

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 الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animal

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : sciences biologiques
Spécialité : *Toxicologie*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Évaluation toxicologique par approche in silico

Présenté par : Rihane Amani

Le 28/06/2022

Rekhoum Cheima Rebiha

Zouaoui Houda

Jury d'évaluation :

Encadreur : Tehami. S (docteur - Université Salah boubnider, Constantine 3).

Examineur 1 : BELMAHI.H (professeur- Université Salah boubnider, Constantine 3-).

Examineur 2 : Dalichaouch.S (professeur - Université Salah boubnider, Constantine 3).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciement

Merci à Dieu le tout puissant qui nous a doté du courage, de volonté, de persévérance, de patience et de foi en nous-mêmes ainsi que le souffle de vie qu'il renouvelle en nous afin que la réalisation de ce travail soit possible.

Ce mémoire n'aurait jamais vu le jour sans la contribution de nombreuses personnes que nous tenons à remercier et auxquelles nous rendons hommage par ces quelques lignes ci-dessous.

Nous remercions très chaleureusement notre encadreur **Madame TEHAMI SOUMIA** pour sa disponibilité, son orientation, ses conseils, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire, pour toute l'aide scientifique et technique ainsi que la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous remercions très singulièrement **Monsieur GUEROUI MEHDI** pour ses efforts et son aide dans le travail pratique de ce mémoire.

Nous tenons aussi à remercier profondément les membres du jury :

Monsieur BELMAHI professeur à l'université Salah Boubnider Constantine 3 et **Madame DALICHAOUECHE** professeur à l'université Salah Boubnider Constantine 3 qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nous souhaiterions également remercier nos professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie pendant les cinq années de notre parcours.

Et en fin nous remercierons toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Au nom d'Allah, le Très gracieux et le Très Miséricordieux, Toutes les louanges a **Allah** et Ma plus humble gratitude au Saint Prophète Muhammad (que la paix soit sur lui). Je rends grâce à Dieu pour toutes les occasions, les épreuves et la force qui se sont déversées sur moi pour achever cette œuvre.

Je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère « **RIHANE SAIDA** » pour son sacrifice, son aide, ses conseils et sa patience, Merci d'avoir fait de moi ce que je suis devenu, Merci m'avoir appris à vivre dans l'honneur et la dignité.

Mon très chère père « **RIHANE HAMLAOUI** » pour tous ce qu'il a fait pour moi durant toutes mes années d'étude, pour ses encouragements, sa confiance et ses orientations. Merci d'avoir toujours là quand j'avais besoin de toi, Merci de m'avoir toujours donnée la force pour avancer.

Ma première amie, Mon soutien Mon unique grande sœur « **RIHANE KENZA** », Merci d'être à mes cotés de croire en moi et de me soutenir.

Mon chère frère « **RIHANE NOUREDDINE** » et sa petite famille « **KENZA** » et « **AYLA** »

Mes chers neveux « **MOUATEZBILLAH** » et « **ANAS** »

Toute ma grande famille sans exception. Je vous aime Tous.

Mes chères amies « **GUIDOUM IKHLAS, KESMIA FAHIMA et ZMAILI MANEL** »... merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours encouragé ... Merci tout simplement d'être mes amies ... je vous aime.

Enfin a mon trinôme « **HOUDA et CHAIMA** » merci de ne pas avoir lâché prise, et d'avoir tenu bon jusqu'au bout ... ce n'ait pas facile, mais on y est quand même arrivé !!

RIHANE AMANI

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail et avec énorme plaisir et une immense joie, que je dédie mon travail.

A mes chers parents « Cherifa » et « hacene » pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendance, leur soutien et leurs prières tous au long de mes étude.

A mes chères frères : Ramzy ; Karim ; Walid et Abdelhadi et a mes trois belles sœurs « Fatima ; Hanane et Romaissa » pour leur appui et leur encouragement.

A mes deux cher neveux « Ouwais et Aous »

A ma chère cousine « Fatima » que j'ai toujours considérée comme sœur et mes chères cousines « Selma et Lina »

A mes amis d'enfance Marwa, Rania, Ikhlal et Selma pour leur soutien moral.

A tout mes collègues de lycées et tout mes amis que j'aime.

A toute ma famille de près ou de loin, et à tous ceux qui m'ont accompagné et qui m'ont soutenu volontairement ou pas.

Merci d'être toujours là pour moi

Enfin a mon trinôme « Houda et Amani » merci de ne pas avoir lâché prise, et d'avoir tenu bon jusqu'au bout.

REKHOUM CHAIMA

Dédicace

Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le bon dieu, de m'avoir donné la force Volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents « **Samira et Embarek** », pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement.

A mon ami, mon compagnon et ma source de force dans la vie.

A toute ma famille.

Enfin a mon trinôme « **AMANI et CHAIMA** » merci de ne pas avoir lâché prise, et d'avoir tenu bon jusqu'au bout ... ce n'ait pas facile, mais on y est quand même arrivé !!

Zouaoui Houda

Résumé

Introduction : l'addiction est une affection cérébrale chronique récidivante , caractérisé par la recherche et l'usage compulsive de drogue malgré la connaissance de ses conséquences nocives .

L'objectif de ce travail est d'étudier un des mécanismes possibles de la prégabaline en utilisant le docking moléculaire.

Matériel et méthode : pour la réalisation de ce travail nous avons utilisé le logiciel autodock et le docking moléculaire .

Résultats et discussion

La liaison entre le récepteur glutamergique et la prégabaline est stable avec une grande affinité dépassant celle de ligand naturelle (l'acide glutamique)

Conclusion : cet étude a pu expliquer un des mécanismes de dépendance de la prégabaline mais elle doit être complété par des études in vitro et in vivo .

Abstract

Addiction is a chronic, relapsing brain condition characterized by compulsive drug seeking and use despite knowledge of its harmful consequences.

The objective of this work is to study one of the possible mechanisms of pregabalin using molecular docking.

Material and method: for the realization of this work we used the software autodock and the molecular docking.

Results and discussion: The binding between the glutamic receptor and pregabalin is stable with a high affinity exceeding that of the natural ligand (glutamic acid)

Conclusion: this study was able to explain one of the dependence mechanisms of pregabalin but it must be supplemented by in vitro and in vivo studies.

ملخص

الإدمان هو حالة دماغية مزمنة ومنتكسة تتميز بالسعي القهري للمخدرات واستخدامها على الرغم من معرفة عواقبها الضارة.

الهدف من هذا العمل هو دراسة إحدى الآليات الممكنة للبريڤالين باستخدام الالتحام الجزيئي.

المادة والطريقة: من أجل تحقيق هذا العمل ، استخدمنا برنامج القفل الآلي والرسو الجزيئي.

النتائج والمناقشة: الارتباط بين مستقبلات الجلوتامين والبريڤالين مستقر مع تقارب كبير يفوق مثيله في الليجند الطبيعي (حمض الجلوتاميك)

الخلاصة: كانت هذه الدراسة قادرة على شرح إحدى آليات الاعتماد على بريڤالين ولكن يجب استكمالها بدراسات في المختبر وفي الجسم الحي.

Sommaire

Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations

	Pages
INTRODUCTION.....	01

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : généralités et définitions

1. Substances psychoactives	02
2. Circuit de récompense.....	02
3. Abus.....	04
4. Tolérance.....	04
5. Dépendance.....	05
5.1 Critères de dépendance du DSM-IV.....	06
5.2 Critères de la dépendance de l'organisation mondiale de la santé CIM-10(1992)	07
5.3 Type de la dépendance	07
5.3.1 Dépendance physique.....	07
5.3.2 Dépendance psychologique.....	08
6. Addiction.....	08
6.1 Les critères de l'addiction du DSM-V (2013).....	09
7. Dépendance versus Addiction.....	10
8. Données statistiques.....	10
8.1 Au niveau international	10
8.2 Au niveau national.....	12

Chapitre II : Classification des substances psycho active

1. Les dépresseur.....	14
1.1 Exemples des dépresseur.....	14
2. Les stimulants.....	14
2.1 Exemples des stimulants	14
3. Les perturbateurs.....	14
3.1 Exemples des perturbateurs	15
4. Les thymorégulateurs	15
4.1 Exemples des thymorigulateurs	15

Chapitre III : Neurobiologie de l'addiction

1. Système monoaminergique.....	16
1.1 Le système dopaminergique.....	16
1.1.1 Rôle central et périphérique de la dopamine.....	16
1.1.2 Biosynthèse et métabolisme de la dopamine	16
1.1.3 Récepteurs dopaminergiques	19
1.1.4 Voies dopaminergiques	20
1.2 Le système serotoninergique.....	21

1.2.1 Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine.....	22
1.2.2 Libération et recapture de la sérotonine.....	22
1.2.3 Les récepteurs sérotoninergiques	23
1.3 Le système noradrénergique.....	23
1.3.1 Synthèse et libération de la noradrénaline	24
1.3.2 Recapture et dégradation de la noradrénaline.....	24
1.3.3 Les récepteurs noradrénergiques	24
1.4 Glutamate (GLU).....	25
1.4.1 Les récepteurs et transporteurs du glutamate.....	25
1.5 GABA :.....	26
1.5.1 Les récepteurs et transporteurs du GABA	26
2-circuit de récompense.....	26
3-les mécanismes.....	27
3.1 les dépresseurs	28
3.1.1 Mécanisme d'action d'alcool	28
3.1.2 Mécanisme d'action de benzodiazépines	28
3.1.3 Mécanisme d'action de morphine.....	29
3.1.4 Mécanisme d'action de l'Héroïne	31
3.2 Les stimulants	32
3.2.1 Mécanisme d'action de la cocaïne.....	32
3.2.2 Mécanisme d'action du Tabac	33
3.3 Les perturbateurs.....	34
3.3.1 Mécanisme d'action de cannabis.....	34

Chapitre IV : la prégabaline

1_Définition De Prégabaline	36
2_Structure chimique de la prégabaline	36
3_ indications thérapeutique.....	37
4_Mécanisme pharmacologique.....	37
5_Risque de dépendance liée à la prégabaline	38

Chapitre V : le docking moléculaire

1_définition de docking moléculaire	39
2_ les bases de docking moléculaire.....	39
3_ les types de docking moléculaires	40
3.1 docking rigide.....	40
3.2 docking flexible.....	40
4_ les modèles de docking moléculaire.....	41
4.1 La théorie de la serrure et de la clé	41
4.2 La théorie de l'ajustement induit	42
4.3 Le modèle d'ensemble de conformation	42
5_ Les logiciels de docking	42
5.1 AutoDock	42
5.2 DOCK	42
5.3 FlexX	43
5.4 GOLD	43
6_ mécanisme de docking moléculaire	44

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes.....	45
Chapitre II : Résultats et discussion.....	52
CONCLUSION GENERALE.....	57
Références bibliographiques.....	59
Annexe	
Résumé	

Liste des figures

	Page
Figure 01 : Schéma du circuit de récompense.....	03
Figure 02 : L'approche catégorielle et dimensionnelle de l'addiction entre le DSM-IV et le DS.....	10
Figure 03 : Biosynthèse des catécholamines.....	17
Figure 04 : Synapse dopaminergique.....	18
Figure 05 : Les voies de la transmission dopaminergique.....	20
Figure 06 : Synthèse et dégradation de la sérotonine.....	22
Figure 07 : Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système mésolimbique...	29
Figure 08 : Mécanisme d'action simplifié de la morphine, de l'alcool, de la nicotine, des stimulants, des cannabinoïdes sur le circuit de la récompens.....	31
Figure09 : Effet de la cocaïne sur la synapse.....	32
Figure 10 : Les effets opposés de la nicotine sur le cerveau. L'action de la nicotine sur l'activité des neurones dopaminergiques dépend de leurs projections.....	34
Figure 11 : Structure chimique de prégabaline	36
Figure 12 : Docking moléculaire.....	40
Figure 13 : Rigid et flexible docking.....	41
Figure 14 : La théorie de la serrure et de la clé	41
Figure 15 : Informations générales du micro ordinateur utiliser dans le travail.....	45
Figure 16 : L'interface du Biovia Discovry Studio 2019.....	45
Figure 17 : L'interface d'AutoDockig.....	46
Figure 18 : L'interface du PyRx.....	46
Figure 19 : La structure de récepteur glutamergique.....	47
Figure 20 : Les charges partielles des atomes de la cible de type « gesteiger ».....	49
Figure 21 : Détection des liaisons rotatoires.....	50
Figure 22 : Structure de prégabaline par RMSD.....	52
Figure 23 : Structure 3D de récepteur glutamergique issues de la PDB.....	52
Figure 24 : La structure de prégabaline 2D.....	53
Figure 24 : La structure d'acide glutamique.....	53

Figure 25 : La structure d'acide glutamique liée au récepteur.....54

Liste des tableaux

	Page
Tableau 01 : Comparaison des quantités de drogues saisies entre 2019 et 2020.....	13
Tableau 02 : Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles.....	19
Tableau 03 : L'énergie du récepteur glutamergique avec les deux ligands.....	53

Liste des abréviations

ACC : accumbens.
APA : American psychiatri Assoiation
AMP C : adénosine monophosphate cyclique.
AFDER : assoiation francaise dépendant en rétablissement.
ATV : air tegmentale ventrale.
CIM : classification statistique internationale des maladies et des problème de santé.
COMT: catéchol o méthyltransférase.
DA: dopamine.
DSM: manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux.
DDC: dopa décarboxylase.
DOPAC: acide dihydroxyphényl acétique.
DBH: dopamine β hydroxylase .
DAG : diacycérol.
Dat: transporteur de dopamine
EDC: episode dépressif caractérisé
EAATS: excitatory amino acid transporters
GAD: glutamic acid decarboxylase
GABA: acide γ -amino-butyrique .
GATs : des transporteurs membranaires spécifiques
HT: hydroxy tryptamine
IP3: inositol-triphosphate
iGluRs:ionotropic glutamate receptor.
LSD: lysergic acid diethylamine
LDOPA: l dihydroxyphénylalanine
MDEA: methyl diethanolamine
MILDT: Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
MILDECA: Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
MAO: monoamine oxydase intaneurones.
MFB: medial forebrain bundle.
NO : monoxyde d'azote .
NMDA :N-méthyl-D-aspartat.
NAC: noyau accumbens.
NACHR: récepteur nicotinique à l'acytylcholine.
OCT: Organic cation transporters
OMS: organisation mondiale de la santé
PKA: protein kinase A
PLC: phospholipase C
PKC : protein kinase C
RD : raphé dorsal.
RM : raphé médian.

SNC: système nerveux central.

SN : substantia nigra

SePT : septum

SAR : relations structure-activité

THC :tétrahydrocannabinol

TH : tyrosine hydroxylase

VTA: zone tegmental ventale

VGAT : transporteurs vésiculaires

VGLUTS : transporteurs vésiculaires du glutamate

VMAT: transporteurs vésiculaire de la monoamine

Introduction générale

Introduction

La toxicomanie n'est pas un phénomène récent. Depuis le début de l'humanité et dans toutes les civilisations, l'homme a utilisé des produits « modificateurs de conscience » pour provoquer en lui un état de plaisir et d'euphorie, apaiser ses tensions, soulager sa douleur, faciliter son sommeil ou stimuler son énergie ; Parfois aussi, pour chercher à modifier volontairement ses réactions affectives et ses fonctions perceptives. L'histoire nous apprend, par ailleurs, que le monde s'est longtemps partagé entre, d'une part, les populations attribuant à l'alcool un pouvoir sacré ; ce sont celles de l'Occident, liées à la civilisation judéo-chrétienne ; D'autre part, les peuples d'Orient, qui utilisaient des substances naturelles, directement extraites de plantes.(**Ridouh , Laidli et al, 2003**)

En Algérie, et dans plusieurs pays (états unis, France) la consommation de la prégabaline comme stupéfiant a connue une augmentation considérable ces dernières années d'où les mesures préventives installées par les autorités ;par exemple en Algérie la prégabaline a été classée comme stupéfiant en 2021 , plusieurs études récentes ont été menées pour étudier le mécanisme de dépendance lié à cette dernière générant ainsi plusieurs hypothèses parmi lesquels une étude in vivo (**Hashem et al ,2020**) à suggéré l'implication de la libération du glutamate, mais ce résultat primitif n'a pas été expliqué au point de vue moléculaire.

Les études in silico aide nt dans l'explication des mécanismes d'efficacité thérapeutique ou bien de toxicité, parmi ces méthodes » le docking moléculaire montre un intérêt considérable dans l'explication des mécanismes et des interactions entre les ligands et leurs récepteurs.

L'objectif de ce travail est d'étudier la relation entre le récepteur glutamergique et la prégabaline pour pouvoir donner une explication du mécanisme suggéré précédemment.

Chapitre I

Généralités et
Définition

1. Définition de substances psychoactives

Une substance psycho active, communément appelée drogue, est définie comme étant une substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir. Ces sensations incitent à un usage répétitif conduisant à instaurer la permanence de cet effet. Par conséquent, on assiste à l'installation du besoin de prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de consommation (**Académie nationale de médecine, 2020**)

2. Définition du Circuit de récompense

Le concept de bonheur est a priori et difficile à définir en neurobiologie. Pourtant, ce sentiment est expérimenté depuis 60 ans. Dans une expérience célèbre, dont les résultats furent publiés en 1954, deux Américains, Olds et Milner, observèrent que des souris implantées en permanence avec des électrodes dans certaines régions du cerveau apprenaient à appuyer constamment sur la pédale qui délivrait le courant électrique aux électrodes à la pointe. Une fois que le rat a appris, il continue de pédaler... jusqu'à ce qu'il meure.

Le seul moyen de les arrêter est de couper le circuit. La force du courant était si faible que ce n'est pas la stimulation électrique qui les a tués, mais le fait qu'ils ont cessé de boire et de manger. Les chercheurs ont estimé que la stimulation de certaines régions du cerveau peut apporter une satisfaction si intense que vous perdez toute sensation de faim et de soif.

Deux parties du cerveau se sont révélées particulièrement efficaces : l'hypothalamus et une région profonde du mésencéphale, l'aire segmentale ventrale. Si le rôle de l'hypothalamus dans la prise alimentaire et l'activité sexuelle est déjà connu, le rôle de l'aire segmentale ventrale l'est beaucoup moins.

Environ une décennie après cette expérience pionnière, l'aire segmentale ventrale a été décrite comme la région où se trouvent les corps cellulaires des neurones dopaminergiques. Ces cellules innervent de manière diffuse des structures corticales et sous-corticales distinctes.

Dans les années qui ont suivi, la combinaison de multiples disciplines de l'anatomie, de la neurobiologie comportementale et de la neuropharmacologie a permis de définir une entité appelée « circuit de la récompense », constituée de structures cérébrales interconnectées (le noyau accumbens, le diaphragme, l'amygdale, l'hippocampe, lobe

préfrontal, cortex), qui eux-mêmes dépendent de l'apport dopaminergique de l'aire segmentale ventrale.

Le cortex préfrontal est impliqué dans la motivation et la concentration, l'amygdale est considérée comme le centre de l'émotion et l'hippocampe est considéré comme le régulateur de la mémoire. Quant au noyau accumbens, il agit comme une interface entre les sorties émotionnelles et motrices. Toutes ces structures se projettent sur l'hypothalamus, qui régule les fonctions autonomes de l'organisme, les fonctions vitales telles que la fréquence cardiaque ou la thermorégulation, et les fonctions métaboliques telles que la faim et la soif, et la reproduction.

