



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale. 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 : Immunologie - Oncologie

Intitulé :

**Etude des effets anti addiction, anxiolytique et
hépatoprotecteur d'un nouvel analogue du
baclofène chez les rattes de la souche *Wistar*.**

Présenté et soutenu par : KHELIFA Abderrezak

Le : 19/09/2018

BOUMAZA Abdelmoula

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : HADDAD Souad (MAA- UFM Constantine1).

Rapporteuse : ELOUAR Ibtissem (MCA- UFM Constantine1).

Examinatrice : BENLATRECHE Moufida (MAA- UFM Constantine1).

***Année universitaire
2017- 2018***

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

La construction de ce mémoire n'aurait été possible sans l'intervention de certaines personnes. Qu'elles trouvent ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour leurs précieux conseils.

*Après avoir remercié **ALLAH** le tout puissant En préambule à ce mémoire, j'exprime mes profonds remerciements tout d'abord, à ma directrice de mémoire, Mlle le Docteur **ELOUARI** pour l'aide compétente qu'elle m'a apporté, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.*

Je veux vraiment vous remercier car j'ai eu beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de thèse.

*J'exprime mes remerciements également aux membres de jury chapotés par **Dr. HADDAD S** et **Dr. BENLATRECHE M** qui nous font l'honneur de faire partie du jury.*

*J'adresse de vifs remerciements à Monsieur **BAHRI**, gérant de l'animalerie, de m'avoir accueillie et intégré au sein de son équipe. Merci pour son apprentissage et sa collaboration.*

*Merci également aux **responsables** des labos d'immuno et de biochimie pour leurs aides et collaboration.*

*Je remercie très chaleureusement M. **MOKHTARI Med Badreddine** pour son amitié, et l'aide précieuse qu'il m'a apporté tout au long de ce travail.*

*Je remercie ma collègue **ZEGHINA I** qui a été tout le temps présente avec moi on dirait on est un binôme.*

*Un grand merci à mon binôme **BOUMAZA Abdelmoula** et ma collègue **FOUGHALIA A** pour leurs aides.*

*Mes vifs remerciements vont aussi **Mme KLIBET** et ses étudiantes **Amína, Zaineb, Narimen** et **Roumaïssa. Mr MESBAH** et tout le groupe de l'animalerie.*

*Je tiens enfin à remercier tout particulièrement **ma famille** qui m'a accordé la liberté d'action et la patience nécessaires pour réaliser ce travail ainsi que **toutes les personnes** qui m'ont soutenu.*

KHELIFA Abderrezak

Dédicace

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

A mes chères sœurs, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes adorables neveux et nièces.

A toute personne proche de mon cœur.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

Merci d'être toujours là pour moi.

KHELIFA Abderrezak

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

1. Introduction	1
2. Partie bibliographique	3
Chapitre 1: l'inflammation	3
1. Définition de l'inflammation	3
2. Les types de l'inflammation	3
2.1. Inflammation aiguë	3
2.2. Inflammation chronique	4
Chapitre 2: toxicité de l'éthanol	6
1. Métabolisme de l'éthanol	6
2. Toxicité de l'éthanol	7
Chapitre 3: Maladies alcooliques du foie	9
1. Alcool et inflammation	9
2. Maladies alcooliques du foie	10
2.1. La stéatose hépatique	10
2.1.1. Mécanisme de la stéatose hépatique	11
2.2. L'hépatite alcoolique	13
2.2.1. Mécanisme de l'hépatite alcoolique	13
2.3. La fibrose	15
2.3.1. Mécanisme de la fibrose	15

2.4. Cirrhose alcoolique	17
2.5. Cancer du foie	17
3. Partie expérimentale	20
3.1. Matériels et méthodes	20
3.1.1. Matériel biologique	20
3.2. Effet du baclofène et son analogue sur la dépendance alcoolique	20
3.2.1 Développement du modèle alcoolique	20
3.2.2. Traitement d'un modèle alcoolique	21
3.2.2.1. Le baclofène	21
3.2.2.2. L'analogue du baclofène	22
3.2.2.3. Traitement	22
3.3. Effet du baclofène et son analogue sur le comportement des rattes	23
3.3.1. Test de champ ouvert (open Field)	23
3.3.2. Test light/dark box	24
3.4. Effet du baclofène et son analogue sur les lésions hépatiques	25
3.4.1. Dosage du gamma-glutamyltransférase (γ -GT)	25
3.4.2. Dosage de l'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase (TGP ou ALT)	26
3.4.3. Dosage de l'activité enzymatique de l'aspartate-aminotransférase TGO ou AST	27
3.5. Analyse statistique	28

