

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de médecine

Département de pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**UTILISATION DES MODELES ANIMAUX POUR
PREDIRE LA TOXICITE CHEZ L'HOMME :
EXEMPLE DE LA PREGABALINE**

Présenté par :

-NACER Hadjer
-NACER Soumia
-BOUCHELIT Asma
-BOUAOUINA Ghozlane

Membres du jury :

Dr. BRIK Nassima
Dr. BOUDEMEGH Kenza

Encadré par :

-Dr. TEHAMI Soumia
Maitre-assistante en toxicologie

Co-Encadré par :

-Pr. ELOUAER Ibtissem

Année universitaire : 2021/2022

Table des matières

Liste des abréviations	XIV
Liste des figures.....	XV
Liste des tableaux.....	XVI
Résumé.....	XVII
Introduction.....	1

Partie théorique

I. MODELE ANIMAL	3
1. Définition	3
2. Historique	3
3. Intérêts d'utilisation des modèles animaux	5
3.1 Types de modèles animaux employés en recherche biomédicale	7
3.2 Modèles spontanés ou naturels	7
3.3 Modèles expérimentaux	7
3.4 Modèles génétiquement modifiés	7
3.5 Modèles négatifs	7
3.6 Validation d'un modèle animal et d'une stratégie préclinique	8
3.7 Validité apparente	8
3.8 Validité prédictive	8
3.9 Validité de la cible	8
4. Choix d'un modèle animal.....	9
5. Facteurs influençant les résultats de la recherche	10
5.1 Facteurs liés aux animaux	10
5.2 Facteurs physiques ou environnementaux	12
6. Pourquoi la souris de laboratoire	14
7. Limites d'utilisation d'un modèle animal	15
7.1 Limite du nombre d'animaux utilisés	15
7.2 Limitation des contraintes imposées aux animaux	15
7.3 Limites économiques et pratique	16
8. Réglementation	16
8.1 A l'échelle internationale (exemple de l'union européen)	16
8.2 A l'échelle nationale	18

II.LA PREGABALINE	20
1. Définition	20
2. Historique	21
3. Structure	22
4. Propriétés physicochimiques	23
5. Propriétés pharmacocinétiques	23
6. Les propriétés pharmacodynamiques	25
7. Les indications thérapeutiques	26
8. Forme pharmaceutique ; mode d'administration et posologie	28
9. Effets indésirables	30
10. Relation dose-effet	30
11. Interactions médicamenteuses	30
12. Surdosage	32
12.1 Signes ; symptômes et résultats du laboratoire	32
12.2 Traitement et prise en charge de surdosage	32
13. Toxicologie analytique de la prégabaline	33
13.1 Méthodes immunochimiques	33
13.2 Méthodes chromatographiques	33
13.3 Méthode spectrophotométrique	33
III.ADDICTION A LA PREGABALINE	35
1. Définitions	35
1.1 La dépendance	35
1.2 L'abus	36
1.3 L'addiction	36
2. Epidémiologie de l'addiction à la prégabaline	36
2.1 Etude en population générale	36
2.2 Données rapportées pendant la période de confinement/déconfinement	37
3. Le détournement de la prégabaline en pratique	38

3.1	Origine du détournement	38
3.2	Moyens d'approvisionnement	39
3.3	Mode de consommation	39
3.4	Les facteurs de risque	39
3.5	Les effets recherchés	39
3.6	Troubles d'usage de la prégabaline	40
4.	Neurobiologie de l'addiction à la prégabaline.....	40
5.	Moyens et mesures de lutte contre l'addiction à la prégabaline : Les conditions de délivrance de la prégabaline en Algérie	42
5.1	Les conditions de production	42
5.2	Les conditions de commande	42
5.3	Les conditions de prescription	44
5.4	Les conditions de dispensation	45

Partie pratique

I.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	50
II.	MATERIELS ET METHODES	51
1.	Matériels	51
1.1	Animaux	51
1.2	Substances et produits	51
1.3	Instruments et appareils	51
1.4	Les dispositifs expérimentaux	52
1.5	Matériel Informatique	54
1.6	Logiciel	54
2.	Méthodes	55
2.1	Plan expérimental	55
2.2	Test de comportement	55
2.3	Test de préférence de place conditionnée	56
III.	RESULTATS.....	60
IV.	DISCUSSION	78
V.	CONCLUSION	83

VI. Bibliographie.....	84
------------------------	----

RESUME

La prégabaline est un antiépileptique de dernière génération utilisé dans le traitement de l'épilepsie, de la douleur neuropathique, du trouble anxieux généralisé et actuellement en cours d'étude pour d'autres indications. Soutenu par les résultats d'un nombre limité d'études, il existe un débat en cours sur le mécanisme d'action de la prégabaline, le potentiel addictif et la neurobiologie de l'addiction de ce médicament. Cependant, les preuves actuellement disponibles sur ces questions sont rares et aucune évaluation définitive n'est disponible.

