :	83
Annexe	84
Glossaire :	86
Bibliographie	88

Résumé :

L'anxiété et la dépression figurent parmi les maladies mentales les plus fréquentes mondialement, ce qui a suscité en plus des progrès réalisés en psychothérapie et psychopharmacologie, une investigation en phytothérapie afin de mettre en place des phyto-médicaments efficaces et plus sûrs que les médicaments conventionnels.

Notre étude consiste à réaliser des tests précliniques d'étude comportementale : Tests de l'open field et labyrinthe surélevé pour l'activité anxiolytique, et tests de la nage forcée et suspension caudale pour l'activité antidépressive, afin de pister ces deux activités dans des extraits de tilleul à petites feuilles *Tilia cordata*.

Le criblage est réalisé après validation des tests cités ci-dessus et identification de la drogue végétale.

Le suivi des tests s'est fait de manière informatisée à l'aide d'un logiciel de *video-tracking* afin de cribler les activités psychotropes de 2 extraits : hydro-alcoolique et aqueux des sommités fleuries du *Tilia cordata* sur des souris femelles albinos souche SWISS.

Pour les tests de l'activité anxiolytique les 2 extraits ont montré une augmentation des temps de séjour dans les endroits ouverts sans altérer l'activité motrice, ce qui est en faveur d'une activité anxiolytique exempte de sédation.

Tandis que pour les tests de l'activité antidépressive, seul l'extrait hydro-alcoolique a montré une baisse significative du temps d'immobilité synonyme de désespoir.

Les résultats obtenus nous ont permis d'en déduire que l'extrait hydro-alcoolique est muni des deux activités anxiolytique et antidépressive, tandis que l'extrait aqueux n'a montré qu'une activité anxiolytique.

Mots clé :

Tilleul, Activité anxiolytique, Activité antidépressive, Souris.

Abstract :

Anxiety and depression are among the most common mental disorders worldwide. In addition of the progress realised in psychotherapy and psychopharmacology, this fact has raised an investigation in herbal medicine to develop effective and safer phyto-medicines than the conventional ones.

Our study consists in realising preclinical tests of behavioral study for the two activities: Tests of the open field and elevated plus maze for anxiolytic activity, and tests of the forced swim and tail suspension for antidepressant activity, to track these two activities in extracts of small-leaved lime *Tilia cordata*.

The screening is realised after validation of the tests mentioned above and identification of the vegetal drug.

The monitoring of tests was done through computerized tools, via a video-tracking software to screen the psychotropic activities of 2 extracts: hydro-alcoholic and aqueous from the flowering tops of *Tilia cordata* on SWISS albino female mice.

For the tests of the anxiolytic activity, the 2 extracts showed an increase of the residence times in the open places without altering the motor activity, which is in favor of an anxiolytic activity free from sedation.

While for the antidepressant activity tests, only the hydroalcoholic extract showed a significant reduction in the time of immobility, synonymous with despair.

The results obtained have allowed us to deduce that the hydroalcoholic extract is provided with both anxiolytic and antidepressive activities, while the aqueous extract has shown only anxiolytic activity.

Key words:

Lime, Anxiolytic activity, Antidepressive activity, Mice.