4. Résultats	29
5. Discussion	38
6. Conclusion et perspectives	43
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

4-HNE	4-Hydroxynonenal.
ADH	Alcool déshydrogénase.
ADN	Acide désoxy ribonucléique.
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase.
ALT	Alanine-aminotransférase.
AST	Aspartate-aminotransférase.
CD-14	Classe de différenciation 14.
CEF	Cellules étoilées du foie.
CYP2E1	Cytochrome p450 2E1.
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinases 1/2.
F 0-1-2-3-4	Phase 0-1-2-3-4.
GABA	Acide gamma amino butyrique.
GR	Globules rouges.
GSH	Glutathion mitochondrial.
IL-10	Interleukine 10.
IL-6	Interleukine 6.
IP	Intra péritonéale.
LDH	Lactate-déshydrogénase.
LPS	Lipo poly saccharide.
MAF	Maladie alcoolique du foie.
MDA	Malon aldéhyde.
MDH	Malate-déshydrogénase.
MEOS	Système microsomal de l'éthanol.
NAD	Nicotinamide adénine di nucléotide oxydé.
NADH	Nicotinamide adénine di nucléotide réduit.
NKT	Natural killer T.
PH	Potentiel hydrogène.
PPARα	Peroxisome proliferator-activated receptor α .
SNV	Sciences de la nature et de la vie.
SPSS	Satatistical package for the social sciences.
SREBP-1	Stérol regulatoryelement-binding protein de type 1.

STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3.
TGO	Transaminase glutamo oxaloacétique.
TGP	Transaminase glutamo pyruvique.
TIMP-1 /TIMP-2	Inhibiteurs tissulaires de métallo protéases1/2.
TLR-4	Toll- like receptor-4.
TNF-α	Tumor necrosis factor α .
VLDL	Very low density lipoproteins.
γ-GT	Gamma-glutamyltransférase.

Liste des figures

Figure 1	Les différentes étapes de la réaction inflammatoire.	4
Figure 2	Les composants de la réponse inflammatoire.	5
Figure 3	Métabolisme hépatique de l'éthanol.	7
Figure 4	Rôle des produits du métabolisme de l'éthanol dans le développement de la réponse inflammatoire.	8
Figure 5	Immunité du foie et inflammation.	9
Figure 6	Le mécanisme de la stéatose hépatique.	11
Figure 7	Mécanisme général du stress oxydatif induit par divers facteurs sur la maladie du foie.	18
Figure 8	Evolution de la maladie alcoolique du foie et les différents aspects histologiques.	19
Figure 9	Molécule du baclofène.	21
Figure 10	Image photographiée qui présente la forme commercialisée du baclofène.	22
Figure 11	Image photographiée qui présente le dispositif du test de comportement (Open Field).	24
Figure 12	Image photographiée qui illustre le dispositif du test d'obscurité.	25
Figure 13	Taux d'alcool consommé par les rattes exprimé en g/kg.	29
Figure 14	Variation de la consommation d'alcool (exprimée en g/kg) après traitement par le baclofène et son analogue.	30
Figure 15	L'effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone centrale au cours du test de champ ouvert (Open Field).	31

Figure 16	L'effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone périphérique au cours du test de champ ouvert (Open Field).	32
Figure 17	L'effet du baclofène et son analogue sur le temps du premier épisode (min) passé dans la lumière et l'obscurité au cours du test light dark box.	33
Figure 18	L'effet du baclofène et son analogue sur le temps total (min) passé dans la lumière et l'obscurité au cours du test light dark box.	33
Figure 19	Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme TGO (n≥3).	34
Figure 20	Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme TGP (n≥3).	35
Figure 21	Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme gamma GT (n≥3).	36

Introduction

1. Introduction

L'alcoolisme est défini par une dépendance définitive et incurable aux boissons alcoolisées, caractérisé par une perte du contrôle de la consommation et un besoin obsédant d'alcool (Brissette, 2009 ; Menercier et al., 2017).