La présente étude a été réalisée dans le but d'étudier le pouvoir de la prégabaline à induire une dépendance in vivo et de détecter les voies réceptrices incriminées dans la dépendance de la prégabaline (dopamine et glutamate).

Pour cela nous avons fait deux tests, le premier c'est le test de comportement permet de révéler la présence ou l'absence du stress lié à l'administration de la prégabaline en utilisant une simple boîte d'une hauteur d'environ 6 cm.

L'autre test c'est le test de préférence de place conditionnée (PPC) dans lequel nous avons examiné le potentiel d'abus de la prégabaline en utilisant un dispositif avec des dimensions bien déterminées et qui est divisé en deux compartiments un compartiment neutre et un compartiment associé à l'administration de la drogue (soit la prégabaline seul, soit la prégabaline plus la ceftriaxone ou la prégabaline plus l'Haldol).

D'après les résultats de ces tests on conclue que la prégabaline peut induire une dépendance in vivo mais le mécanisme d'addiction de la prégabaline n'implique ni les voies dopaminergiques ni les voies glutamatergiques et donc suit une autre voie carrément avec un autre mécanisme différent.

Les mots clés : prégabaline, neurobiologie, dopamine, glutamate.

Abstract

Pregabalin is a last generation antiepileptic drug used in the treatment of epilepsy, neuropathic pain, generalized anxiety disorder and currently under investigation for other indications. Supported by the results of a limited number of studies, there is an ongoing debate about the mechanism of action of pregabalin, the addictive potential and the neurobiology of addiction of this neuroleptic. However, the currently available evidence on these issues is scarce and no definitive assessment is available.

The present study was performed to investigate the addictive potential of pregabalin *in vivo* and to detect the receptor pathways involved in pregabalin addiction (dopamine and glutamate).

For that we made two tests, the first one is the behavioral test which allows to reveal the presence or absence of stress related to the administration of pregabalin by using a simple box of a height of approximately 6 cm.

The other test is the conditioned place preference test (CPP) in which we examined the abuse potential of pregabalin using a device with well determined dimensions and which is divided into two compartments a neutral compartment and a compartment associated with the administration of the drug (either pregabalin alone, or pregabalin plus ceftriaxone or pregabalin plus Haldol)

From the results of these tests, we conclude that pregabalin can induce dependence *in vivo* but the mechanism of addiction of pregabalin does not involve either dopaminergic or glutamatergic pathways and therefore follows another pathway with a different mechanism.

Keywords: pregabalin, neurobiology, dopamine, glutamate.

ملخص

بريجابالين هو مضاد للصرع من الجيل الثاني يستخدم في علاج الصرع، آلام الأعصاب واضطراب القلق العام، وهو قيد الدراسة حالياً لاكتشاف استعمالات أخرى. بدعم من نتائج عدد محدود من الدراسات هناك نقاش مستمر حول آلية عمل بريجابالين، إمكانية أحداثه الإدمان، والبيولوجيا العصبية المسؤولة على هذا الإدمان. ومع ذلك، لا يوجد تقييم نهائي لهذه الإشكاليات.

أجريت الدراسة الحالية بهدف التحقق من مدى فاعلية بريجابالين في إحداث الإدمان في الجسم الحي واكتشاف مسارات المستقبلات المتدخلة في هذا الإدمان (الدوبامين والجلوتامات).

من أجل هذا قمنا بإجراء اختبارين، الأول هو اختبار سلوكي يكشف عن وجود أو عدم وجود قلق مرتبط بإعطاء بريجابالين من أجل ذلك استعملنا علبة بسيطة بارتفاع 6 سم تقريباً.

الاختبار الآخر هو اختبار تفضيل المكان المشروط الذي فحصنا فيه إمكانية بريجابالين في إحداث الإدمان باستخدام جهاز ذو أبعاد محددة و مقسم إلى جزأين جزء محايد و جزء مقترن بإعطاء الدواء (إما بريجابالين بمفرده، أو بريجابالين مع سيفترياكسون أو بريجابالين مع هالدول). بناء على نتائج هذين الاختبارين، نستنتج أن بريجابالين يمكن أن يؤدي إلى الإدمان في الجسم الحي ولكن آلية هذا الإدمان لا تشمل مسارات الدوبامين ولا مسارات الجلوتامات وبالتالي فهي تتبع مساراً آخر بالآلية أخرى مختلفة.

الكلمات المفتاحية: بريجابالين، البيولوجيا العصبية، الدوبامين، الجلوتامات.