Enfin, l'aire segmentale ventrale reçoit des informations de plusieurs régions du cerveau, dont l'hypothalamus, et transmet ses commandes au noyau accumbens et au reste du circuit de récompense en modifiant la libération de dopamine (figure 01). (Jean-Pol Tassin,2021)

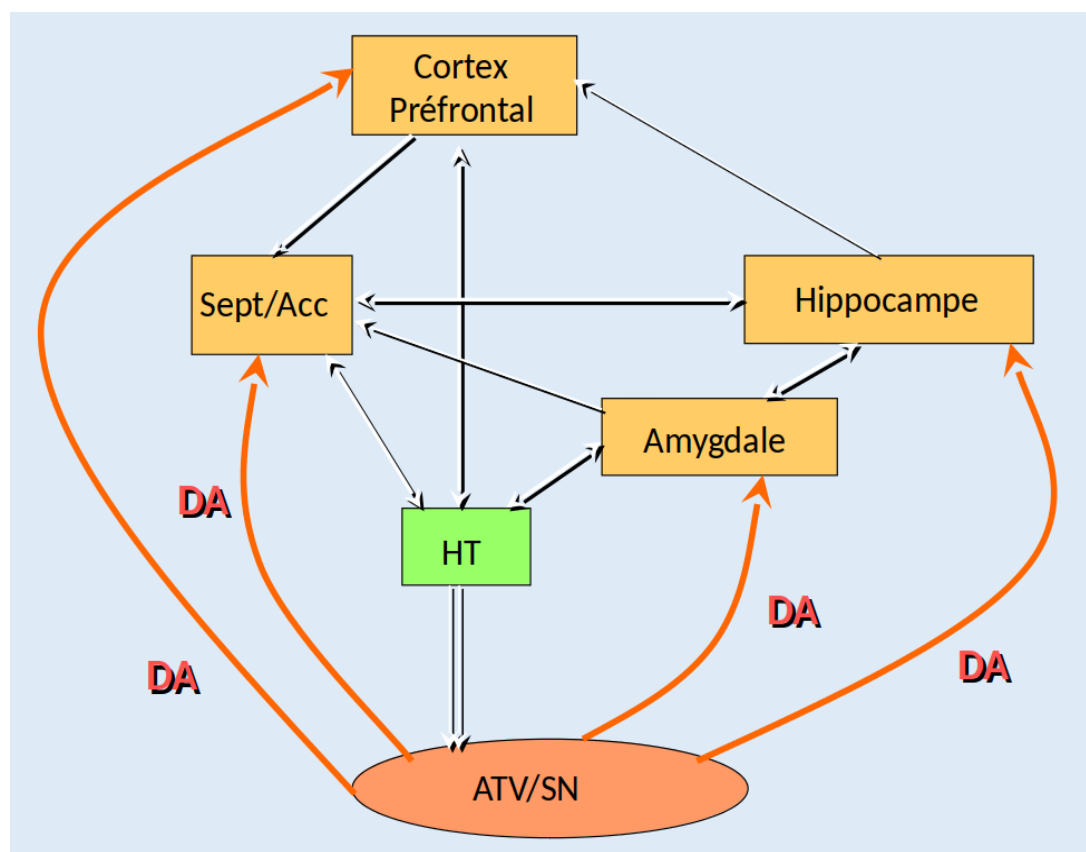


Figure 01 : Schéma du circuit de récompense

(Jean-Pol Tassin, 2021)

Différentes structures cérébrales sont interconnectées et régulées par (DA, rouge) de la VTA et de la SN .Les données se sont concentrées sur HT associé à l'ATV. (**Jean-Pol Tassin, 2021**)

3. Définition de l'abus

L'usage nocif ou abus est caractérisé par une consommation de substances psycho actives susceptible d'induire des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou lointain, les autres, la société. Cette modalité d'usage ne fait pas référence au caractère licite ou illicite du produit (**Apa, 2000**).

L'abus selon le DSM IV-TR (**Apa, 2000**) est donc un mode d'utilisation inadéquat d'une substance, conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative. Il se caractérise par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, exclusion temporaire ou définitive de l'école, négligence des tâches ménagères courantes).
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple : lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine).
- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation d'une substance).
- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication chronique).

4. Définition de la tolérance

La tolérance est le mécanisme suivant lequel le cerveau s'habitue à l'effet de la substance, ce qui conduit la personne à augmenter les doses pour obtenir l'effet initial.

La tolérance est le phénomène par lequel, la dose prescrite à l'origine produit progressivement moins d'effet et une dose plus forte est nécessaire pour obtenir le même effet.

L'organisme adapte son mode de fonctionnement à l'apport répété et régulier d'une substance psychoactive. La consommation répétée de la même dose d'un médicament psychotrope laisse la porte ouverte à l'apparition de la tolérance: l'organisme s'habitue « beaucoup trop » à cette même quantité de molécule active prise régulièrement et trop longtemps et nous commençons à « avoir besoin » d'à nouveau augmenter la dose pour contrôler la réaction de manque. Les symptômes de manque qui apparaissent sont alors dus à la tolérance au fait que pour obtenir les mêmes effets, il faille augmenter la quantité prise).

En effet, au bout d'un certain temps à la même dose, les effets des mécanismes compensatoires mis en place par l'organisme pour contrer l'action du produit surpassent les effets de la substance active. L'entrée en tolérance se manifeste alors par des symptômes de sevrage (aussi appelés symptômes de manque) qui sont dus au fait que l'action du produit ne masque plus la réaction de l'organisme à cette substance.

L'entrée en tolérance est la réaction complexe qui se produit lorsque la dose journalière prise se situe en-dessous de la quantité de médicament psychotrope nécessaire pour produire les effets voulus. **(Manuel de sevrage, 2018)**

Le seuil de tolérance est quant à lui défini par la quantité au-dessous de laquelle l'action du médicament psychotrope n'est plus en mesure de contrebalancer la réaction de l'organisme. Lorsque la quantité de médicament prise se situe en-dessus du seuil de tolérance, les symptômes de sevrage ne se manifestent pas, étant donné que la quantité de médicament prise est supérieure à celle nécessaire pour masquer la réaction de l'organisme.

Mais lorsque la quantité de médicament prise se situe au-dessous du seuil de tolérance, l'action de la molécule active n'arrive plus à masquer les réactions de l'organisme et les symptômes de sevrage se font sentir. Les symptômes de sevrage deviennent alors la manifestation visible de la réaction de l'organisme au produit : ils constituent la partie visible des mécanismes compensatoires mis en place par l'organisme pour contrebalancer l'effet du médicament psychiatrique. **(Manuel de sevrage, 2018)**

5. Définition de la dépendance

C'est « un état psychique, quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre Un organisme vivant et une substance, caractérisée par des modifications du comportement Et d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre un produit de façon Continue ou périodique afin de retrouver des effets psychiques et quelque fois d'éliminer le Malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de

tolérance. UN même individu peut être dépendant de plusieurs produits» OMS 1964. (Papet, senon ,2017)

Avec une approche descriptive, la dépendance est une « répétition d'actes susceptibles de provoquer du plaisir mais marqués par la dépendance à un objet matériel ou une situation Recherchés et consommés avec avidité (Pedieli) ». (Papet, Senon ,2017)

C'est aussi « un processus par lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit de ses conséquences négatives » (Goodman). (Papet, Senon ,2017)

5.1 Critères de dépendance du DSM-IV

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV) il présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- La substance est souvent prise en plus grande quantité ou au cours d'une période plus Longue qu'escomptée
- Un désir persistant ou des efforts infructueux afin de diminuer ou de contrôler l'utilisation de La substance
- Beaucoup de temps est consacré dans la recherche de la substance ou dans la prise de Celle-ci ou encore pour se remettre de ses effets
- Renoncer ou réduire les activités sociales, professionnelles ou les loisirs
- persévérer dans l'utilisation de la substance malgré la reconnaissance d'un problème Social, psychologique ou physique persistant ou récurrent causée par cette usage
- La tolérance est définie par :
 - Un besoin accru en quantité de la substance pour provoquer l'effet initialement Escompté, ou
 - Un effet manifestement diminué par l'usage répété de la même quantité de substance
- Le syndrome de sevrage est défini par :
 - Symptômes caractéristiques à l'arrêt brutal de la substance, ou
 - La substance est prise pour éviter ou soulager les symptômes de manque. (M.a. schuckit et al, 1994)

5.2-Critères de la dépendance de l'organisation mondiale de la santé CIM-10(1992)

Selon la Classification statistique internationale des maladies (CIM-10), le syndrome de dépendance consiste en un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit) (**World health organization, 1991**).

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année (**World health organization, 1991**) :

1-Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho active.

2-Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation).

3- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psycho active, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

4- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psycho active : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.

5- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psycho active et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets.

6- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences Manifestement nocives (**Boutiller, 1996**).

5.3- Type de la dépendance

Il existe deux types de dépendance :

5.3.1 La dépendance physique :

La dépendance physique est un état qui résulte de l'usage répété et excessif d'un psychotrope et dans lequel l'organisme s'est adapté pour son fonctionnement à la présence continue du psychotrope à une certaine concentration. Lorsque cette concentration diminue au-dessous d'un certain seuil, il se produit une perturbation du fonctionnement du système

nerveux, qui se traduit par un ensemble de signes et symptômes appelés syndrome de sevrage (encore appelé syndrome d'abstinence, de privation ou de retrait). La nature, la sévérité, le début et la durée du sevrage varient selon le type de psychotrope, les doses consommées, la fréquence et la durée d'administration, ainsi qu'en fonction des facteurs biologiques et socioculturels propres à l'individu (**Ben amar, 2007**).

5.3.2 La dépendance psychologique

La dépendance psychologique est un état impliquant que l'arrêt ou la réduction abrupte de la dose d'un psychotrope produit des symptômes psychologiques caractérisés par une préoccupation émotionnelle et mentale liée aux effets du psychotrope et par un désir obsédant (en anglais, *craving*) et persistant de reprendre de nouveau la drogue. La conséquence de la dépendance psychologique est la pulsion à utiliser tous les moyens pour prendre le psychotrope, de façon continue ou périodique, afin de retrouver ses effets psychologiques. Le désir obsédant se rattache à une obsession contraignante qui envahit et dérange les pensées du consommateur, affecte son humeur et altère son comportement (**Ben amar, 2007**).

6. Définition de l'addiction

L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue légale ou illégale, de comportement à risque et/ou malgré la connaissance des conséquences nocives. (**Afder, 2017**)

De manière simplifiée, l'addiction est définie comme un état de dépendance vis-à-vis d'une drogue. Il s'agit d'une maladie mentale chronique caractérisée par un besoin intense, incontrôlable de rechercher et de consommer la Drogue.

Les addictions sont des pathologies chroniques se caractérisant par une impossibilité à contrôler un comportement et une poursuite de ce comportement malgré des conséquences négatives (**Papet, Senon ,2017**)

Elles sont encore au carrefour de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux (**Afder, 2017**)

Initialement, les travaux portant sur les addictions étaient centrés sur la consommation de produits tels que l'alcool, le tabac ou les substances illicites. La classification des troubles mentaux DSM-IV-TR a ainsi permis de différencier trois types de consommation de substance psycho active : l'usage, l'abus et la dépendance (**Apa,2000**).

Plus récemment, la classification DSM-5 (Apa, 2013) a opéré un changement dans sa considération du trouble de l'utilisation d'une substance en passant d'une approche catégorielle à une approche dimensionnelle.

6-1- Les critères de l'addiction du DSM-V (2013)

Il existe 11 critères de l'addiction :

1. Besoin impérieux et irréprensible de consommer la substance ou de jouer (craving).
2. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu.
3. Beaucoup de temps consacré au jeu ou à la recherche de substances.
4. Augmentation de la tolérance au produit addictif
5. Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu.
6. Incapacité de remplir des obligations importantes.
7. Usage même lorsqu'il y a un risque physique.
8. Problèmes personnels et sociaux.
9. Désir ou effort persistant pour diminuer les doses ou l'activité.
10. Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu.
11. Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques (Afdcr, 2017)

S'il y a présence de 2 à 3 critères, l'addiction est dite faible

S'il y a présence de 4 à 5 critères, l'addiction est dite modérée

S'il y a présence de 6 critères ou plus, l'addiction est dite sévère

Le décret du 11 mars 2014 paru en France modifiant les articles R. 3411-11 et R. 3411-13 du Code de la Santé Publique fait état de cette nouvelle classification. En effet, cela étend le champ des missions de la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) devenue aujourd'hui MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives) à l'ensemble des conduites addictives (afder, 2017).

7. Dépendance versus Addiction

L'évolution de la conception des addictions entre le DSM-IV et le DSM-V se trouve bien résumée dans la figure et le tableau suivants :

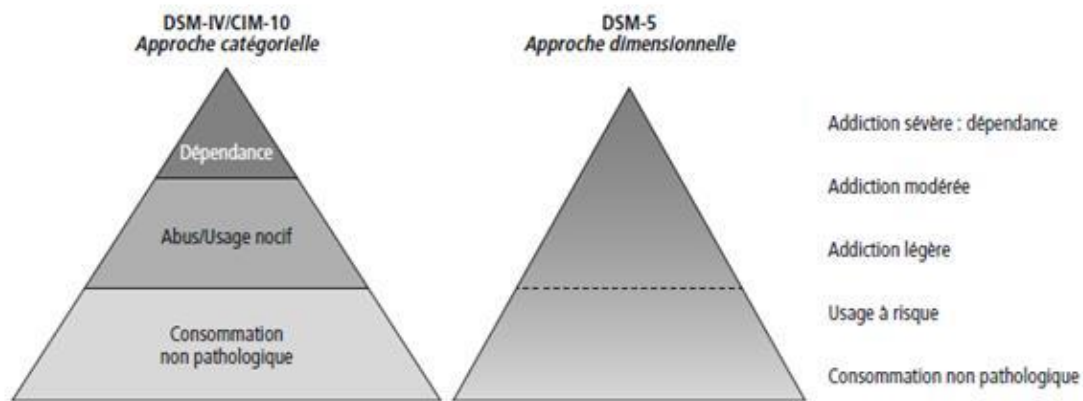


Figure 2: L'approche catégorielle et dimensionnelle de l'addiction entre le DSM-IV et le DSM-V (Reynaud, 2016)

On note un passage d'une classification en catégories d'usage (abus DSM-IV/usage nocif CIM-10 et dépendance/DSM-IV et CIM-10) à une classification par gravité progressive correspondant à une addiction allant de modérée à sévère (**Reynaud, 2016**).

8-Données statistiques

8.1-Au niveau international

Sur le plan mondial, l'usage de drogues est en augmentation, tant en termes de chiffres globaux que de proportion de la population mondiale qui en consomme. En 2009, on estimait le nombre d'usagers de drogues à 210 millions, soit 4,8 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans, contre 269 millions en 2018, soit 5,3 % de la population.

Au cours des 20 dernières années, l'usage de drogues a augmenté beaucoup plus rapidement dans les pays en développement que dans les pays développés. Ce constat est en partie cohérent avec les différences de croissance démographique globale observées au cours de la même période (7 % dans les pays développés et 28 % dans les pays en développement), mais également avec le rajeunissement rapide de la population constatée dans les pays en développement. Les adolescents et les jeunes adultes représentent la majorité des usagers de drogues. Alors que cette catégorie d'âge a augmenté de 16 % dans

les pays en développement au cours de la période 2000-2018, elle a diminué de 10 % dans les pays développés (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

Chaque année, on trouve plus de 500 nouvelles substances psychoactives (NSP) sur les marchés nationaux des États Membres de l'ONU. Actuellement, la plupart sont des stimulants, suivis par les agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes et un nombre plus limité d'opioïdes. Toutefois, si le nombre total de NSP s'est stabilisé, les proportions ont changé ; les NSP à base d'opioïdes ne représentaient que 2% du nombre de NSP identifiées en 2014, mais en 2018, ce chiffre est passé à 9%.

Les NSP à base d'opioïdes, dont beaucoup sont des analogues du fentanyl, se sont révélées à la fois puissantes et nocives, provoquant de nombreux décès par surdose en Amérique du Nord et, dans une moindre mesure, dans d'autres régions (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

-Dernières évolutions :

On estime que 192 millions de personnes ont consommé du cannabis en 2018 ce qui en fait la drogue la plus utilisée au monde. En comparaison, toujours en 2018, 58 millions de personnes ont consommé des opioïdes (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

Toutefois, le nombre d'utilisateurs ne doit pas faire oublier la nocivité des opioïdes. Selon les estimations, ce groupe de substances a été responsable de 66 % des 167 000 décès résultant de troubles liés à l'usage de drogues en 2017 (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

En Afrique, la crise des opioïdes est aggravée par le Tramadol et, en Amérique du Nord, elle l'est par les fentanyl. Bien que ces régions aient peu de choses en commun en termes d'économie, de démographie ou de tendances globales d'usage de drogues, elles connaissent toutes deux une crise des opioïdes caractérisée par des substances faciles d'accès et peu coûteuses à produire (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

En Amérique du Nord, depuis 20 ans, l'usage d'opioïdes de synthèse tels que le fentanyl est à l'origine de l'augmentation des décès par surdose d'opioïdes. En 2018, les fentanyl ont été à l'origine de deux tiers des 67 367 décès par surdose enregistrés aux États-Unis. Le Canada à lui aussi fait état de constatations similaires, bien que les chiffres soient moins élevés (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

En Afrique de l'Ouest, en Afrique centrale et en Afrique du Nord, le marché de l'usage non médical du Tramadol s'est considérablement développé. De plus en plus de personnes souffrant de troubles liés à l'utilisation du Tramadol suivent un traitement dans la région (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

Par ailleurs, on estime qu'en 2018, 11,3 millions de personnes s'injectaient des drogues, une pratique à l'origine d'environ 10 % des infections par le VIH dans le monde. Plus d'un million de personnes qui s'injectent des drogues vivent avec le VIH et 5,5 millions avec l'hépatite C (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

En raison de la pandémie de COVID-19, le nombre d'agriculteurs se lançant dans la culture de plantes illicites ou la développant pourrait augmenter, soit parce que les autorités de l'État n'ont pas les mêmes capacités d'exercer leur contrôle, soit parce que la crise économique pourrait inciter plus de personnes à se livrer à des activités illicites (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

La réduction du trafic aérien et terrestre résultant des restrictions liées à la pandémie de COVID-19 a peut-être déjà entraîné une augmentation du trafic maritime, avec un risque d'interception réduit et la possibilité de passer en contrebande de plus grandes quantités que par voie aérienne ou terrestre. Des expéditions directes de cocaïne par mer entre l'Amérique du Sud et l'Europe ont récemment été signalées (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

Les pénuries d'opioïdes causées par les restrictions dues à la COVID-19 pourraient inciter les usagers à se tourner vers des substances plus facilement disponibles telles que l'alcool, les benzodiazépines ou à mélanger les opioïdes à des drogues synthétiques. Des modes de consommation plus nocifs peuvent apparaître lorsque des usagers passent à l'injection, ou s'injectent plus fréquemment de drogues (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

La crise financière et les règles de distanciation sociale pourraient également avoir un double impact sur les personnes qui s'injectent des drogues. Bien qu'elles soient plus vulnérables à l'infection liée à la COVID-19 et aux complications associées parce que leur système immunitaire est affaibli, elles risquent de rencontrer des problèmes pour avoir accès à un traitement et à d'autres services assurés par des prestataires de santé très sollicités par ailleurs (**Cp_rap_mondial_drogue_2020**) (**Rapport mondial sur les drogues, 2020**).

8.2-Au niveau national

Selon le dernier bilan de lutte contre le trafic et l'usage de stupéfiants et des substances psychotropes enregistré durant l'année 2020, délivré par le ministère de la justice (**Activités de lutte contre la drogue et la toxicomanie ,2020**), on a enregistré la saisie de :

- 88 702,581 kg de résine de cannabis,
- 16,496 Kg d'herbe de cannabis,
- 4 547,33 gr de graine de cannabis,
- 32 353,827 gr de cocaïne,
- 2 372,278 gr d'héroïne,
- 12 gr de pavot à opium,
- 6 045 289 comprimés de substances psychotropes de différentes marques et 385 flacons de solutions psychotropes,
- La découverte et l'éradication de 7 410 plantes de cannabis.

En comparaison avec l'année 2019, on constate :

Tableau 01 : Comparaison des quantités de drogues saisies entre 2019 et 2020.