La consommation abusive d'alcool est responsable du décès de 3,3 millions de personnes par an dans le monde. En Algérie, l'alcool est derrière 0,9% du total des décès selon le rapport de l'OMS (2014). Cette situation fait de la lutte contre l'alcoolisme un enjeu de santé publique majeur.

L'alcool agit sur les différentes parties du corps. Il influence la perception, l'attention et la capacité de réaction. Il produit également des effets sur les émotions et le comportement, ainsi que sur les fonctions physiologiques élémentaires telles que la régulation de la température du corps et la respiration (Wang, 2010 ; Naassila, 2017).

La consommation chronique d'alcool peut occasionner des atteintes organiques importantes. Les plus graves touchent le foie (Cassard et al., 2017).

Chez les buveurs excessifs de l'alcool, quatre types de lésions tissulaires hépatiques peuvent être observés : stéatose, fibrose, hépatite alcoolique et la cirrhose. Ces lésions peuvent être observées isolément ou conjointement (Stickel et al., 2017).

En 2004, le médecin français Olivier Ameisen, cherchant désespérément à guérir son alcoolisme, teste le médicament « Baclofène » sur lui-même et constate qu'à fortes doses il supprime le besoin irréversible de boire (Ameisen, 2005). En 2008, il publie son livre témoignage « Le dernier verre » en fait ainsi connaître le médicament pour traiter l'alcoolisme au grand public, et toute forme d'addiction à une drogue (Ameisen, 2008).

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma amino-butyrique « GABA » agissant autant qu'agoniste du récepteur GABA_B, cette caractéristique lui confère des propriétés myorelaxantes (Labat et al., 2017).

Introduction

Du fait de l'augmentation de son usage à forte dose pour le traitement de l'alcoolisme, les effets indésirables de baclofène risquent d'être plus fréquents et le seuil de toxicité franchi (Vandroux et al., 2015), c'est celui-ci qui a poussé nos collaborateurs de l'université d'Abu bakr bel kaid Tlemcen à synthétiser un nouvel analogue de ce dernier afin de limiter ses effets indésirables et notamment sa toxicité.

Pour comprendre et traiter les addictions, on étudiera les effets biologiques du baclofène et son analogue vis-à-vis l'alcoolodépendance.

Pour ce faire, on a commencé tout d'abord par le développement d'un modèle alcoolique chez les rats, et puis on a testé l'effet des deux analogues sur la consommation d'alcool et le comportement des rats.

Par la suite, on a étudié l'effet de deux analogues sur les lésions hépatiques induites par l'alcool en mesurant l'activité enzymatique du gamma glutamyl-transpeptidase ou gamma glutamyl-tranférase (γ GT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Partie
bibliographique

2. Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : l'inflammation

1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est définie par la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. C'est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (Raiten et al., 2015 ; Singh et al., 2017).

L'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, d'anomalies mais aussi de la présence de régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (Baizabal-Aguirre et al., 2014).

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs pro ou anti-inflammatoires pouvant modifier ou entretenir la réponse inflammatoire quel que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène (Robinson, 2016) (figure1). Le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs (Alzolibani et Zedan, 2012). Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe cible et au terrain physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel (Sinclair, 2014 ; Barnig, 2016).

2. Les types de l'inflammation

2.1. Inflammation aiguë

C'est une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale. Elle est caractérisée par des phénomènes vasculo- exsudatifs intenses (Zhao et al., 2013 ; Meyer et al., 2017).

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Stewart, 2009 ; Du et al., 2015 ; Varela et al., 2017).

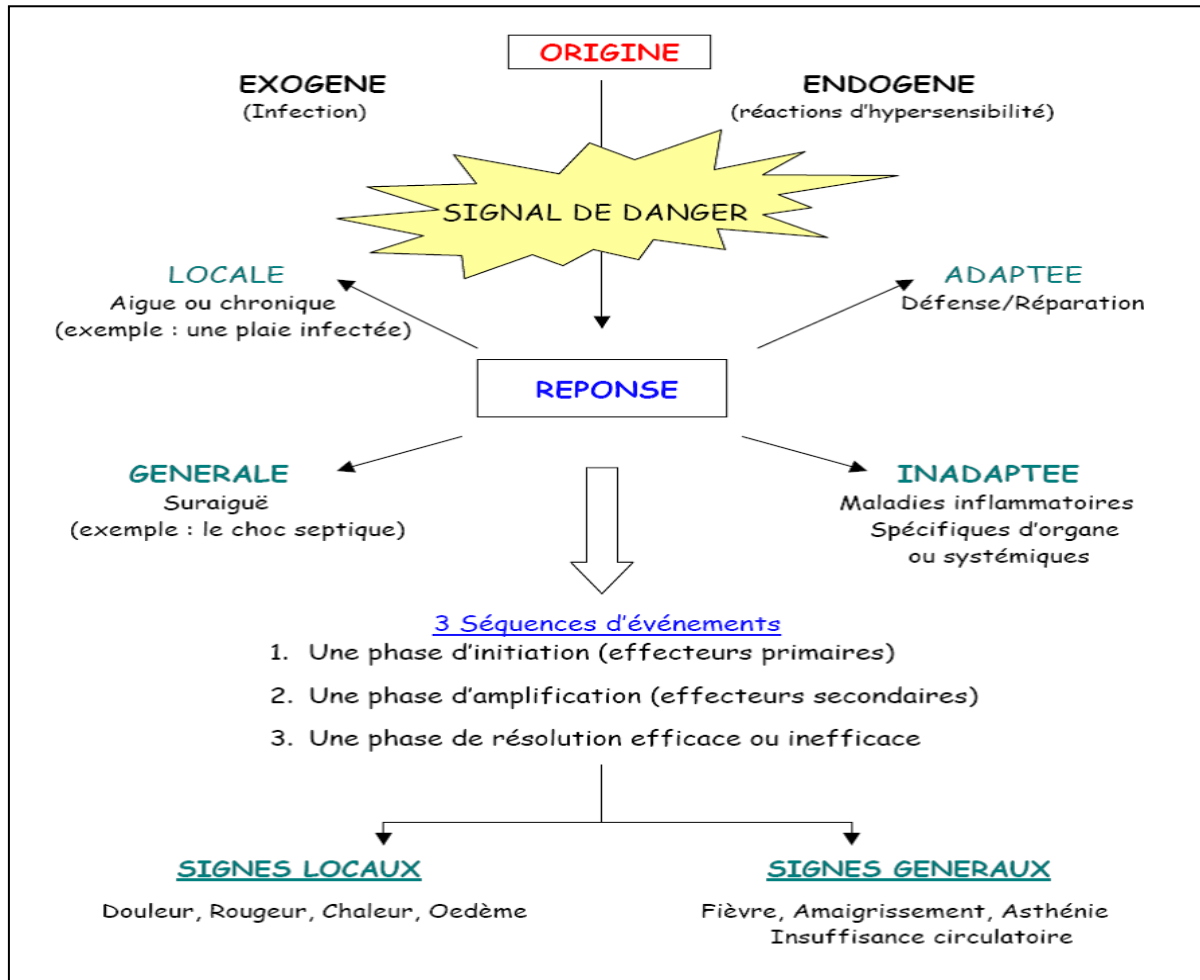


Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes de la réaction inflammatoire.

(Prin et al., 2009).

2.2. Inflammation chronique

Les inflammations chroniques n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années (Fernandes et al., 2015). On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

Synthèse bibliographique

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (déterSION incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (Smolen et al., 2009 ; Bishehsari et al., 2016).

- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car elle est souvent brève et asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'infections où les mécanismes dys-immunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par le virus de l'hépatite B ou C) (Pradalier et Cauvain, 2006 ; Coutier et al., 2017).