Une augmentation de	Une baisse de
<ul style="list-style-type: none"> • 33 569,161 kg de résine de cannabis (+ 60,89 %), • 8,415 Kg d'herbe de cannabis (+ 104,13 %), • 649,958 gr de graine de cannabis (+ 406,74 %), • 5 834 plantes de cannabis (+ 370,18 %), • 068,173 gr d'héroïne (+ 680,09 %), • 12 gr de pavot à opium (+ 100 %), • 959 366 comprimés de substances psychotropes (+ 189,81 %), • 74 flacons (+ 23,79 %) de solution psychotrop 	<ul style="list-style-type: none"> • 283 405,577 gr de cocaïne (- 89,75 %), • 43 gr de graine et 884 plantes d'opium (- 100 %), • 840 gélules (- 100 %) de solution psychotropes.

Chapitre II

Classification des
substances psycho
active

Il existe plusieurs classifications de substances psychoactives, la classification suivie dans ce travail est de Delay et Deniker qui est une classification pharmacoclinique, au milieu du XXe siècle. Elle est basée sur des critères d'effets biologiques et comportementaux observables chez les consommateurs (Morel, 2015).

1. les dépresseurs

Ils agissent en ralentissant l'activité du SNC en provoquant une relaxation et une sédation. Ces agents agissent d'une manière séquentielle ce qui explique que tout en diminuant l'activité cérébrale, l'alcool par exemple provoque une désinhibition (Morel, 2015).

1.1 Exemples de dépresseurs (Morel, 2015)

- **Alcool (éthanol)**
- **Opiacées** : opium, morphine, codéine, héroïne, etc.
- **Tranquillisants** : benzodiazépines et barbituriques
- **Solvants volatils**: diluant, éther etc.
- **Anesthésiants** : kétamine, etc.

2. Les stimulants

Ces substances l'activité du SNC. Leur consommation donne une impression de gain en énergie et en capacités. Cependant, ils peuvent, à long terme, provoquer des troubles de dépendance et des problèmes cardiovasculaires (Morel, 2015).

2.1 Exemples des stimulants (Morel, 2015)

- **Cocaine** (crack)
- **Amphetamines**: speed, Ecstasy – MDEA, Ritaline etc.
- **Méthamphétamines** (ecstasy...)
- **Nicotine**
- **Caféine**
- **Antidépresseurs**

3. Les perturbateurs

Le mode d'action de ces substances se résume à perturber l'activité du SNC en agissant principalement sur les fonctions perceptives. Ils peuvent générer des illusions voire des hallucinations et perturbent également les émotions associées à ces modifications perceptives. La particularité de cette classe de substances c'est qu'elle n'induit pas de conduites de dépendance (Morel, 2015).

3.1 Exemples des perturbateurs (Morel, 2015)

- **Cannabis (THC):** herbe, marijuana, hachich, etc.
- **Hallucinogènes :** LSD, acide, champignonsetc.

4. Thymorégulateurs

Thymorégulateur est un médicament psychotrope utilisé pour soigner les troubles de l'humeur caractérisés par des changements d'humeur intenses, comme ceux observés chez les personnes souffrant de trouble bipolaire (Pierre, Jean, 2012).

Pour la stabilisation au long cours de l'humeur, les thymorégulateurs peuvent également être utilisés dans les épisodes aigus de manie, d'hypomanie et de dépression ainsi qu'au cours des états mixtes. Plusieurs médicaments anticonvulsivants, utilisés pour contrôler l'épilepsie, sont aussi efficaces dans le traitement de la manie et de la bipolarité. Chez certains patients, un stabilisateur de l'humeur ne sera pas suffisant et devra être combiné avec d'autres médicaments, tels des neuroleptiques (Pierre, Jean, 2012).

Les thymorégulateurs peuvent aussi rentrer dans des stratégies de traitement des EDC, notamment résistants ou chroniques, pour potentialiser l'action des antidépresseurs (Peijun, 2019)

4.1 Exemples des thymorigulateurs (Millet et al, 2014)

- lithium (Téralithe),
- la carbamazépine (Tégréto),
- l'acide valproïque (Le valoporate),

Chapitre III

Neurobiologie de
l'addiction

1. Le système monoaminergique

1.1 Le système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur qui a été découvert et étudié au début des années 1950. Elle appartient au groupe des catécholamines, au même titre que l'adrénaline et la noradrénaline. La dopamine participe à de nombreuses fonctions dont la motricité, l'apprentissage, la prise de décision, la mémoire spatiale, la motivation, la recherche de récompense, les comportements dirigés vers un but. (Carlsson, 1959; Oades, 1987; Wise and Bozarth, 1987; Berridge and Robinson, 1998. Klein et al. 2019).

1.1.1 Rôle central et périphérique de la dopamine

La dopamine, au niveau du système nerveux central, est sécrétée par les neurones dopaminergiques. Elle est impliquée dans la motricité, les émotions, la motivation, la modulation des comportements de dépendance et les fonctions cognitives. Elle agit aussi en tant que neuro-hormone lorsqu'elle est sécrétée par l'hypothalamus pour moduler la libération de prolactine (Caron et al, 1978 ;Jaber et al, 1996).

Au niveau du système nerveux périphérique, la dopamine est précurseur de la noradrénaline dans les neurones post ganglionnaires du système sympathique de même que dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale (Gardner, 2007). Elle est présente dans la circulation sanguine et exerce son effet sur plusieurs récepteurs catécholaminergiques ($\alpha 1$, P1, P2, D1) situés sur de nombreux tissus périphériques, d'où son action sur le système cardiovasculaire, rénal et gastro-intestinal (Missale et al, 1998).

1.1.2 Biosynthèse et métabolisme de la dopamine

La dopamine est synthétisée dans les neurones à partir de la tyrosine, un acide aminé qui, à la suite de son hydroxylation par la »TH«, est transformé en L-DOPA ((L)-3,4dihydroxyphénylalanine). L'activité de TH est d'ailleurs considérée comme l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines (Connors, 1997). La L-DOPA, à son tour, est alors métabolisée en dopamine par la DOPA décarboxylase (DDC) (Figure 03).

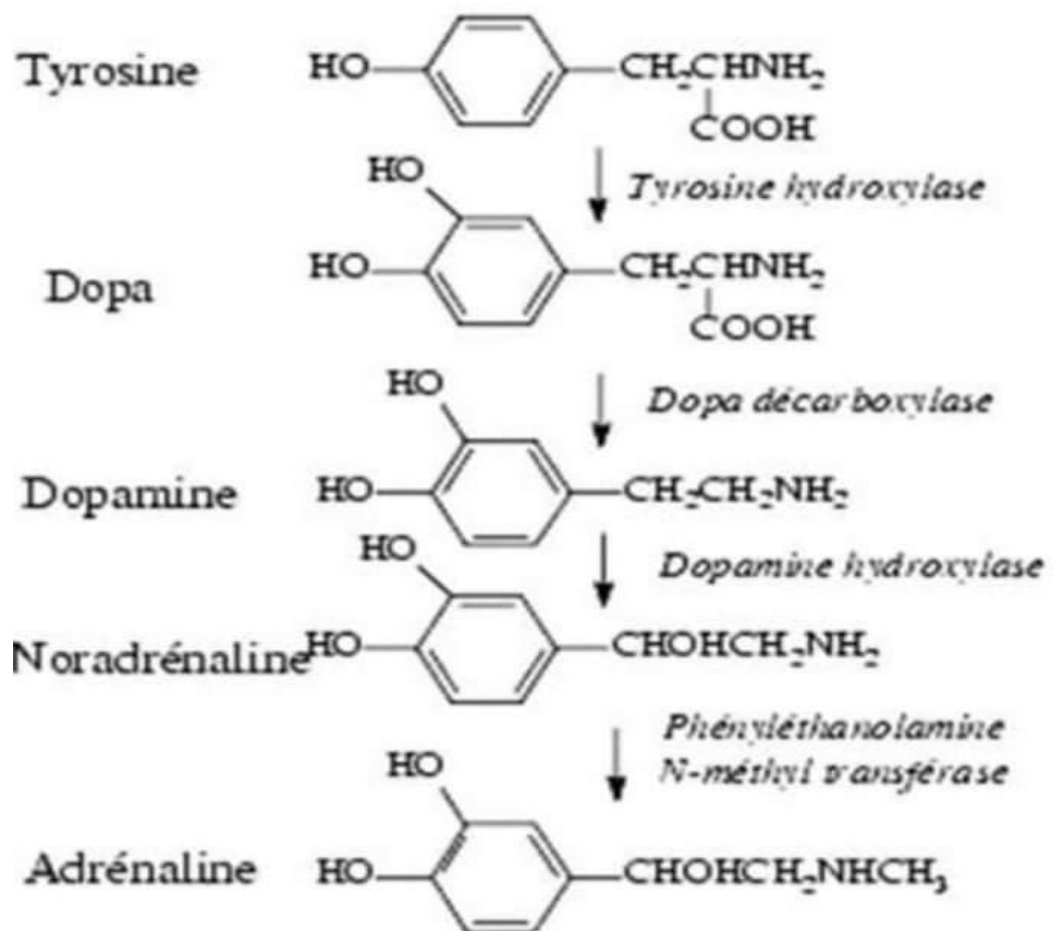


Figure 03 : Biosynthèse des catécholamines (Tirée d'Allain, 2004).

Le stockage de la dopamine dans les terminaisons nerveuses se fait dans des vésicules synaptiques par l'intermédiaire des transporteurs vésiculaires des monoamines VMAT-1 et -2 alors que la dopamine cytosolique libre se dégrade en DOPAC via « MAO » (Youdim et al, 2006).

Le stockage à l'intérieur des vésicules synaptiques permet de maintenir une concentration élevée en dopamine dans les terminaisons nerveuses et subséquemment, lors de l'arrivée du potentiel d'action, de libérer une plus grande quantité de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs vont ensuite aller activer les récepteurs dopaminergiques qui se situent surtout sur les éléments postsynaptiques. Ces neurotransmetteurs peuvent également activer des autorécepteurs qui sont situés sur le neurone présynaptique et ainsi moduler la relâche de la dopamine (Figure 04).

À la suite de la transmission du signal, deux voies majeures d'élimination de la dopamine existent. Dans la première, il se produit un phénomène de recapture de la

dopamine par le DAT situé sur le neurone pré synaptique (Eriksen et al, 2010). Ceci se produit dans la plupart des régions du cerveau, incluant le striatum et les ganglions de la base. C'est ainsi qu'environ 80 % de la dopamine présente dans la fente synaptique est retirée. Une partie de la dopamine recyclée est dégradée par la MAO intra neuronale alors que le reste est emmagasiné dans de vésicules synaptiques tout comme la dopamine nouvellement synthétisée. La deuxième voie d'élimination fait intervenir le catabolisme de la dopamine résiduelle au niveau de la fente synaptique. Cette dernière est convertie en métabolite par deux enzymes : COMT et la MAO extraneuronale (Youdim et al, 2006).

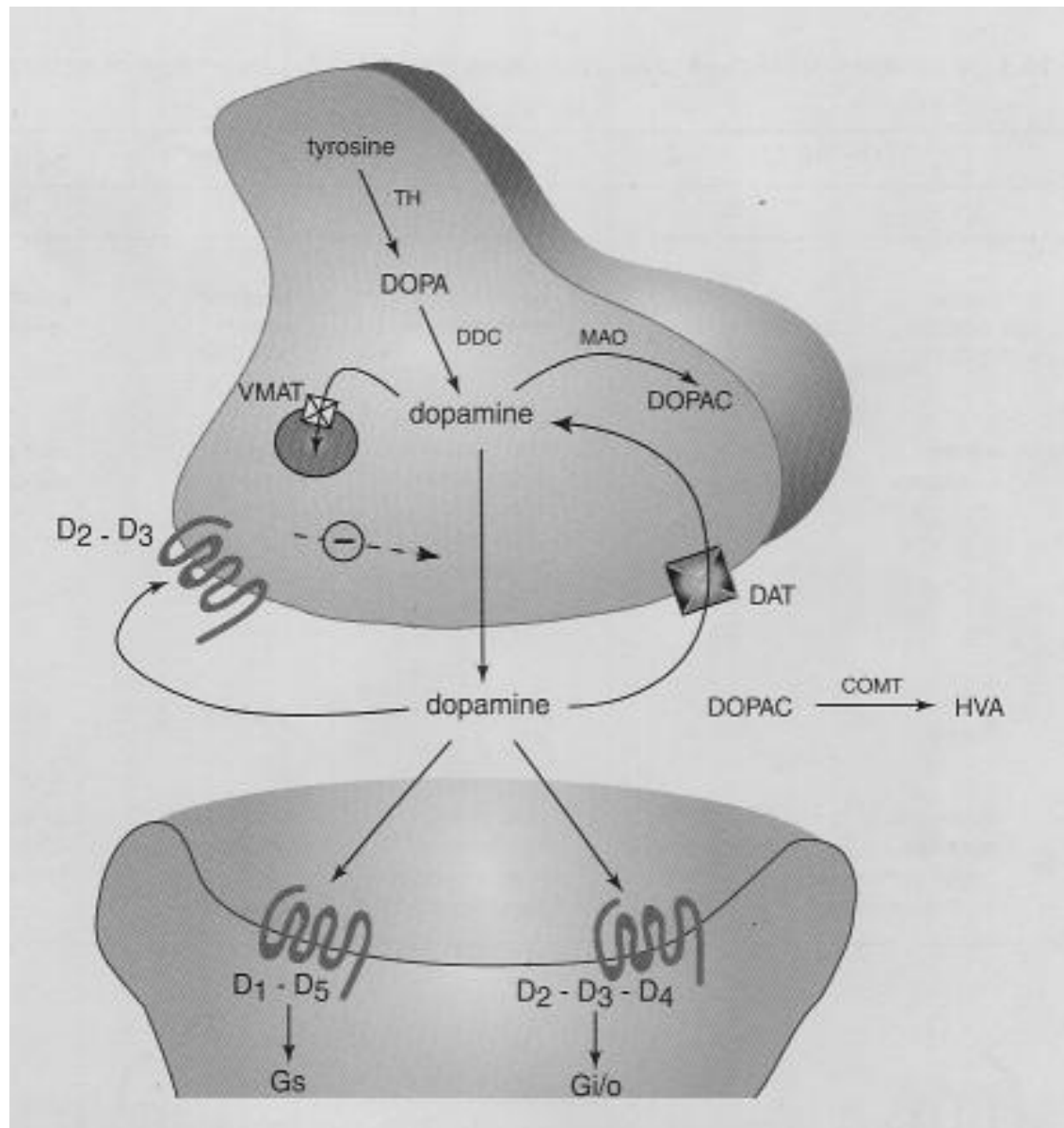


Figure 04 : Synapse dopaminergique (Tirée de Landry, Gies. 2009)

1.1.3_ Récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques, tous couplés à des protéines G : D1 à D5. Ils sont présents dans le système nerveux central mais également dans les vaisseaux sanguins, les reins, le cœur, la rétine et l'intestin. En fonction de leurs propriétés structurelles, ces récepteurs ont pu être classés en deux familles (Missale et al, 1998).

Tableau 02 : Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles (Landry, Gies. 2009)

	Famille de type D1		Famille de type D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Protéine G	Gs	Gs	Gi	Gi	Gi
Localisation central	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex, VTA	tubercules olfactifs, noyau accumbens, VTA	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	Terminaison synaptiques, systèmes-nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, cœur

La famille des D1, comprenant les récepteurs D1/5, sont couplés positivement à des protéines Gs qui vont stimuler l'adénylate cyclase, ce qui va favoriser la production d'AMPc induisant l'activation de la PKA (**Jensen et al, 1996**).

À l'inverse, les récepteurs D2/3/4 constituant la famille des D2, sont couplés à des protéines Gi qui inhibent l'adénylate cyclase et donc la production d'AMPc, conduisant ainsi à une diminution de l'activité de la PKA (**Garau et al, 1978; Missale et al, 1998**).

Ces récepteurs ont des propriétés pharmacologiques différentes, entraînant des affinités plus ou moins fortes pour la dopamine (ligand endogène naturel), les agonistes et les antagonistes. Ainsi, la dopamine a une affinité beaucoup plus forte pour les récepteurs de type D2 que pour les D1 (**Missale et al, 1998**).

1.1.4 Voies dopaminergiques

Classiquement, on distingue trois groupes de neurones dopaminergiques identifiés initialement chez le rat : A8, A9 et A10 respectivement situés dans l'aire rétro-rubrale, la SNC et ATV, (**Dahlström, Fuxe, 1964**). Ces groupes constituent trois voies de projections (Figure 05).

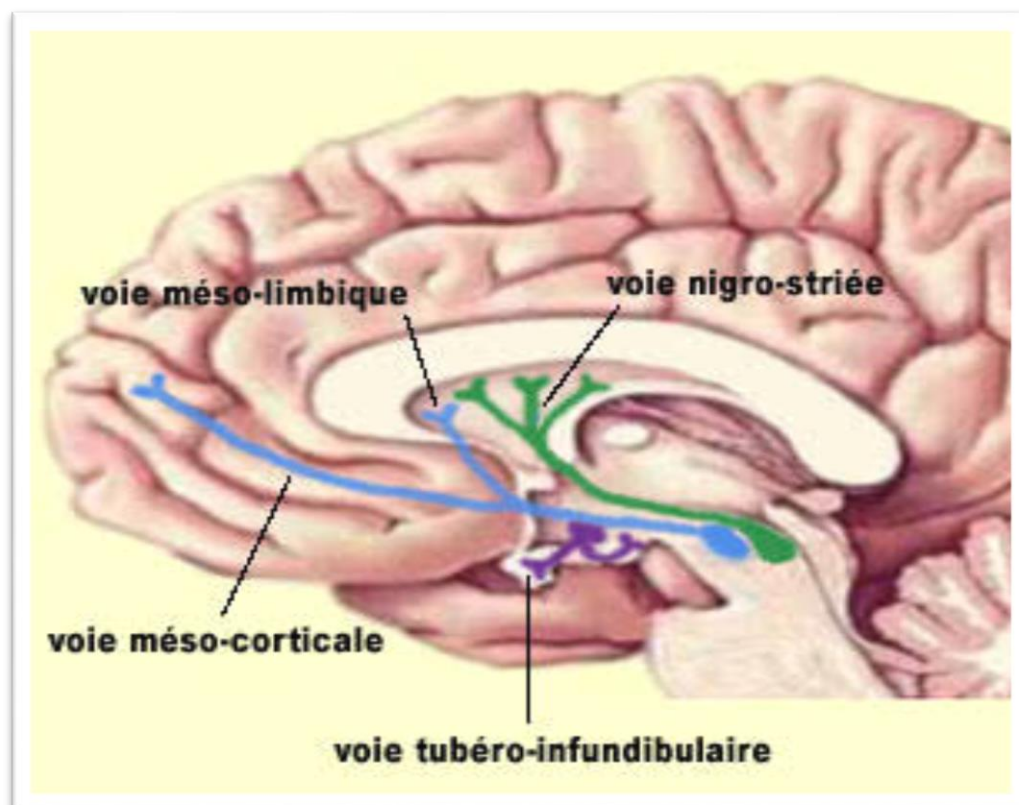


Figure 05: les voies de la transmission dopaminergique (Marieb, 2005).

Les faisceaux dopaminergiques dans cette voie jouent un rôle dans la concentration et les fonctions exécutives comme la mémoire de travail. Des dysfonctionnements dans cette voie sont à l'origine des symptômes de la schizophrénie (**Schlagenhauf et al, 2010**).

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques dans la voie mésolimbique sont situés dans la VTA, et ils ont pour cibles la région ventrale du striatum, appelée également noyau accumbens, la stria terminalis, le tubercule olfactif, le septum, l'amygdale et l'hippocampe. Cette représente le système de récompense et de renforcement voie.

Elle est impliquée dans la mémoire et la motivation des comportements émotionnels. Une autre de ses fonctions importantes est son rôle dans les phénomènes de dépendance (**Nestler, 2001**). Par exemple, la cocaïne provoque une augmentation de dopamine dans les fentes synaptiques au niveau du noyau accumbens en modifiant le fonctionnement du système de recapture de la dopamine. D'ailleurs, d'autres substances psychoactives comme l'amphétamine, l'alcool et les opiacés provoquent une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens (**Di Chiara, Imperato. 1988**).

Les cellules nerveuses dopaminergiques de la voie nigrostriée représentent environ 95 % des neurones de cette voie (**Van der Kooy et al, 1981**) et 80 % des neurones dopaminergiques du système nerveux central. Ce sont des neurones qui proviennent de la SNC et irradient vers le striatum dorsal constitué du noyau caudé et du putamen. Ce réseau constitue un système modulateur des aires corticales motrices d'où son importance dans le contrôle des fonctions motrices. C'est d'ailleurs la perte de plus de 50 % des neurones dopaminergiques projetant au striatum dans cette voie qui cause des symptômes parkinsoniens. D'autres rôles tout aussi importants leur sont attribués dans des fonctions non motrices comme la cognition (**McClure et al, 2003**).

1.2 Le system serotoninergique

La sérotonine (5 -hydrox tryptamine, 5 -HT) est un neurotransmetteur intervenant dans le contrôle de nombreuses fonctions cérébrales : cycles veille/sommeil, thermorégulation, comportement de faim / satiété, comportement sexuel, nociception, etc.

De plus, des désordres neuropsychiatriques tels que les dépressions, les démences et l'anxiété sont associés à des anomalies fonctionnelles des neurones serotoninergiques.

Cette diversité de fonctions de la 5 -HT est très probablement en rapport avec la multiplicité de ses récepteurs (au moins dix), certains d'entre eux étant couplés à plusieurs systèmes effecteurs. La caractérisation moléculaire, structurale et fonctionnelle, des récepteurs qu'autorise le clonage préalable de leurs gènes devrait permettre de développer

de nombreux médicaments d'indications très spécifiques et entraînant un minimum d'effets secondaires (Hamon, Gozlan, 1993).

1.2.1-Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine

La sérotonine est une monoamine qui est produite en deux étapes. Le tryptophane est d'abord (5-HTTP par le TH qui est l'enzyme limitante (Lovenberg et al, 1967; Hamon et al, 1976). Le 5-HTTP est ensuite décarboxylé en sérotonine (Clark et al, 1954). La première voie de métabolisme est celle de MAO (Figure 06) (McIsaac and Page, 1959).

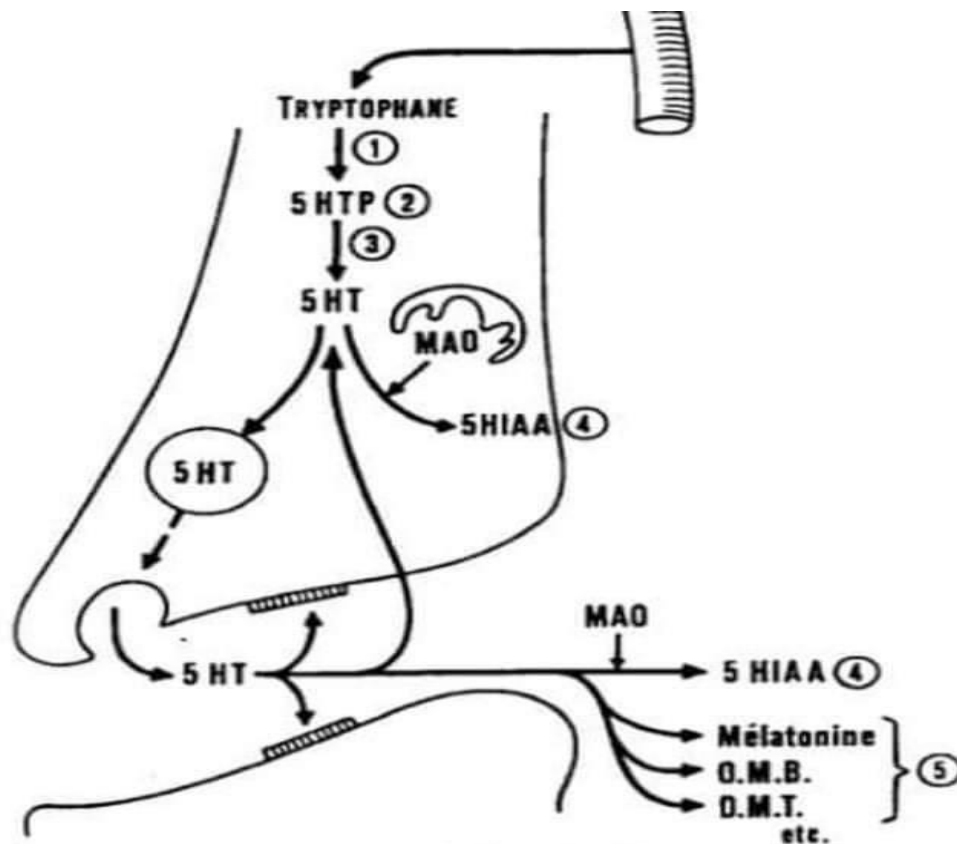


Figure 06 : Synthèse et dégradation de la sérotonine (Hamon, 1983).

1.2.2 Libération et recapture de la sérotonine

A la suite d'une dépolarisation du neurone, la sérotonine est libérée dans le système nerveux central. La sérotonine se lie ensuite sur les récepteurs post-synaptiques pour agir sur le neurone cible ou activer les auto-récepteurs de la membrane pré-synaptique (Cerrito and Raiteri, 1979).

L'amplitude et la durée de la transmission sérotoninergique est régulée par des systèmes de recapture à forte affinité comme le SERT qui transporte la sérotonine avec les

ions Na⁺ et Cl⁻ en échange d'un ion K⁺ (Torres et al. 2003; Ni and Watts, 2006) ou faible activité grâce aux OCT 2 et 3 (Amphoux et al, 2006; Bacq et al, 2011). Une fois transportée dans le neurone pré-synaptique, la sérotonine est recyclée dans les vésicules pré-synaptiques, l'empêchant ainsi d'être métabolisée par la MAO comme la sérotonine du cytosol (Tyce, 1990).

Nous verrons que la libération somato-dendritique et terminale de sérotonine est régulée par des récepteurs spécifiques (Verge et al, 1985).

1.2.3 Les récepteurs sérotoninergiques

L'utilisation d'agonistes et d'antagonistes spécifiques lors d'études de liaison avec des radio-ligands a permis la caractérisation de sept familles de récepteurs (5-HT1-7) qui sont eux-mêmes divisés en sous-types. Six des sept familles sont des récepteurs métaboliques couplés aux protéines, seuls les récepteurs de la famille 5-HT3 sont des canaux ioniques perméables aux cations Na⁺/K⁺ (Derkach et al, 1989).

Les récepteurs 5-HT2 sont couplés à une protéine Gq/G11, leur activation provoque une augmentation de l'IP3 et du DAG qui lui-même induit une libération du Ca²⁺ intracellulaire. Cette famille de récepteurs est composée de trois sous-types : 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C.

Les récepteurs 5-HT2A sont largement exprimés dans le cerveau, notamment dans le cortex où ils sont très présents sur les cellules pyramidales et moins au niveau des interneurons GABA ergiques (Willins et al, 1997; Jakab and Goldman-Rakic, 1998).

Les récepteurs 5-HT4 et 5-HT7 sont couplés à une protéine Gs qui stimule l'activité de l'adénylat cyclase et augmentent ainsi la concentration en AMPc (Waeber et al, 1994; Hamblin et al, 1998).

Le récepteur 5-HT1B est fortement exprimé dans le striatum, le pallidum, le NAc, la substance noire et l'ATV et légèrement dans le RD, le RM, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex (Verge et al. 1986; Sari et al, 1999). Il peut agir en tant qu'autorécepteur sur les terminaisons axonales pré-synaptiques sérotoninergiques, où son activation diminue les taux basaux de sérotonine, et en tant qu'hétérorécepteurs sur les neurones non sérotoninergiques (Adell et al, 2001; Sari, 2004).

1.3 Le system noradrenergique

La noradrénaline ou norépinephrine est un neuromédiateur dont l'action a d'abord été caractérisée au niveau périphérique, en particulier pour ses effets cardiovasculaires

(Pression artérielle, contraction myocardique, fréquence cardiaque) ou bronchiques. C'est le neuromédiateur principal impliqué dans les réactions de stress et de fuite.

Néanmoins, la noradrénaline est également synthétisée au niveau central et y régule les mécanismes du stress et de son corollaire que sont la vigilance et l'attention (**Anne-Claire, 2019**).

1.3.1-Synthèse et libération de la noradrénaline

La synthèse de la noradrénaline commence dans le cytosol puis se termine dans les terminaisons nerveuses où elle est très fortement concentrée. La noradrénaline est synthétisée à partir de la tyrosine qui est transformée par la tyrosine hydroxylase en la L-DOPA.

La L-DOPA est alors transformée en dopamine puis en noradrénaline par DBH qui se trouve dans les vésicules synaptiques (**Glowinski and Baldessarini, 1966**).

1.3.2-Recapture et dégradation de la noradrénaline

La noradrénaline est libérée dans le milieu extracellulaire à la fois au niveau des terminaisons où elle va pouvoir stimuler ses récepteurs post-synaptiques et au niveau somatodendritique où elle va exercer un rétrocontrôle négatif sur les neurones noradrénergiques. Au niveau des terminaisons nerveuses, elle est recapturée par un système de transport à haute affinité. Il s'agit du transporteur plasmique de la noradrénaline (NET) qui appartient à la famille des transporteurs Na⁺Cl⁻ dépendant (**Amara and Pacholczyk, 1991; Pacholczyk et al. 1991**). Aux niveaux pré et post-synaptiques, la noradrénaline peut également être recapturée par un transport à faible affinité (mM chez le rat et chez l'homme) composé d'OCT 2 et 3 (Amphoux et al, 2006). Les OCT2 sont notamment localisés au niveau des cortex moteurs primaire, secondaire et cingulaire, de l'hippocampe, de l'amygdale, sur quelques neurones du locus coeruleus et au niveau du raphé dorsal (**Bacq et al. 2011**).

La noradrénaline va ensuite être recyclée dans les vésicules synaptiques via le VMAT ou dégradée par des enzymes spécialisées (**Glowinski and Axelrod, 1965**).

1.3.3-Les récepteurs noradrénergiques

Sont des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G qui sont organisés en trois groupes de récepteurs déterminés par leurs propriétés pharmacologiques (**Ahlquist, 1948**) et anatomiques : les récepteurs α 2-adrénergiques, α 1-adrénergiques et β -adrénergiques. Pour chaque groupe, des sous-types de récepteurs ont été clonés : il y a quatre sous-types de récepteurs α 2-adrénergiques (α 2A-D), trois sous-type de récepteurs

α 1-adrénergiques (α 1a, α 1b, et α 1d) et quatre sous-types de récepteurs β -adrénergiques (β 1-4) (Bylund et al, 1992, 1994; Docherty, 1998).

Les récepteurs α 1-adrénergiques sont activateurs et sont situés dans le système nerveux central et périphérique. Ces récepteurs sont localisés dans les portions post-synaptiques et sont largement exprimés dans toutes les régions de projection noradrénergique (Day et al, 1997). Ils sont couplés à une protéine Gq/G11 qui va activer la PLC et entraîner la production d'IP3 et de DAG.

Par la suite, l'IP3 va agir sur le réticulum endoplasmique pour en libérer le calcium intracellulaire alors que le DAG va stimuler la PKC.

Le sous-type de récepteur α 1A-adrénergique est plus précisément localisé dans le cortex, l'hippocampe, les bulbes olfactifs, l'hypothalamus ventro-médian, l'amygdale, les noyaux du raphé, les noyaux rouges magnocellulaires, les noyaux pontins et la moelle épinière (Papay et al, 2006)

Les récepteurs α 1B-adrénergiques, qui représentent 80% des récepteurs de type α 1, sont exprimés dans les couches intermédiaires et profondes du cortex cérébral (les noyaux pyramidaux des couches III et V), l'amygdale, le BNST, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux du RD et RM, le noyau paraventriculaire (PGi), le cervelet et la moelle épinière (Papay et al, 2004).

1.4 Glutamate (GLU)

Le glutamate (GLU) est un acide aminé non essentiel (c'est-à-dire pouvant être synthétisé par l'organisme), qui représente le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central (SNC). Sa répartition y est ubiquitaire. A doses élevées, le GLU peut entraîner une excitotoxicité et une mort neuronale (Stone et al, 2007), probablement en augmentant la libération de radicaux libres et de NO.

1.4.1 Les récepteurs et transporteurs du glutamate

Le glutamate, synthétisé au niveau cytoplasmique grâce à la glutaminase, est stocké dans les vésicules synaptiques via des VGLUTs, dont le fonctionnement est dépendant du gradient de protons. Une fois libéré dans l'espace extracellulaire, par libération synaptique classique (Rizo, Sudhof, 2002) ou non conventionnelle, le glutamate va activer des récepteurs spécifiques. Le glutamate agit par l'intermédiaire de trois sous-classes de récepteurs ionotropiques (iGluRs), identifiées par le nom de leur agoniste sélectif (AMPA, kaïnate et NMDA) (Ozawa et al, 1998).

Le glutamate est ensuite lié à des transporteurs de haute affinité dépendant du sodium (EAATs), portés par les membranes des neurones et des cellules gliales, afin de terminer et limiter son action (**Danbolt, 2001 ; Shigeri et al, 2004**).

1.5 GABA

L'acide acide γ -amino-butérique (GABA) est, à l'inverse du GLU, le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, et il est pratiquement présent dans toutes les structures cérébrales. Le GABA est d'ailleurs produit par décarboxylation du GLU grâce à l'action d'une enzyme, la GAD dont il existe deux isoformes (GAD 65 et GAD 67) (**Epelbaum, 1995**).

1.5.1 Les récepteurs et transporteurs du GABA

Le GABA est synthétisé à partir du glutamate grâce aux deux isoformes de la GAD, GAD65 et GAD67. Il est ensuite stocké dans des vésicules synaptiques par l'intermédiaire de transporteurs vésiculaires (VGAT). Après libération synaptique classique (**Rizo and Sudhof, 2002**) ou non conventionnelle, il va agir par l'intermédiaire de récepteurs ionotropiques, les récepteurs de type GABAA et GABAC (**Sieghart, 2000**) et métabotropiques, les récepteurs de type GABAB (**Bowery et al, 2002**). L'action du GABA est terminée grâce à sa capture par des GATs portés par les neurones et cellules gliales voisines du site de libération (**Conti et al, 2004**).

2. circuit de récompense

Le rôle du circuit de récompense dans les effets de renforcement positif des drogues a été suggéré il y a plus de 30 ans. Ce circuit, décrit par Olds et Milner en 1954, a pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'ATV et le MFB, faisceau de fibres reliant l'ATV au striatum ventral, plus particulièrement au nucleus accumbens. La stimulation électrique de ce faisceau entraîne un comportement d'autostimulation intracrânienne, considéré comme une «récompense» pour l'animal (**J. Scuvée, 2013**).

Des études ultérieures ont montré que diverses substances toxicomanogènes avaient la capacité de réduire le seuil électrique pour cette autostimulation intracrânienne, suggérant que leur potentiel d'abus pouvait s'expliquer par une sensibilisation de ce circuit de récompense (**J. Scuvée, 2013**).

Les recherches subséquentes (chez l'animal, mais aussi chez l'homme) ont confirmé la place centrale du système dopaminergique mésolimbique dans la motivation comportementale et dans les effets de renforcement positif des drogues; ils ont aussi mis

l'accent sur la complexité et la diversité des mécanismes impliqués selon le type de substance consommée (**J. Scuvée, 2013**).

Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont un élément essentiel du circuit de récompense. Des études réalisées chez le singe ont permis de mieux préciser le rôle fonctionnel de ces neurones en montrant qu'ils émettent de brèves bouffées de potentiels d'action (2 à 6 potentiels séparés par des intervalles de ~ 50 ms) suite à la présentation d'une récompense inattendue ou, plus précisément, d'un stimulus conditionnel associé à la présentation de la récompense. Cette décharge en bouffées s'accompagne d'une libération accrue de DA au niveau des terminaisons nerveuses (J. Scuvée, 2013).

Si les neurones augmentent leur activité lors de la présentation du stimulus conditionnel, ils ne modifient cependant pas leur activité lors de la présentation de la récompense annoncée. En revanche, si la récompense annoncée par le stimulus n'est pas présentée, l'activité électrique est réduite. L'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV est donc liée à l'erreur de prédiction de récompense; ils signalent des changements (positifs ou négatifs) dans la prédiction de récompenses futures (J. Scuvée, 2013).

Dans les mécanismes de dépendance, le système dopaminergique modifie le fonctionnement d'un ensemble neuronal particulier, le « circuit de la récompense », qui relaie toutes les informations externes et internes de l'organisme et permet au sujet de reconnaître l'existence de satisfactions potentielles de toutes sortes : nourriture, chaleur, plaisir sexuel, etc.

Ce circuit de la récompense est en quelque sorte un « baromètre » qui indique à l'individu l'état physique et psychique dans lequel il se trouve ou va se trouver. Les neurones dopaminergiques ne font pas partie à proprement parler du circuit de la récompense, mais leur activation stimule ce circuit et provoque une sensation de satisfaction. (**Jean-Pol Tassin, 2008**).

Si toutes les drogues entraînent des modifications communes au sein du circuit de récompense, il n'en est pas moins vrai qu'elles ont aussi des effets spécifiques qui les distinguent l'une de l'autre et sont liés à leur action sur des cibles pharmacologiques distinctes. Ces spécificités se marquent dans les effets (recherchés ou non) des drogues sur l'organisme (**J. Scuvée, 2013**).

3. Les mécanismes :

On va développer les mécanismes neurobiologiques de quelques substances psychoactives.

3.1 Les dépresseurs

3.1.1 Mécanisme d'action d'alcool

L'alcool exerce une action renforçante sur le circuit de récompense dopaminergique qui a son origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projette des axones vers divers noyaux du système limbique notamment le noyau accumbens (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

Les interneurons enképhalinerigiques sont fortement exprimés dans l'ATV et le nucleus accumbens (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

Les enképhalines libérées dans l'ATV activent les récepteurs μ des interneurons GABAergiques pré-synaptiques qui à leur tour inhibent la transmission GABAergique, d'où une libération facilitée de dopamine dans le nucleus accumbens et le renforcement de la dépendance (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

Les enképhalines peuvent également faciliter la libération de dopamine en activant les récepteurs μ et σ du nucleus accumbens (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

La libération de β -endorphine dans le nucleus accumbens et l'ATV à partir des projections du noyau arqué de l'hypothalamus facilite celle de la dopamine en activant les opiorécepteurs dans ces deux structures mésolimbiques (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

Les récepteurs κ et leurs ligands endogènes (dynorphines) sont fortement exprimés dans le *nucleus accumbens* et sont également présents dans l'ATV (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

L'activation de ces récepteurs constitue un rétrocontrôle limitant l'impact des fortes teneurs en dopamine libérés par les drogues et s'opposant ainsi à leur action positive sur le circuit de récompense Mésolimbique (**Chavagnat, Levy-chavagnat, 2015**).

3.1.2 Mécanisme d'action de benzodiazépines

Les neurones dopaminergiques du système mésolimbique sont sous le contrôle de neurones GABAergiques. La sécrétion de GABA par les neurones GABAergique exerce une inhibition au niveau des neurones dopaminergiques. Lorsque les benzodiazépines se fixent sur le récepteur GABA A, il ya une diminution de la libération du GABA entrainant une levée de l'inhibition exercée sur les neurones dopaminergiques. Il en résulte une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine (figure 07) (**Inserm, 2012**).

La dopamine entraine une sensation de plaisir. Cependant, à la différence d'un plaisir naturel, la récompense induite par le médicament entraine une telle décharge agréable de

dopamine sur les récepteurs dopaminergiques que ces derniers ont un désir impérieux d'avoir de nouveau la substance pour libérer encore de la dopamine. Ainsi le patient va rechercher à obtenir cette sensation de bien-être en consommant de nouveau une benzodiazépine. C'est cette activation indirecte de la voie dopaminergique qui serait donc en partie responsable de la dépendance aux benzodiazépines (Inserm, 2012).

D'autres neurotransmetteurs sont probablement impliqués dans le mécanisme de dépendance, mais le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé (Inserm, 2012).