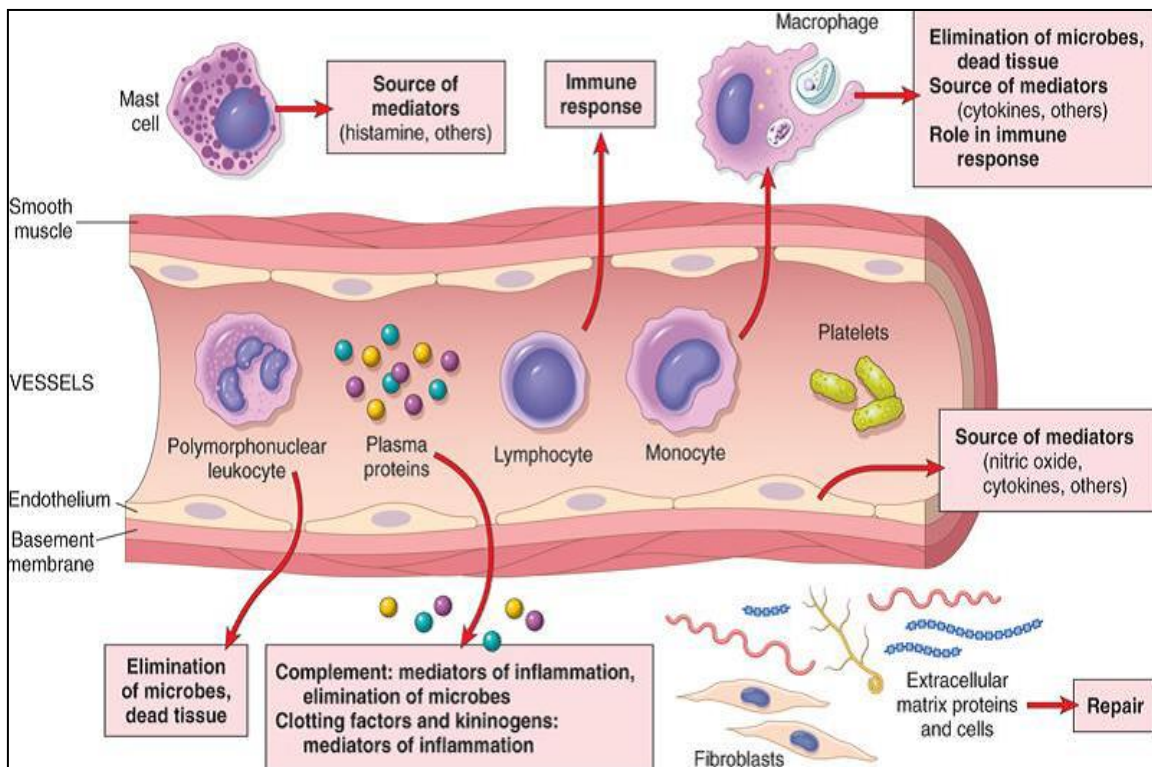


Figure 2 : les composants de la réponse inflammatoire.

(Abadjian, 2012).

Chapitre 2 : toxicité de l'éthanol

1. Métabolisme de l'éthanol

Le foie étant le principal organe responsable du métabolisme de l'éthanol, il est donc très sensible à la toxicité de cette molécule. Les cellules concernées sont essentiellement les hépatocytes, mais les cellules de Küpffer peuvent aussi participer à ce métabolisme (Ceni et al., 2014).

L'alcool est métabolisé en acétaldéhyde par 3 voies oxydatives principales :

La voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le cytosol, la voie du système microsomal de l'éthanol (MEOS) impliquant le cytochrome P4502E1 dans le réticulum endoplasmique et enfin une voie mineure, celle de la catalase dans le peroxyosome (Heindel, 2016).

La voie de l'ADH est responsable de la majeure partie du métabolisme, elle intervient lorsque les concentrations sanguines en éthanol sont faibles (0,2 à 2 mM). Pour de plus fortes concentrations (10 à 15 mM), le métabolisme s'effectue par la voie du MEOS. Il s'agit d'une voie inductible dans laquelle l'acétaldéhyde est pris en charge par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) mitochondriale pour former de l'acétate. Ce dernier passe dans la circulation générale pour être finalement dégradé en CO₂ dans les tissus (Lemoine et Serfaty, 2011).

L'oxydation par l'ADH et l'ALDH entraîne la réduction du nicotinamide adénine di nucléotide oxydé (NAD) en nicotinamide adénine di nucléotide réduit (NADH) (Wesolowski et al., 2016).