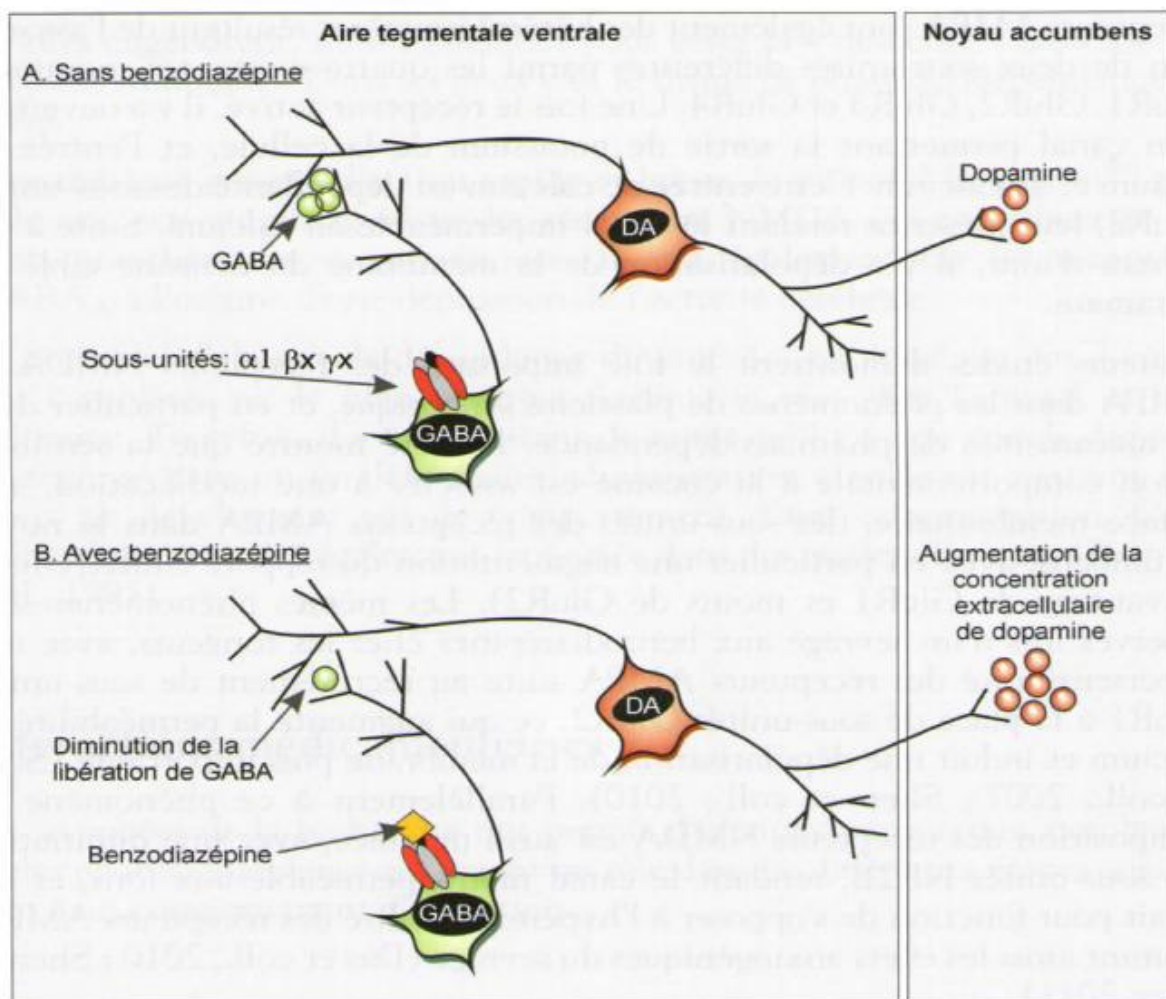


Figure 07: Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système mésolimbique (Inserm, 2012).

3.1.3 Mécanisme d'action de morphine

La morphine agit à deux niveaux de la voie VTA-noyau accumbens (voir figure). D'abord au niveau de la VTA, la morphine est capable d'inhiber des interneurons GABAergiques qui inhibent de façon tonique l'activité des neurones dopaminergiques. Ainsi, la morphine entraîne la désinhibition des neurones dopaminergiques de la VTA ce

qui provoque l'augmentation de la libération de dopamine en particulier au niveau du noyau accumbens (**Hyman et al. 2006; Nestler, 2005**).

Par ailleurs, les neurones du noyau accumbens expriment aussi le récepteur MOP. La morphine est donc capable d'agir directement sur ces neurones ce qui permettrait d'induire une récompense indépendamment de la dopamine (Hnasko et al. 2005; Hyman et al. 2006). Cette dopamine va se lier sur les récepteurs D1 (couplés Gs) et D2 (couplés Gi) exprimés à la surface des medium spiny neurones du noyau accumbens.

L'ensemble des drogues augmente la transmission de dopamine de la VTA vers le NAc. La morphine agit à deux niveaux du circuit de la récompense. La morphine inhibe l'activité des interneurons GABA ergiques conduisant à désinhiber les neurones dopaminergiques de la VTA. La morphine inhibe aussi directement les neurones du NAc exprimant le récepteur MOP.

Les stimulants (cocaïne, amphétamines) induisent une accumulation de dopamine dans l'espace synaptique VTA-NAc. La nicotine active les neurones de la VTA en se liant sur le NACHR. La nicotine et l'alcool activeraient également le système opioïde endogène. Le mécanisme d'action de l'alcool et des cannabinoïdes est plus complexe, ils agiraient aussi bien au niveau de la VTA que du NAc (Figure 08) (**Hyman et al, 2006 et Nestler, 2005**).

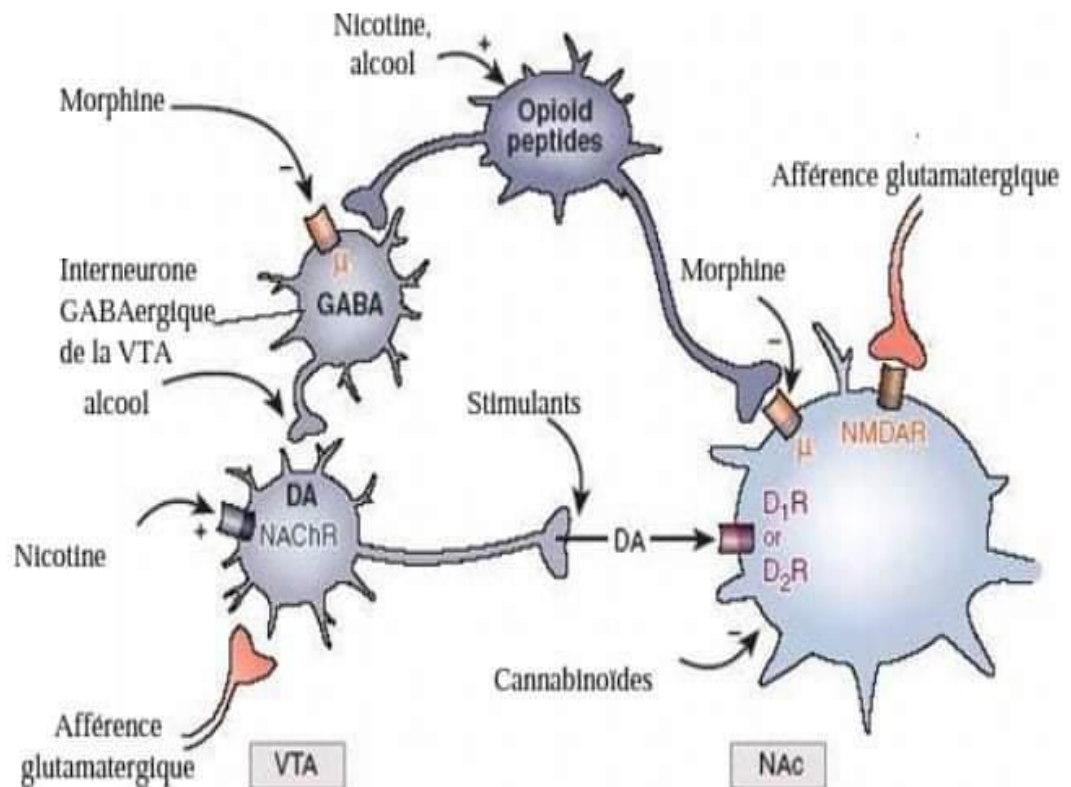


Figure 08 : Mécanisme d'action simplifié de la morphine, de l'alcool, de la nicotine, des stimulants, des cannabinoïdes sur le circuit de la récompense (Hyman et al, 2006 et Nestler, 2005).

3.1.4 Mécanisme d'action de l'Héroïne

Il existe des récepteurs opioïdes sur ces interneurons GABA-ergiques. Lorsque les métabolites de l'héroïne se lient sur ces récepteurs, ils entraînent une hyperpolarisation de l'interneurone. Celui-ci se retrouve inhibé, il n'inhibe donc plus les neurones dopaminergiques de l'ATV, ce qui aboutit à une libération importante de dopamine. C'est cette libération massive de dopamine qui crée ce sentiment de plaisir intense et d'euphorie lors d'une administration d'héroïne. Cela aboutit un **renforcement positif** à l'héroïne, le sujet va chercher à retrouver ce sentiment de plaisir provoqué par l'usage de la substance. En d'autre terme, une sensation agréable donne envie de reproduire la situation qui a donné lieu à cette sensation. De plus, plus le stimulus d'une drogue est important et agit comme un renforcement positif sur le comportement d'un individu, moins ce dernier sera sensible à d'autres stimulus tel que manger, boire..... (Mengarduque, 2015).

3.2 Les stimulants

3.2.1 Mécanisme d'action de la cocaïne

La cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques, via le transporteur neuronal de la dopamine, le DAT (Dopamine Active Transporter). Ce transporteur est situé sur la membrane présynaptique et a pour fonction d'assurer la recapture des molécules de dopamine excessives dans la fente synaptique, afin de réguler la transmission dopaminergique (*Figure 09*) (Escots, Suderie, 2010).

La cocaïne possède une forte affinité pour ce transporteur. Lorsqu'elle est consommée, elle se fixe sur le DAT, l'empêchant alors d'effectuer la recapture de la dopamine. Cette inhibition du DAT par la cocaïne entraîne une accumulation de dopamine dans la fente synaptique. L'action de la dopamine sur le neurone postsynaptique est donc amplifiée (*Figure09*) (Escots, Suderie, 2010).

Cet afflux de dopamine dans les synapses, notamment au niveau de la région mésolimbique du cerveau, est responsable de l'effet euphorisant quasi-immédiat de la cocaïne. Cet effet est plus intense car le produit atteint plus rapidement le cerveau.

La cocaïne inhibe également la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. En potentialisant l'action de ces neurotransmetteurs, ces inhibitions Participent aux effets stimulants de la cocaïne mais aussi à ses effets indésirables (Escots, Suderie, 2010).

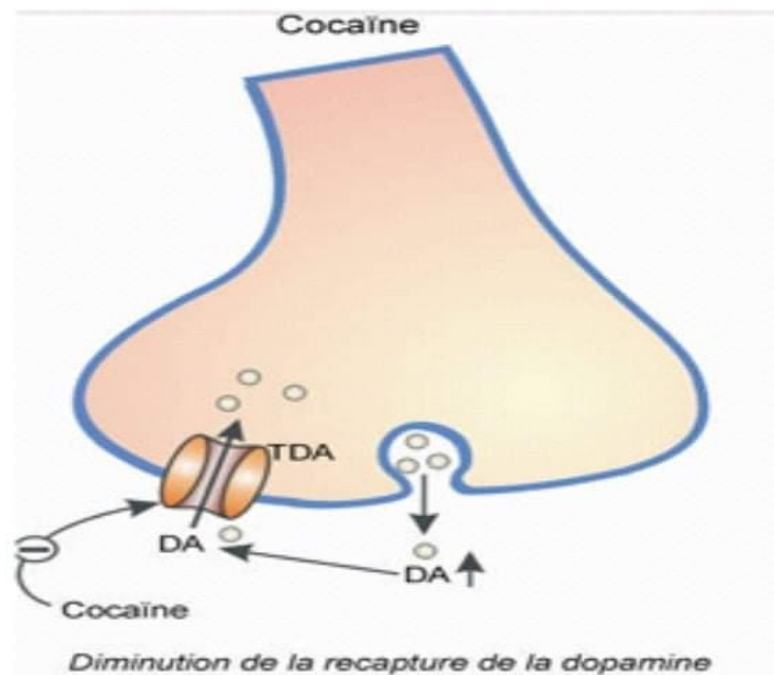


Figure 09 : Effet de la cocaïne sur la synapse (Kadzung *et al* 2009)

3.2.2 Mécanisme d'action du Tabac

Lorsque le tabac est consommé, la nicotine qu'il contient se fixe aux récepteurs nicotiques (nAChRs) de type $\beta 2$ du cerveau, ce qui entraîne l'activation du « circuit de la récompense » et la libération de dopamine. La nicotine, comme d'autres drogues d'abus, détourne petit à petit ce circuit de la récompense, ce qui pousse l'individu à la consommation et, finalement, à la dépendance. Ce point de vue a notamment été popularisé par des expériences d'auto-stimulation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, qui ont démontré que la seule stimulation de ces neurones induit des effets similaires à ceux qui caractérisent l'état de dépendance à une drogue. Mais la nicotine est également un produit anxiogène. S'il est donc généralement considéré que l'effet addictif de la nicotine est dû à l'augmentation de dopamine qu'elle provoque, les mécanismes par lesquels la nicotine produit de l'anxiété chez les fumeurs restent peu connus (Nguyen et al, 2021).

Les scientifiques viennent de montrer par des enregistrements électrophysiologiques que la nicotine active et inhibe de façon concomitante deux sous-populations de neurones à dopamine. Les neurones excités par la nicotine projettent vers le noyau accumbens, tandis que ceux qui sont inhibés par la nicotine projettent vers l'amygdale, deux régions très distinctes du cerveau. En manipulant ces deux voies, ils montrent que ces deux populations neuronales sous-tendent des fonctions opposées : l'activation des neurones à dopamine projetant vers le noyau accumbens est impliqué dans le renforcement à la drogue, tandis que l'inhibition des neurones projetant vers l'amygdale est impliqué dans la mise en place d'un comportement anxieux. Ces études mettent donc désormais en évidence que l'action de la nicotine sur l'activité des neurones dopaminergiques dépend de leurs projections et révèlent deux effets antagonistes de la nicotine sur le système dopaminergique : un effet positif de récompense qui pousse à la consommation, mais également un effet négatif anxiogène qui pourrait au contraire limiter le désir de consommer la drogue (Figure 10) (Nguyen et al, 2021).

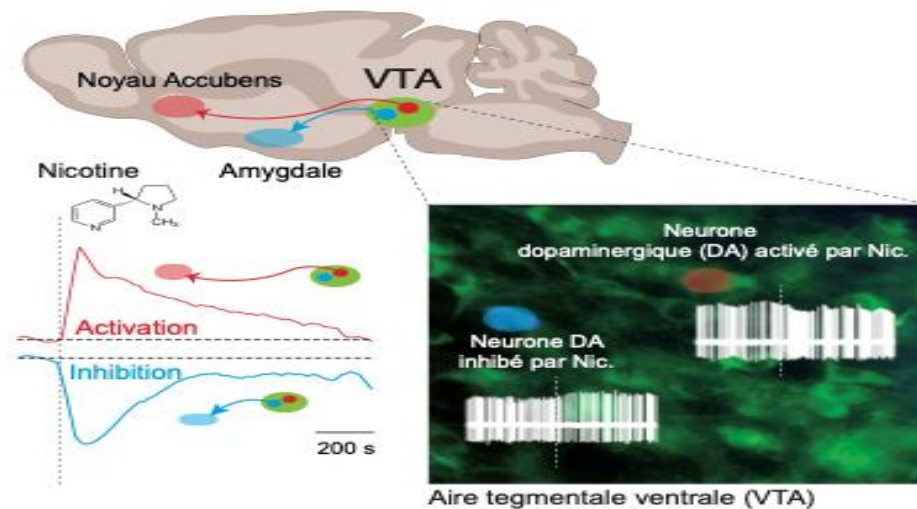


Figure 10 : les effets opposés de la nicotine sur le cerveau. L'action de la nicotine sur l'activité des neurones dopaminergiques dépend de leurs projections (Nguyen C et al ,2021).

3.3 Les perturbateurs

3.3.1 Mécanisme d'action de cannabis

Les substances psychoactives (dont le cannabis) vont stimuler le système dopaminergique mésocorticolimbique pour induire un renforcement positif. Ce système est formé de neurones dopaminergiques : leurs corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du mésencéphale et leurs axones se projettent en particulier sur le noyau accumbens ou le cortex préfrontal. Cette augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal s'explique par un mécanisme de désinhibition (Marie, Noble ,2012).

L'aire tegmentale ventrale est une région où le phénomène de « Depolarization induced suppression of inhibition » a été mis en évidence. Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de dépolarisation (stimulation neuronale), des endocannabinoïdes peuvent être synthétisés au niveau des dendrites des neurones dopaminergiques et exercer leur fonction de messagers rétrogrades en activant des récepteurs CB1 situés sur les interneurons GABAergiques voisins avec, pour conséquence, une diminution de la libération de GABA et une désinhibition des neurones dopaminergiques (Costentin, 1999).

Lorsqu'on administre du THC, celui-ci va stimuler directement, de manière plus intense et prolongée les récepteurs CB1, inhibant fortement la libération de GABA et entraînant une activation prononcée des neurones dopaminergiques. Cette activation a un effet de renforcement positif, conduisant au désir de reproduire l'expérience (Costentin, 1999).

Ainsi, l'accroissement de la libération de dopamine, dans la coque (« shell ») du noyau accumbens et dans le cortex préfrontal, est un maillon essentiel du « système de récompense ». Ceci apparente la dopamine à l'amine du plaisir (**Costentin, 1999**).

Chapitre IV

La prégabaline

1. Définition de la Prégabaline

La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique, utilisé comme un anti-convulsant approuvé pour le traitement de l'épilepsie, le trouble d'anxiété généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques. c'est un médicament antiépileptique Il est rapporté que la prégabaline est associée à plusieurs cas d'abus ou dépendance (Laboudi,etal, 2019).

2. Structure chimique et activité de la prégabaline

La prégabaline a une structure chimique dérivée du neurotransmetteur présent chez les mammifères, GABA, mais n'agit pas sur les récepteurs GABA et ne paraît pas mimer l'action du GABA ni stimuler son activité pharmacologique. L'activité pharmacologique de la prégabaline requiert la substitution chimique d'une chaîne aliphatique en position 3 sur la molécule du GABA, qui procure une forte affinité pour un nouveau site de fixation localisé dans les membranes du cerveau, à savoir la sous-unité auxiliaire alpha2-delta ($\alpha 2-\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants (Figure 11).

À plusieurs titres, les mécanismes d'action de la prégabaline sont similaires à ceux du composé apparenté, la gabapentine, cependant améliorés par le mode d'administration par voie orale et une efficacité renforcée (Taylor 2005).

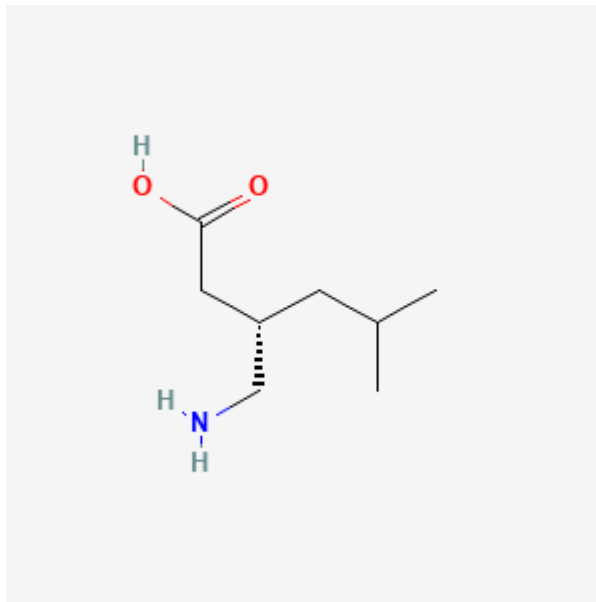


Figure 11 : structure chimique de prégabaline(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

3. Indications thérapeutiques

- Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.
- Épilepsie dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- Trouble Anxieux dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4. Mécanisme pharmacologique

Dans les modèles animaux, l'activité pharmacologique de la prégabaline et de plusieurs composés dérivés était directement liée à l'affinité de fixation de chaque composé à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$. Dans les modèles animaux de la douleur, de l'épilepsie ou des troubles anxieux, on a effectivement observé que les composés structurellement apparentés à la prégabaline et présentant une forte affinité de fixation à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$ avaient une activité pharmacologique significative.

Cependant, pour que ces composés soient actifs *in vivo*, ils doivent pouvoir traverser la paroi intestinale et la barrière hématoencéphalique via le système de transport des L-acides aminés. Les composés dépourvus soit d'une forte affinité de fixation à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$, soit de la capacité d'être transportés via le système L ne se sont pas avérés actifs *in vivo*. Par ailleurs, les actions antalgiques, anxiolytique et anticonvulsivant de la prégabaline étaient plus faibles chez des souris génétiquement modifiées présentant un déficit de la capacité de liaison à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$ de type 1 (Taylor, 2005).

Chez ces souris, une mutation spécifique a été introduite dans le gène codant pour la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$ de type 1, ce qui a eu pour effet de réduire d'un facteur au moins égal à 20 l'affinité de liaison du médicament sur la membrane du prosencéphale. Ces résultats montrent que la fixation au site $\alpha 2\text{-}\delta$ est nécessaire à l'action pharmacologique de la prégabaline. En revanche, on ne sait pas si, après exposition prolongée au médicament, les autres effets de la prégabaline décrits *in vitro*, à savoir l'augmentation de distribution de la protéine transporteuse du GABA d'un site intracellulaire vers la membrane plasmique des neurones en culture, se traduisent par une efficacité pharmacologique *in vivo* (Taylor, 2005).

5. Risque de dépendance liée à la prégabaline

Les effets de recherche de drogue trouvés dans plusieurs drogues d'abus ont été systématiquement signalés comme étant médiés par le mécanisme glutamatergique. GLT-1, un transporteur d'acides aminés excitateurs spécifique aux astrocytes, qui est responsable de l'homéostasie du glutamate dans le cerveau.

Il avait été précédemment démontré que la régulation à la baisse de l'expression de GLT-1 dans le NAc était associée à une exposition continue à des drogues addictives. Fait intéressant, l'expression de GLT-1 s'est avérée être régulée à la baisse instantanément dans le modèle d'auto-administration de cocaïne.

Il convient de noter que la transmission glutamatergique est amplifiée en raison de l'augmentation des concentrations de glutamate et de la diminution de l'absorption de glutamate dans les synapses.

De plus, les récepteurs du glutamate tels que le mGlu-5 et le N-méthyl-D-aspartate pourraient être potentialisés et activés par le débordement du glutamate qui améliore le comportement de recherche de drogue.

La prégabaline à des doses plus élevées [60 mg et 90 mg] peut induire une dépendance en partie en régulant à la baisse l'expression de GLT-1 et en diminuant ainsi l'absorption de glutamate au niveau de la fente synaptique. (Althobaiti et al, 2019)

Chapitre V

Le docking moléculaire

1. Définition de docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode établie basée sur la structure *in silico* largement utilisée dans la découverte de médicaments. L'amarrage permet d'identifier de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique, de prédire les interactions ligand-cible au niveau moléculaire ou de délimiter les relations structure-activité (SAR), sans connaître a priori la structure chimique des autres modulateurs cibles. Bien qu'il ait été développé à l'origine pour aider à comprendre les mécanismes de reconnaissance moléculaire entre petites et grandes molécules, les utilisations et les applications de l'amarrage dans la découverte de médicaments ont fortement changé au cours des dernières années (**Pinzi, Rastel et al, 2019**).

2. les Bases de docking moléculaire

Le docking joue un rôle essentiel dans la conception rationnelle des médicaments. Compte tenu de l'importance biologique et pharmacologique des études de docking, beaucoup d'efforts ont été faits pour améliorer les algorithmes de prédiction de docking.

Le docking est une technique mathématique qui anticipe l'orientation préférable d'une molécule par rapport à une autre lorsqu'elles sont liées ensemble pour créer un complexe stable (**Raval, Ganatra, 2022**).

En utilisant des fonctions de notation, il est possible d'estimer la force de la connexion ou l'affinité de liaison entre deux composés en fonction de leur orientation préférentielle.

La transduction du signal dépend des interactions de substances physiologiquement significatives telles que les protéines, les acides nucléiques, les glucides et les lipides.

Par conséquent, le docking peut être utilisé pour prévoir à la fois l'intensité et le type de signaux générés. Le docking est largement utilisé pour anticiper l'alignement des candidats-médicaments par rapport à des molécules cibles spécifiques afin de gérer l'affinité et l'activité de la petite molécule (**Raval, Ganatra, 2022**).

En conséquence, le docking est essentiel dans la caractérisation structurale des médicaments. Le but des études de docking est d'optimiser la forme du ligand et de la protéine, ainsi que l'orientation relative de la protéine et du ligand, afin de réduire l'énergie libre du système total (**Raval, Ganatra, 2022**).

Le docking est le processus d'arrangement des molécules dans les arrangements les plus avantageux pour l'interaction avec un récepteur. Le docking est un phénomène observé à des moments dans une cellule lorsque les molécules sont liées ensemble pour former un complexe durable, comme le montre la figure12 (**Raval, Ganatra, 2022**)

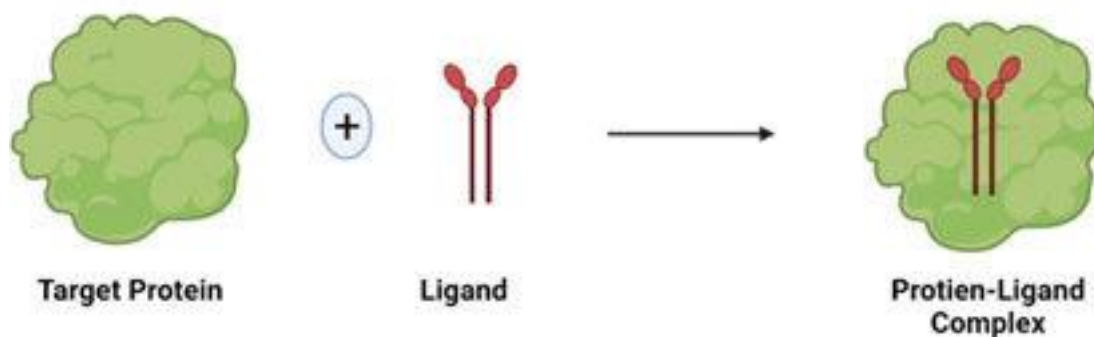


Figure 12: docking moléculaire (Raval, Ganatra, 2022)

3. Les Types de docking

Il existe deux formes distinctes de docking (Figure 13)

3.1 docking rigide

En supposant que les composés sont inflexibles, nous recherchons un réarrangement de l'un des composés dans un espace tridimensionnel qui se traduit par la meilleure correspondance avec les autres composés dans les paramètres d'un système de notation. La conformation du ligand peut être formée avec ou sans activité de liaison au récepteur (Raval, Ganatra, 2022).

3.2 docking flexible

En conjonction avec la transformation, nous évaluons la flexibilité moléculaire pour identifier les confirmations des molécules de récepteur et de ligand telles qu'elles existent dans le complexe de la figure 14 (Raval, Ganatra, 2022).

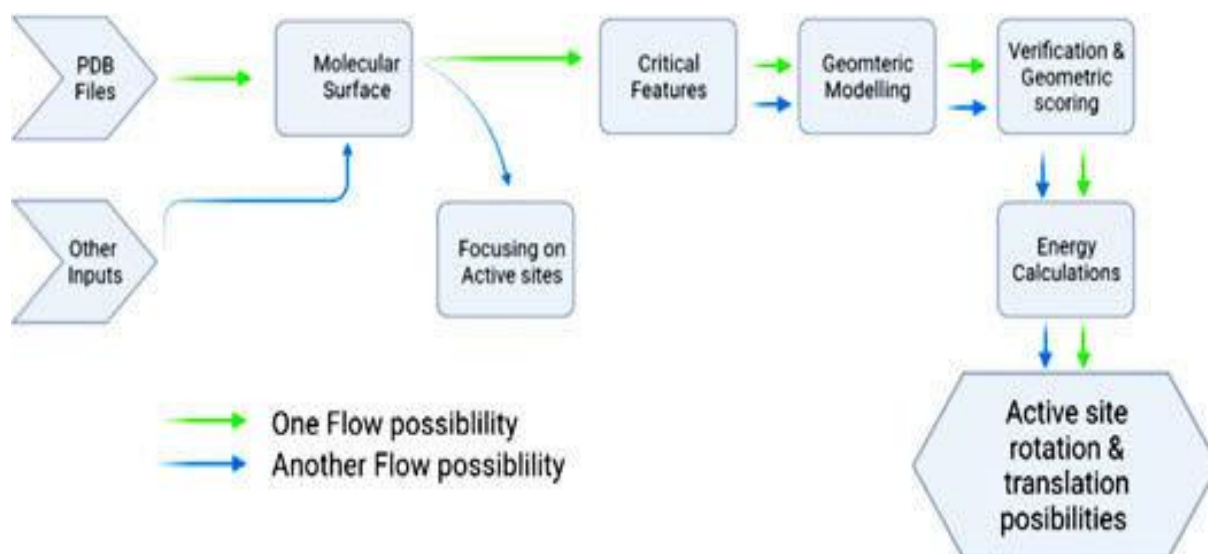


Figure 13: docking rigide et flexible (Raval, Ganatra, 2022)

4. Modèles de docking moléculaire

4.1 La théorie de la serrure et de la clé

Emil Fischer a créé en 1890 un concept appelé le « modèle de la serrure et de la clé », comme le montre la figure 14, pour décrire le fonctionnement des processus biologiques.⁴ Un substrat est inséré dans le site actif d'une macromolécule de la même manière qu'un ke est inséré dans un verrou. Dans la figure 14, les verrous biologiques présentent des propriétés stéréochimiques distinctes qui sont nécessaires à leur fonctionnement (Raval, Ganatra, 2022).

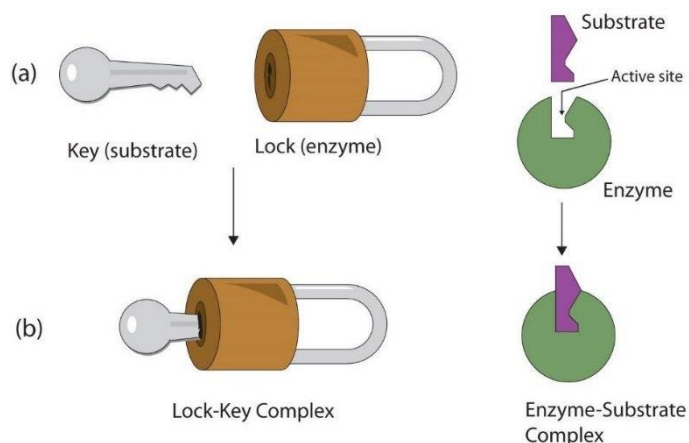


Figure 14 : La théorie de la serrure et de la clé (Raval, Ganatra, 2022)

4.2 La théorie de l'ajustement induit

Daniel Koshland a proposé la "théorie de l'ajustement induit" en 1958. Le concept fondamental est que tout au long de la reconnaissance des caractères, le ligand et la cible, s'adaptent l'un à l'autre par de modestes changements de conformation jusqu'à ce qu'une correspondance idéale soit atteinte. **(Raval, Ganatra, 2022)**

4.3 Le modèle d'ensemble de conformation

En dehors de modifications mineures induites par l'ajustement, il a été découvert que les protéines subissent des changements conformationnels significativement plus importants. Selon un nouveau concept, les protéines sont composées d'un ensemble préexistant d'états conformationnels. La flexibilité de la protéine lui permet de passer d'un état à l'autre. **(Raval, Ganatra, 2022)**

5. Les logiciels de docking

Les logiciels les plus fréquemment cités dans la littérature sont : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK.

Un logiciel de docking moléculaire est bon si et seulement si sa fonction de score est bonne **(Aatu, Janne, 2002)**.

5.1 AutoDock

AutoDock emploie les méthodes Monte-Carlo, le Recuit Simulé et l'algorithme génétique Lamarckien (LGA) pour créer un ensemble de conformations possibles. LGA est utilisé comme optimiseur global et la minimisation d'énergie comme méthode de recherche locale. Les orientations possibles sont évaluées par le modèle AMBRE de champ de force en conjonction avec les fonctions de score d'énergie libre et un grand ensemble de complexes de protéine-ligand avec des constantes connues.

La version 4 devrait contenir la flexibilité de chaîne latérale. AutoDock a des pages Web plus instructives que ses concurrents en raison de sa licence académique gratuite **(Morris et al, 1998)**.

5.2 DOCK

Le DOCK est l'un des logiciels de docking ligand-protéine les plus anciens et les plus connus. La version initiale utilise des ligands rigides, la flexibilité a été incorporée plus tard par l'intermédiaire de la construction par incrémentation du ligand dans la poche de liaison. Le DOCK est une méthode basée sur des fragments qui utilise les méthodes de complémentarité chimique et de forme pour créer des orientations possibles pour le ligand.

Ces orientations peuvent être scorées en utilisant trois fonctions de score différentes, cependant aucune d'elles ne contient des termes explicites de liaison d'hydrogène, des termes de solvation/desolvation, ou des termes d'hydrophobicité. (Ewing et al ,2001)

5.3 FlexX

FlexX est une autre méthode basée sur des fragments en utilisant des ligands flexibles et des protéines rigides. Il utilise la base de données d'angle de torsion de MIMUMBA pour la création des conformations. Le MIMUMBA est une base de données géométrique d'interaction employée pour décrire exactement les formes d'interaction intermoléculaires. Pour le score, la fonction de Boehm (avec des adaptations mineures nécessaires pour le docking) est appliquée. FlexX est présenté ici pour montrer l'importance des fonctions de score. Bien que FlexX et DOCK tous les deux sont des méthodes basées sur les fragments, elles produisent des résultats très différents (Rarey et al ,1996).

DOCK se comporte bien avec les sites de liaison apolaires, par contre FlexX montre un comportement totalement opposé. Il a un taux de succès un peu inférieur au DOCK mais fournit une meilleure estimation de RMSD pour des composants de mode de liaison correctement prévu (Rarey et al ,1996).

Il y a une extension du FlexX nommé FlexE avec les récepteurs flexibles qui donne de meilleurs résultats avec un temps d'exécution considérablement réduit (Rarey et al ,1996).

5.4 GOLD

GOLD a gagné une grande popularité chez les utilisateurs pendant ces dernières années en raison de ses bons résultats dans l'essai impartial. En général il a un bon taux de succès, cependant il trouve des difficultés dans le traitement des poches des liaisons hydrophobes. GOLD utilise l'algorithme génétique pour fournir un docking du ligand flexible et une protéine avec des groupes d'hydroxyle flexibles. Autrement dit, la protéine est considérée comme rigide, qui est un avantage quand la poche de liaison contient les acides aminés qui forment des liaisons hydrogène avec le ligand (Jones et al ,1997).

GOLD emploie une fonction de score qui est basée sur des conformations favorables trouvées dans la base de données structurale de Cambridge et sur des résultats empiriques des interactions chimiques faibles. Le développement de GOLD est actuellement concentré sur l'amélioration de l'algorithme de calcul et l'ajout d'un support des traitements parallèle. GOLD a un ensemble des tests de validation compréhensibles (Jones et al ,1997).

6. Mécanisme de docking moléculaire

La condition initiale d'un écran d'ancrage est la séquence des spécifiques. La structure est souvent découverte à l'aide d'une approche biophysique telle que la cristallographie aux rayons X ou, moins fréquemment, la spectroscopie RMN. Un outil de docking utilise cette fonction protéique et une base de données de composés comme entrées. Le succès d'un programme d'amarrage dépend de trois sections : l'algorithme de recherche et le mécanisme de notation. Lors de la recherche de l'espace conformationnel d'une protéine liée à un ligand, l'espace de recherche englobe toutes les directions et conformations potentielles de la protéine (**Raval, Ganatra, 2022**).

Avec les ressources de traitement actuelles, il est difficile de parcourir de manière exhaustive l'espace de recherche, ce qui inclurait l'énumération de toutes les distorsions moléculaires potentielles et de toutes les configurations de traduction et de rotation potentielles du ligand de référence à la protéine à un critère de résolution modéré. Ligands, et d'autres tentent de représenter un récepteur protéique adynamique (**Raval, Ganatra, 2022**).

Chapitre I

Matériel et méthodes

I.1 Matériel

I.1.1 Microordinateur

Nous avons utilisé un micro-ordinateur de la marque ASUS ayant les caractères suivants :

- Mémoire installée (RAM) : 16Go
- Processeur : AMD Ryzen7 3800X 8-Core Processor
- Carte graphique : NVIDIA GeForce GTX970 (4Go)
- Système d'exploitation : Windows 10 Professionnel ; 64bits



Figure 15: informations générales du micro ordinateur utiliser dans le travail

I.1.2. logiciels

A. Biovia Discovery Studio 2019

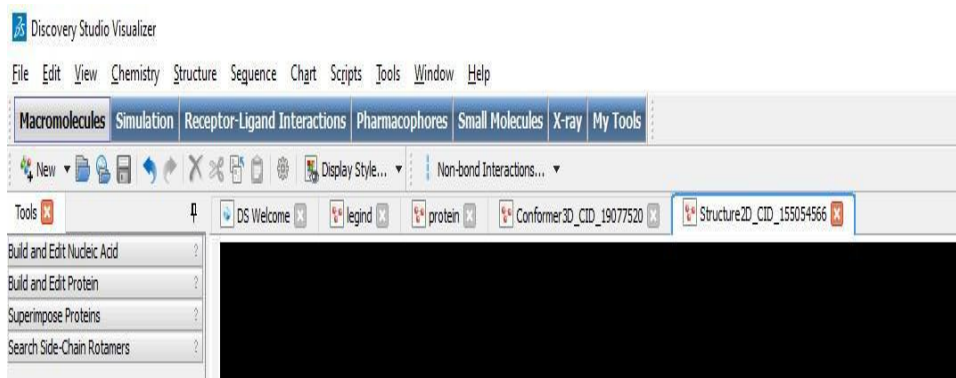


Figure 16 : L'interface du Biovia Discovery Studio 2019

- Utiliser afin de séparer les complexes [Ligands-récepteur] en format pdb.
- Comparaison conformationnelle
- Représentation du Mode d'interaction des ligands dans le site actif de la protéine

B. AutoDock

L'outil graphique AutoDock mg Tools version 1.5.6 et ses accessoires (autodocksuite-4.2.5.1 et autodocksuite-4.2.6) est conçu pour faire le docking moléculaires, pour notre étude nous l'avons utilisé pour préparer les récepteurs et les ligands et les fournir en format pdbqt ; aussi pour définir Les cordones de site d'interaction récepteur-ligand (XYZ). (**Figure 17**)

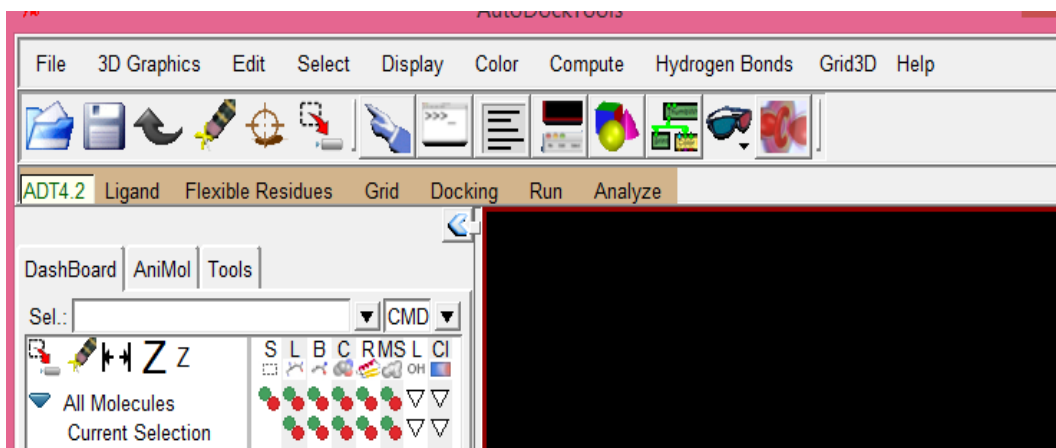


Figure 17 : L'interface d'AutoDock

C. AutoDock Vina

AutoDock Vina est un programme open source pour faire de l'amarrage moléculaire et la prédiction considérablement précise du mode de liaison de ligands au site actif de la protéine (vinna.scripps.edu). L'AutoDock Vina est intégré dans l'interface graphique « Pyrex » (**Figure 18**)

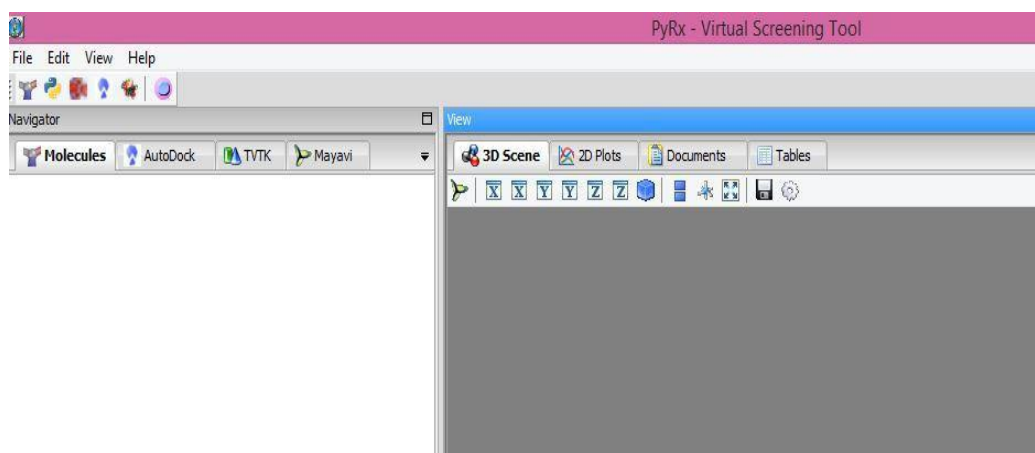


Figure 18 : L'interface du PyRx

I.1.3. Banques des Données

A. « PDB » (Protein Data Bank) <https://www.rcsb.org/>.

Cette ressource est alimentée par les informations d'archives de la Protein Data Bank sur les formes 3D des protéines, des acides nucléiques et des assemblages complexes qui aident les étudiants et les chercheurs à comprendre tous les aspects de la biomédecine et de l'agriculture, de la synthèse des protéines à la santé et à la maladie. Le RCSB PDB s'appuie sur les données en créant des outils et des ressources pour la recherche et l'enseignement en biologie moléculaire, biologie structurale, biologie computationnelle et au-delà.

- **Classification de protéine**

ID de la protéine : 2cmo (figure 19)

Classification: chaîne ionique

Organisme: *Rattus norvegicus*

Système d'expression: *Escherichia coli* BL21(DE3)

Mutation(s): Non mutation



Figure 19 : la structure de récepteur glutamergique

B. « PubChem » <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

PubChem est la plus grande collection au monde d'informations chimiques librement accessibles. Elle nous permet de rechercher des produits chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants ; et trouver des informations concernant ces molécules comme leurs propriétés chimiques et physiques, des activités biologiques, des informations sur la sécurité et la toxicité, des brevets, des citations de la littérature et plus encore.

I.2. Méthodes

I.2.1 Docking moléculaire (D.M)

Pour le réaliser nous avons cherché tout d'abord notre récepteur de glutamate sur les base de données Pdb.

A. Préparation du récepteur et ligands

- **Recherche bibliographique**

Sur la « protein data bank » on fait une recherche des récepteurs, à partir des résultats apparus on choisit les récepteurs glutamergique.

- **Sélection du complexe**

La sélection du complexe de choix et le ligand de référence on prenant en considération les meilleurs résultats entre les complexes étudiées précédemment

- **Téléchargement**

Le complexe sélectionné est ensuite téléchargé en format PDB à partir de la banque des données

- **Séparation**

On sépare le ligand de son récepteur puis on enregistre chaque un sous format PDB.

- **Préparation de la cible**

La cible est ensuite préparée en définissant les charges partielles de ses atomes par l'intermédiaire (AutoDock Tools) qui attribue des charges de type "gasteiger" (**Figure 19**)

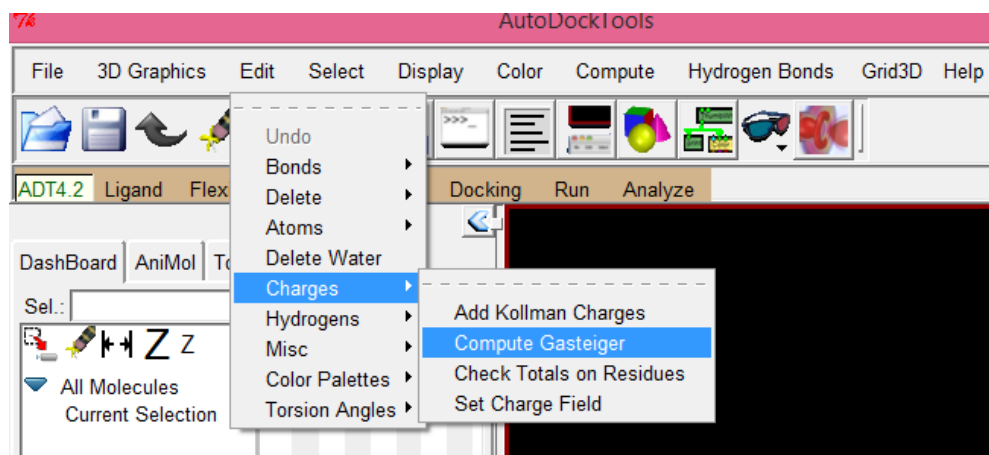


Figure 20 : les charges partielles des atomes de la cible de type "gasteiger"

- **Préparation du ligand**

Déjà enregistré en format PDB sera préparé en détectant les liaisons rotatoires «Roots». La molécule ainsi obtenue est enregistrée au format pdbqt. (Figure 20)

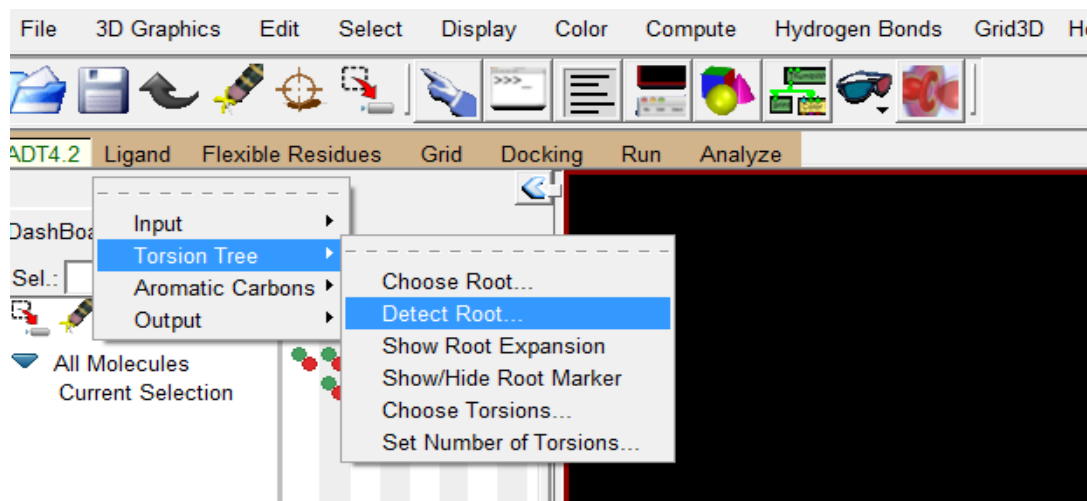


Figure 21: Détection des liaisons rotatoires.

B. Docking moléculaires

Le docking est réalisée avec le programme AutoDock Vina intégré dans PyRx, nécessitant le format pdbqt. En ce qui concerne le site actif, il a été défini de manière manuelle en se basant sur les cordonnées obtenus par AutoDock Tools, dans le but d'englober la totalité de l'espace couvert par le ligand de référence dans le site d'interaction.

Le docking moléculaire nous permet de générer les meilleures positions (conformations) de chaque ligand étudié au sein du site actif et les classe selon leur énergie d'interaction croissante de chaque pose.

C. Visualisation 2D

On fait une visualisation des interactions entre les molécules choisies en les comparant avec les interactions du ligand de référence.

I.2.2. Tests de fiabilité du programme AutoDock Vina

L'étude *in silico* pour déterminer le site actif de prégabaline par docking moléculaire nécessite une évaluation préalable de la performance du programme AutoDock vina par des tests différents :

A. Analyse visuelle

Ayant pour but la comparaison visuelle de la superposition des ligands séparés de ces récepteurs téléchargés de la PDB avec ceux qui résultent du selfdock.

Chapitre II

Résultats et Discussion

Tableau 3 : L'énergie du récepteur glutamergique avec les deux ligands

	X	Y	Z	énergie
Ac glutamique	22.475	56.278	22.882	-7.83 kcal/mol
prégabaline	22,822	59,418	23,726	-8.40 kcal/mol

L'énergie du complexe récepteur glutamergique_ prégabaline est inférieur à celle du complexe récepteur glutamergique_acide glutamique, ce qui dit que le complexe formé avec le prégabaline est plus stable.

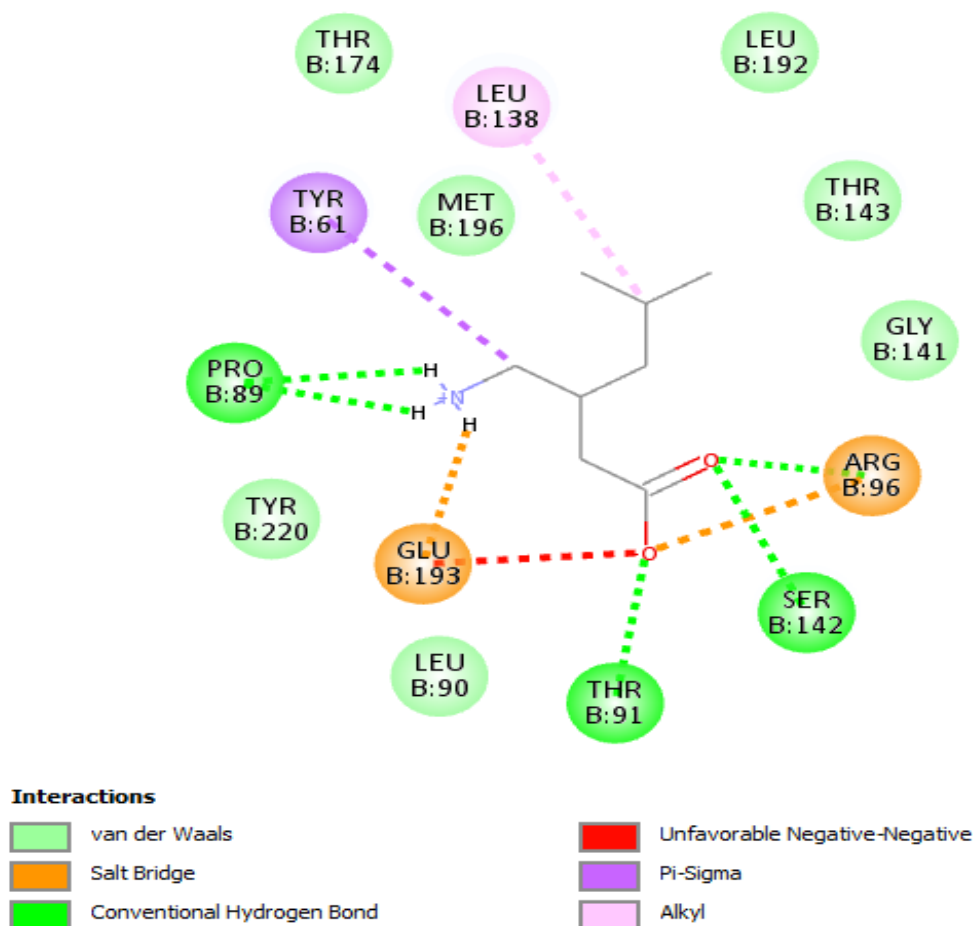


Figure 24 : la structure de prégabaline liée au récepteur glutamergique

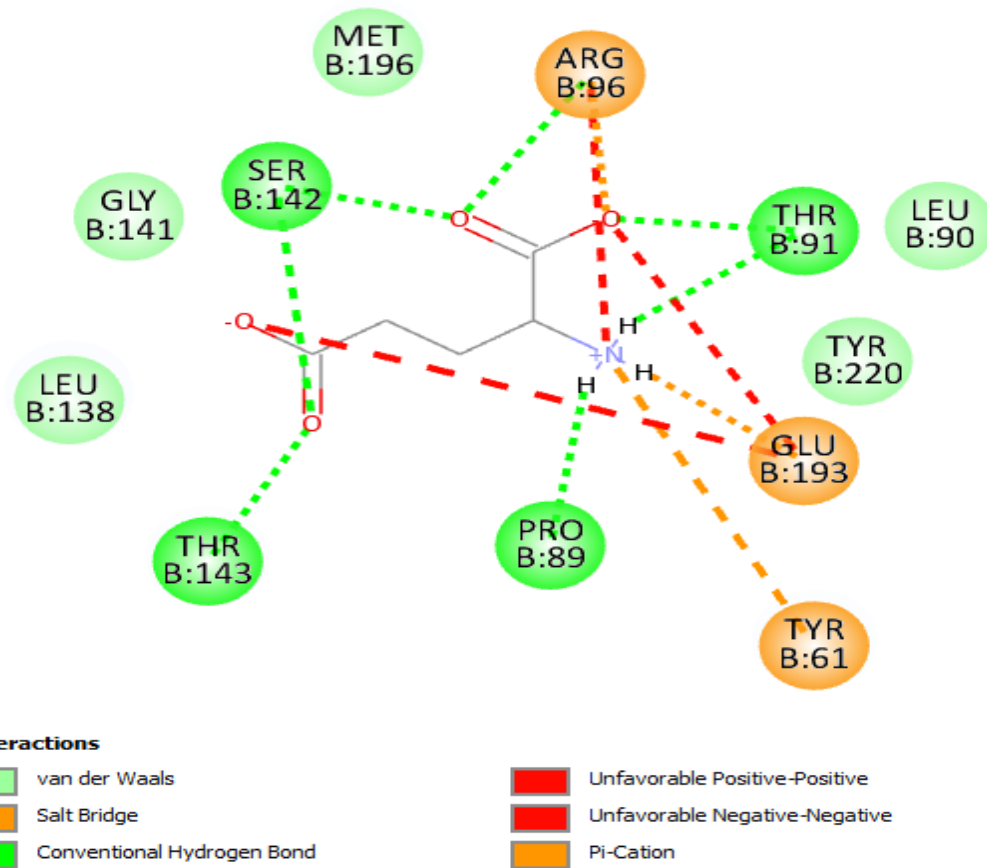


Figure 25 : la structure d'acide glutamique liée au récepteur

Les deux figures (24 et 25) montrent que les liaisons établis entre le récepteur glutamergique et les deux ligands glutamate et prégabaline sont presque les mêmes.

II.2.Discussion

La liaison entre le récepteur glutamergique et la prégabaline plus stable que la liaison entre le récepteur glutamergique et l'acide glutamique, avec une grande affinité ce qui suggère que cette dernière peut entraîner une sécrétion de glutamate qui peut être à l'origine de la dépendance.

Ce résultat se concorde avec celui de l'étude in vivo effectué par (Yucuf et al ,2019).

Il a travaillé sur des rats en suivant le protocole :

Expérience 1 :

Il répartit les rats au hasard en 5 groupes ;

Groupe 1 : groupe témoin, rats dans ce groupe ont été traité avec le véhicule pendant 8 jours.

Groupe 2 : groupe prég-30, les rats ont reçu une injection de pregabaline(30 ml/kg) et véhicule pendant 8 jours.

Groupe 3 : groupe preg-60, les rats ont reçu une injection de prégabaline (60 mg/kg et de véhicule pendant 8 jours.

Groupe 4 : groupe preg-90, les rats ont reçu une injection de prégabaline (90 mg/kg) et de véhicule pendant 8 jours.

Groupe 5 : groupe preg-120, les rats ont reçu une injection de prégabaline (120 mg/kg) et de véhicule pendant 8 jours.

Les rats ont ensuite été examinés pour déterminer leur préférence de place après terminer la formation de conditionnement.

Expérience 2 :

Il répartit les rats au hasard en 4 groupes ;

Groupe 1 : groupe C-C les rats dans ce groupe ont été traité avec un véhicule dans une cage à domicile comme prétraitement de 30 min et un véhicule pendant 8 jours.

Groupe 2 : CEF-C les rats ont reçu une injection de CEF (200 mg/kg) dans leur cage pendant 30 min de prétraitement puis véhicule pendant 8 jours .

Groupe 3 : les rats ont été traité avec un véhicule dans leur cage domestique comme prétraitement de 30 min puis avec le prégabaline (60 mg/kg) ainsi que véhicule pendant 8 jours .

Groupe 4 : groupe CEF-preg les rats ont reçu une injection de CEF(200 mg/ kg) dans une cage à domicile en tant que prétraitement de 30 min puis prégabaline (60 mg/kg) également comme véhicule pendant 8 jours .

Et comme résultats il suggère que la prégabaline agit sur récepteur glutamergique.

La prégabaline diminue la libération de glutamate et réduit l'activation de l'AMPA.

Dans un modèle de douleur dentaire, la libération de glutamate, induite par huile de moutarde, a été bloqué par l'administration systémique de prégabaline.

En outre, une autre étude a démontré que la libération de glutamate était réduite dans la médullaire corne dorsale par administration de prégabaline dans un modèle de rongeur (Yusuf et al, 2019).

Conclusion Générale

les effets de la pandémie augmentent les risques liés aux drogues, tandis que les jeunes sous-estiment les dangers du cannabis. Selon le Rapport mondial sur les drogues 2021, publié aujourd'hui par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC), environ 275 millions de personnes ont consommé des drogues dans le monde l'année dernière, tandis que plus de 36 millions de personnes souffrent de troubles liés à la consommation de drogues. Le rapport note en outre qu'au cours des 24 dernières années, la nocivité du cannabis a été multipliée par quatre dans certaines parties du monde, alors même que le pourcentage d'adolescents qui perçoivent cette drogue comme nocive a chuté de 40%, malgré les preuves que la consommation de cannabis est associée à une variété de méfaits, notamment sur la santé, en particulier chez les consommateurs réguliers à long terme. "Une perception plus faible des risques liés à la consommation de drogues a été liée à des taux plus élevés de consommation de drogues, et les conclusions du Rapport mondial sur les drogues 2021 de l'ONUDC soulignent la nécessité de combler le fossé entre la perception et la réalité afin d'éduquer les jeunes et de préserver la santé publique", a déclaré la directrice exécutive de l'ONUDC, Ghada Waly." L'usage détourné de prégabaline est documenté en Europe

depuis 2009, principalement dans des pays nordiques. La prégabaline a en effet des propriétés euphorisantes, relaxantes et désinhibantes, en particulier lorsqu'elle est consommée à dose élevée et/ou en association avec d'autres dépresseurs (opiacés, alcool, benzodiazépines...) dont elle potentialise les effets. Certains usager-es rapportent également une sensation de toute puissance. Un usage excessif peut entraîner une dépendance physique ainsi que divers effets indésirables (prise de poids, œdème périphérique, vertiges, somnolence, ataxie, tremblements, fatigue, céphalées, douleur.

Devant les nombreux cas de mésusages avec falsification des prescriptions comme le montre l'enquête OSIAP 2019, les autorités ont décidé de passer la prégabaline au régime partiel des stupéfiants à partir du 24 mai 2021.

A partir de cette date, il faudra une ordonnance sécurisée (difficile à falsifier, hors vol d'originaux), écrite en toutes lettres.

Une différence toutefois, l'ordonnance est renouvelable jusqu'à 6 mois contre le plus souvent 28 jours pour les autres substances de cette classe.

Le mécanisme d'action de la prégabaline au niveau du système nerveux central consiste en une puissante liaison à une protéine alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendants. Il en résulte une réduction de la libération des neurotransmetteurs

activateurs que sont le glutamate, la noradrénaline et la substance P. Elle s'apparente, par sa structure, à la fois au GABA, neurotransmetteur inhibiteur présent à l'état naturel, et à la L-leucine, acide aminé endogène. Toutefois, elle n'agit pas sur les récepteurs GABA-A et GABA-B, ni sur les récepteurs des benzodiazépines. Elle ne perturbe pas non plus la dégradation du GABA et n'agit pas directement sur le captage de ce neurotransmetteur dans les tissus cérébraux. La prégabaline et la L-leucine se lient avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta, protéine auxiliaire associée aux canaux calciques potentiel-dépendants. Enfin, l'étude des propriétés potentielles physiques, chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques nous fournit des informations positives sur les propriétés de prégabaline.

Comme perspectives d'avenir, des tests *in vitro* et/ou *in vivo* de l'activité biologique de prégabaline recommandés pour compléter les résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

Références Bibliographiques

Aatu K, Janne, O, (2002). Protein docking.

Académie Nationale de Médecine, (2020). Définition d'une drogue. Disponible sur <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?>

Activités de lutte contre la drogue et la toxicomanie, (2020). Bilan annuel.

Adel, A, Celada, P, Artigas, F, (2001). The role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of serotonin cell firing and release in the rat brain. *J. Neurochem.* 79, 172–182.

Afder -Association Française Dépendants En Rétablissement, (2017). Définition de la maladie de la dépendance | Association Française des Dépendants en Rétablissement.

Ahlquist, R.P, (1948). A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*

Allain, P, (2004). *Pharmacorama*. Les médicaments ; 3^{ème} édition [A available from : <http://www.phannacorama.com/Rubriques/Output/Catecholaminesa2.php>]

Amara, S.G, Pacholczyk, T. 1991. Sodium-dependent neurotransmitter reuptake systems. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1, 84–90.

American Psychiatric Association, (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association

American Psychiatric Association, (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. New-York, NY, US: American Psychiatric Press.

Amphoux, A, Vialou, V, Drescher, E, Brüß, M, Mannoury La Cour, C, Rochat, C., Millan, M.J., Giros, B., Bönisch, H., Gautron, S, (2006). Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. *Neuropharmacology* 50, 941–952.

Anne-Claire N, (2019), Pharmacologie du système noradrénergique.

Bacq, A, Balasse, L, Biala, G, Guiard, B, Gardier, A.M, Schinkel, A, Louis, F, Vialou, ., Martres, M.-P, Chevarin, C, Hamon, M, Giros, B, Gautron, S, (2011). Organic cation transporter 2 controls brain norepinephrine and serotonin clearance and antidepressant response. *Mol. Psychiatry.*

Ben amar, M, (2007). Les psychotropes criminogènes. (vol.40).

Berridge, KC, Robinson, TE, (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*; 28: 309–369.

BOUTILLIER, J, (2017). TOXICOMANIE, DROGUE, DEPENDANCE CANNABIS, HEROÏNE, COCAÏNE, ECSTASY, 1996. <HTTP://WWW.DEPENDANCES.NET/TOXICOMANIE.HTM>.

Bowery, NG, Bettler, B, Froestl W, Gallagher, JP, Marshall, F, Raiteri, M, Bonner, TI, Enna, SJ, (2002). International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid (B) receptors: structure and function. *Pharmacol Rev* 54: 247-264

- Bylund, D.B, Blaxall, H.S, Iversen, L.J, Caron, M.G, Lefkowitz, R.J, Lomasney, J.W, (1992).** Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes with subtypes identified by molecular cloning. *Mol. Pharmacol.* 42, 1–5
- CARLSSON, A, (1959).** THE OCCURRENCE, DISTRIBUTION AND PHYSIOLOGICAL ROLE OF CATECHOLAMINES IN THE NERVOUS SYSTEM. *PHARMACOL REV* 1959; 11: 490–493
- Caron, M.G, M. Beaulieu, V. Raymond, B. Gagne, J. Drouin, R.J. Lefkowitz, and F. Labrie, (1978)** .*Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. Correlation of (3H) dihydroergocryptine binding with the dopaminergic control of prolactin Release.* *The Journal of biological chemistry*, 253(7): p. 2244-53.
- Cerrito, F, Raiteri, M, (1979).** Serotonin release is modulated by presynaptic autoreceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 57, 427–430.
- Chavagnat j-j, Levy-chavagnatd,(2015).** Conduites d'alcoolisation. *Actual Pharm.*54(543):16-21.
- Colette, B, Louise, N, (1998).**pour une meilleure compréhension de la toxicomanie
- Connors, M.F.B, (1997).** *Neurosciences : à la découverte du cerveau*, éd.
- Conti ,F, Minelli ,A, Melone, M, (2004)** .GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Res Brain Res Rev* 45: 196-212.
- Costentin J, (199).** Dopamine, amine du plaisir.*In L'anhédonie.* Ed. M.-L. Bourgeois. Masson ed, 97-116.
- Clark, C.T, Weissbach, H, Udenfriend, S, (1954).** 5-Hydroxytryptophan Decarboxylase: Preparation and Properties. *J. Biol. Chem.* 210, 139–148.
- Dahlström A, Fuxe K, (1964).** Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* ; 20: 398–399.
- Day, H.E, Campeau, S, Watson, S.J, Jr, Akil, H, (1997).** Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J. Chem. Neuroanat.* 13, 115–139
- Danbolt, NC, (2001).** Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 65: 1-105
- Derkach, V, Surprenant, A, North, R.A, (1989).** 5-HT3 receptors are membrane ion channels. *Nature* 339, 706–709.
- Di Chiara, G. and A. Imperato, (1988).** Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* .85(14): p. 5274-8
- Docherty, J.R, (1998).** Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 361, 1–15.
- Epelbaum, J, (1995).** *europeptides et neuromédiateurs*, 2e edn. Sandoz ; Les d. INSERM, Rueil-Malmaison (14 Bd Richelieu 92500) ; Paris
- Eriksen, J, T.N. Jorgensen, and U. Gether, (2010).** *Regulation of dopamine transporter function by protein-protein interactions: new discoveries and methodological challenges.* *Journal of neurochemistry*, 113(1): p. 27-41.

- Escots, S, Suderie, G, (2010).** Usages problématiques de cocaïne/crack quelles interventions pour quelles demandes ?, OFDT, Evaluation des politiques publiques.
- Ewing t. J, Makino, S, Skillman, A. G, Kuntz i, D, (2001).** DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases., *J. Comput. Aided. Mol. Des*, 15 : 411-428
- Garau L, Govoni S, Stefanini E, Trabucchi M, Spano PF, (1978).** Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. *Life Sci* ; 23: 1745–1750.
- Gardner, D.G, (2007).** *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 8th ed. N.Y.L.M.-H Medical .
- Glowinski, J, Axelrod, J, (1965).** EFFECT OF DRUGS ON THE UPTAKE, RELEASE, AND METABOLISM OF H3-NOREPINEPHRINE IN THE RAT BRAIN. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149, 43–49.
- Glowinski, J, Baldessarini, R.J, (1966).** Metabolism of Norepinephrine in the Central Nervous System. *Pharmacol Rev* 18, 1201–1238.
- HAMON M, (1983).** Les systèmes sérotoninergiques centraux. *Sem. Psychiatr. Biologique, Hùpital St Anne*, 107 -125
- Hamon, m. Gozlan, h, (1993).** Les récepteurs centraux de la sérotonine. N ° 1 vol. 9.
- Hashem ,O,a, E, Altowairqi , N,Alzahrani , R, Alzahrani , Fahad, S. Alshehri ,Atiah, H. Almalki , Walaa ,F. Alsanie , A, Gaber , T, Alkhalifa , A, Almalki ,Zahoor, A. Shah, h,Yusuf, S, Althobaiti,(2020).** Sex differences in pregabalin-seeking like behavior in a conditioned place preference paradigm.
- Hamblin, M.W, Guthrie, C.R, Kohen, R, Heidmann, D.E, (1998).** Gs protein-coupled serotonin receptors: receptor isoforms and functional differences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 861, 31–37.
- <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>**
- <https://www.dianova.org/fr/nouvelles/rapport-mondial-sur-les-drogues-2020/>** (accessed May 7, 2021).
- Hyman, SE, Malenka ,RC and Nestler ,EJ, (2006).** neural mechanisms of addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annu Rev Neurosci* 29:565-598
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), (2012).**médicaments psychotropes : consommation et pharmacodépendances. Paris: expertise collective .p.586.
- Jaber, M., S.W. Robinson, C. Missale, and M.G. Caron, (1996).** *Dopamine receptors and brainfunction*. *Neuropharmacology*. 35(11): p. 1503-19.
- Jakab, R.L, Goldman-Rakic, P.S, (1998).** 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: Possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell_apical_dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S a* 95, 735–740
- Jean-Pol Tassin, (2021).** Le circuit de la récompense.
- JEAN -POL, TASSIN, (2008).** PROPOSITION D'UN MODÈLE NEUROBIOLOGIQUE DE L'ADDICTION, (VOL. 14) PAGES (11 A 28).

Jensen AA, Pedersen UB, Din N, Andersen PH, (1996). The dopamine D1 receptor family: structural and functional aspects. *Biochem Soc Trans*; 24: 163–169.

Jones, G, Willett, P, Glen ,R. C, Leach, A. R, Taylor, R,(1997). Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking., *J. Mol. Biol.*, 267 : 727-48.

J. Scuvée-Moreau,(2013). NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION

Klein, MO, Battagello, DS, Cardoso, AR, Hauser DN, Bittencourt, JC, Correa, RG, (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* ; 39: 31–59.

Landry, J-P, Giese, Y, (2009). *Pharmacologie: Des cibles vers l'indication thérapeutique* .

Laboudi,f, Ghizlaine, S, Ouanass, A,(2019). L'information psychiatrique, La dépendance à la prégabaline: à propos d'un cas, 95 (7), 535-538

Les médicaments des troubles bipolaires, (2021). Sur VIDAL (consulté le 21 août 2021)

M.A. SCHUCKIT, V. HESSELBROCK, J. TIPP, R. ANTHENELU, K. BUCHOLZ, S,(1994). RADZIMMINSKI, A COMPARISON OF DSM-III-R, DSM-IV AND ICD-10 SUBSTANCE USE DISORDERS DIAGNOSES IN1922 MEN AND WOMEN SUBJECTS IN THE COGA STUDY , 89, 1629-1638

Marie N, Noble F, (2012). Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. *La Presse Médicale* ; 41(12, Part 1):1259-70.

Marieb E-N, (2005). Anatomies et physiologie humaines. Pearson Education.

Manuel de Sevrage, (2018). Sevrage, Sevrage lent, Stabilisation, Substitution, Tolérance.

McClure, S.M., G.S. Berns, and P.R. Montague, (2003).*Temporal prediction errors in a Passive learning task activate human striatum.* *Neuron* . 38(2): p. 339-46.

McIsaac, W.M, Page, I.H, (1959). The Metabolism of Serotonin (5-Hydroxytryptamine). *J. Biol. Chem.* 234, 858–864.

Mengarduque,R . (2015).la substitution de l'Héroïne par la morphine. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de bordeaux.

Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. 2, (2014). - Classification des psychotropes. In: Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J, editors. *Prescrire Psychotr.* Deux. Édition, Paris: Elsevier Masson, p. 7-12.
<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74176-0.00002-7>.

Missale, C, S.R. Nash, S.W. Robinson, M. Jaber, and M.G. Caron, (1998).*Dopamine Receptors: from structure to function.* *Physiological reviews.* 78(1): P.189-225.

Morel, A. (2015). Les drogues : définition et classification. *Aide-Mémoire En Addictologie*, 21–29

Morris, G. M, Goodsell, D. S, Halliday, R. S. et al, (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function., *J. Comput. Chem.* 19 : 1639-1662

Nestler, E.J, (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(2): p. 119-28.

- Nestler, EJ, (2005)** .is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8(11):1445-1449.
- Ni, W., Watts, S.W, (2006)**. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 33, 575–583.
- Nguyen C, Mondoloni S, Le Borgne T, Centeno I, Come M, Jehl J, Solié C, Reynolds LM, Durand-de Cuttoli R, Tolu S, Valverde S, Didienne S, Hanneke B, Fiancette JF, Pons S, Maskos U, Deroche-Gamonet V, Dalkara D, Hardelin JP, Mourot A, Marti F & Faure P,(2021)**.
, La face cachée de la nicotine.
- OADES, RD, (1987)**. ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY (ADDH): THE CONTRIBUTION OF CATECHOLAMINERGIC ACTIVITY. *PROG Neurobiologie* ; 29: 365–391.
- Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K, (1998)**. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 54: 581-618.
- Pacholczyk, T. Blakely, R.D. Amara, S.G, (1991)**. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 350, 350–354.
- PapeT, N, Senon ,J-L, (2017)**. CONDUITES ADDICTIVES: TOXICOMANIES AUX OPIACES ET AUX PSYCHOTROPES, UNIVERSITE DE POITIERS, 164 PAGES.
- Papay, R, Gaivin, R, McCune, D.F, Rorabaugh, B.R, Macklin, W.B, McGrath, J.C, Perez, D.M, (2004)**. Mouse alpha1B-adrenergic receptor is expressed in neurons and NG2 oligodendrocytes. *J. Comp. Neurol.* 478, 1–10.
- Papay, R, Gaivin, R, Jha, A, McCune, D.F, McGrath, J.C, Rodrigo, M.C., Simpson, P.C., Doze, V.A., Perez, D.M, (2006)**. Localization of the mouse alpha1A-adrenergic receptor (AR) in the brain: alpha1AAR is expressed in neurons, GABAergic interneurons, and NG2 oligodendrocyte progenitors. *J. Comp. Neurol.* 497, 209–222.
- Peijun, Ch, (2019)**. « Optimized Treatment Strategy for Depressive Disorder », dans *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*, Springer, coll. « Advances in Experimental Medicine and Biology », p. 201–217
- Pinzi, L. Rastelli, G. International journal of molecular sciences, (2019)**. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery, *20(18)*.
- Pr. B. Ridouh , Pr. M.S. Laidli , Dr A. Ait Mohand , (2003)**.Toxicomanie et praique en Algérie.
- Rapport mondial sur les drogues, (2020)**. Dianova
- Rarey, M, Kramer, B, Lengauer, T, Klebe, G, (1996)**. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm., *J Mol Biol* , 261 : 470-489.]
- Ravall, k. Ganatra,T, (2022)**. Basics, types and applications of molecular docking: A review. *7(1):12 16*
- Reynaud M. 1, (2016)**. Comprendre les addictions : l'état de l'art. Vol. 2e éd. Lavoisier.
- Rizo, J, Sudhof, TC, (2002)**. Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nat Rev Neurosci* 3: 641-653.
- Schlagenhauf, F., M. Dinges, A Beck, T. Wustenberg, E. Friedel, T. Dembler,**

- R. Sarkar, I Wrase, J. Gallinat, G. Juckel, and A. Heinz, (2010).** *Switching schizophrenia Patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory Dependent functional activation.* Schizophrenia research, 118(1-3): P.189-200.
- Shigeri, Y, Seal, RP, Shimamoto, K, (2004).** Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. Brain Res Brain Res Rev 45: 250-265.
- Stone, JM, Morrison, PD & Pilowsky, LS, (2007).** Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol (Oxford)* **21**, 440–452.
- Taylor, C.P, (2005).** Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline.
- Torres, G.E, Gainetdinov, R.R, Caron, M.G, (2003).** Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nat. Rev. Neurosci. 4, 13–25.
- Tyce, G.M, (1990).** Origin and metabolism of serotonin. J. Cardiovasc. Pharmacol. 16 Suppl 3, S1–7.
- Van der Kooy, D, D.V. Coscina, and T. Hattori, (1981).** *Is there a non-dopaminergic nigrostriatal pathway?* Neuroscience, 6(3): p. 345-57.
- Verge, D, Daval, G, Patey, A, Gozlan, H, el Mestikawy, S, Hamon, M, (1985).** Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminals are of the 5-HT1A subtype. Eur. J. Pharmacol. 113, 463–464.
- Verge, D, Daval, G, Marcinkiewicz, M, Patey, A, Mestikawy, S.E, Gozlan, H., Hamon, M, (1986).** Quantitative Autoradiography of Multiple 5-HT1 Receptor Subtypes in the Brain of Control or 5, 7-Dihydroxytryptamine-Treated Rats. J. Neurosci. 6, 3474–3482.
- Waeber, C, Sebben, M, Nieoullon, A, Bockaert, J, Dumuis, A, (1994).** Regional distribution and ontogeny of 5-HT4 binding sites in rodent brain. Neuropharmacology 33, 527–541.
- Willins, D.L, Deutch, A.Y, Roth, B.L, (1997).** Serotonin 5-HT2A receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. Synapse 27, 79–82.
- Wise, RA, Bozarth, MA, (1987).** A PSYCHOMOTOR STIMULANT THEORY of addiction. Psychol Rev; 94: 469–492.
- Yusuf, S, Atiah Almalki, Hashem Alsaab, Walaa Alsanie, Ahmed Gaber, Qasim Alhadidi, Ana Maria Gregio Hardy, Abdulrahman Nasr, Omar Alzahrani, Creed M. Stary & Zahoor A. Shah (2019).** pregabalin : Pontial for Addiction and a Possible Glutamergic Mechanism.
- Y, Althobaiti. A, Almalki. H, Alsaab Ahmed Gaber, W, Alsanie. Q, Alhadidi. A, Gregio Hardy. A, nasr. o, Alzahrani, Creed M. Stary & Zahoor A, (2019).** Shah. pregabalin: potential for Addiction and a possible Glutamatergic Mechanism.
- Youdim, M.B., D. Edmondson, and K.F. Tipton, (2006).** *The therapeutic potential of Monoamine oxidase inhibitors.* Nature reviews. Neuroscience, 7(4): P.295-309.
- World Health Organization, (1991).** International Classification of Disease (ICD-10), World Health Organization, Geneva.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Rihane Amani
Rekhoum Cheima Rebiha
Zouaoui Houda

EVALUATION TOXICOLOGIQUE DES APPROCHES IN SILISO

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en TOXICOLOGIE

Résumé

Introduction : l'addiction est une affection cérébrale chronique récidivante , caractérisé par la recherche et l'usage compulsive de drogue malgré la connaissance de ses conséquences nocives .

L'objectif de ce travail est d'étudier un des mécanismes possibles de la prégabaline en utilisant le docking moléculaire.

Matériel et méthode : pour la réalisation de ce travail nous avons utilisé le logiciel autodock et le docking moléculaire .

Résultats et discussion : La liaison entre le récepteur glutamergique et la prégabaline est stable avec une grande affinité dépassant celle de ligand naturelle (l'acide glutamique)

Conclusion : cet étude a pu expliquer un des mécanismes de dépendance de la prégabaline mais elle doit être complété par des études in vitro et in vivo .

Mots-clés : prégabaline,dépendance ;,dockingmoléculaire, glutamate , récepteur glutamergique

Laboratoires de recherche : Laboratoire d'université Salah Boubnider

Encadreur : TEHAMI SOUMIA (docteur – Université Salah boubnider , Constantine 3).

Examineur 1 : DR BELMAHI (professeur - Université Salah boubnider , Constantine 3).

Examineur 2 : DR DALICHAOUCH (professeur - Université salah boubnideri, Constantine