La production de l'acétaldéhyde forme des adduits avec les protéines et l'ADN. Ces adduits sont responsables des réactions inflammatoires et immunes. L'acétaldéhyde stimule la production de collagène par les cellules étoilées du foie. Il entraîne un dysfonctionnement mitochondrial, participe à l'induction du stress oxydant et inhibe l'activation des facteurs de transcription PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) et SREBP-1 (*stérol regulatoryelement-binding protein de type 1*) dont les gènes sous-contrôle interviennent dans la bêta oxydation des acides gras et la lipogenèse (Odile et al., 2014).

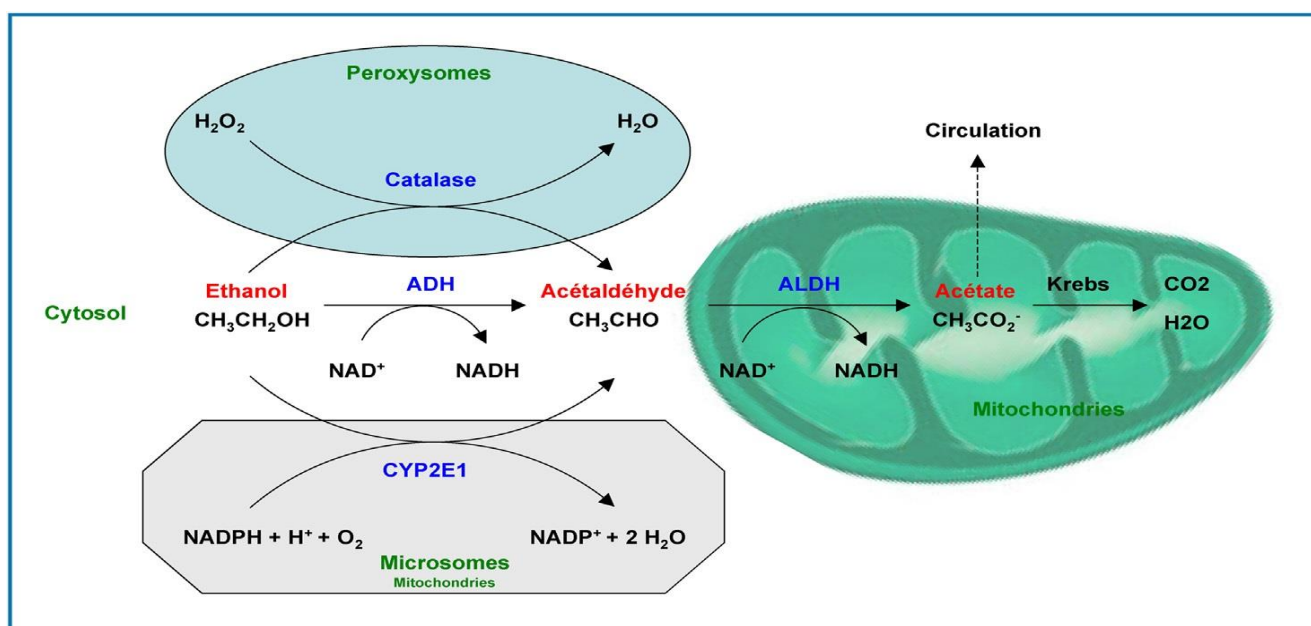


Figure 3 : Schéma représentant le métabolisme hépatique de l'éthanol.

(Teixeira, 2015).

2. Toxicité de l'éthanol

La consommation excessive d'alcool est un problème majeur de santé publique responsable d'une augmentation des risques de morbidité et de mortalité. Une enquête téléphonique réalisée par le Comité français d'éducation (année 2009) pour la santé a noté que 20 % (30 % des femmes et 15 % des hommes) d'un échantillon représentatif de la population française, âgée, de 18 à 77 ans étaient complètement abstinents et 80 % consommaient de l'alcool. Parmi les personnes sondées, 25 % consommaient de l'alcool de manière occasionnelle (moins de trois verres par mois), 25 % de manière régulière (au moins une fois par semaine), mais en quantité modérée, et 30 % plusieurs fois par semaine. Aux Etats-Unis, environ 9,6 millions de personnes sont des buveurs excessifs, données expliquant que la cirrhose soit la douzième cause de décès dans ce pays (Mathurin, 2009).

La surmortalité observée chez les consommateurs réguliers d'alcool est en rapport avec le développement de plus de 60 pathologies (González et al., 2014).

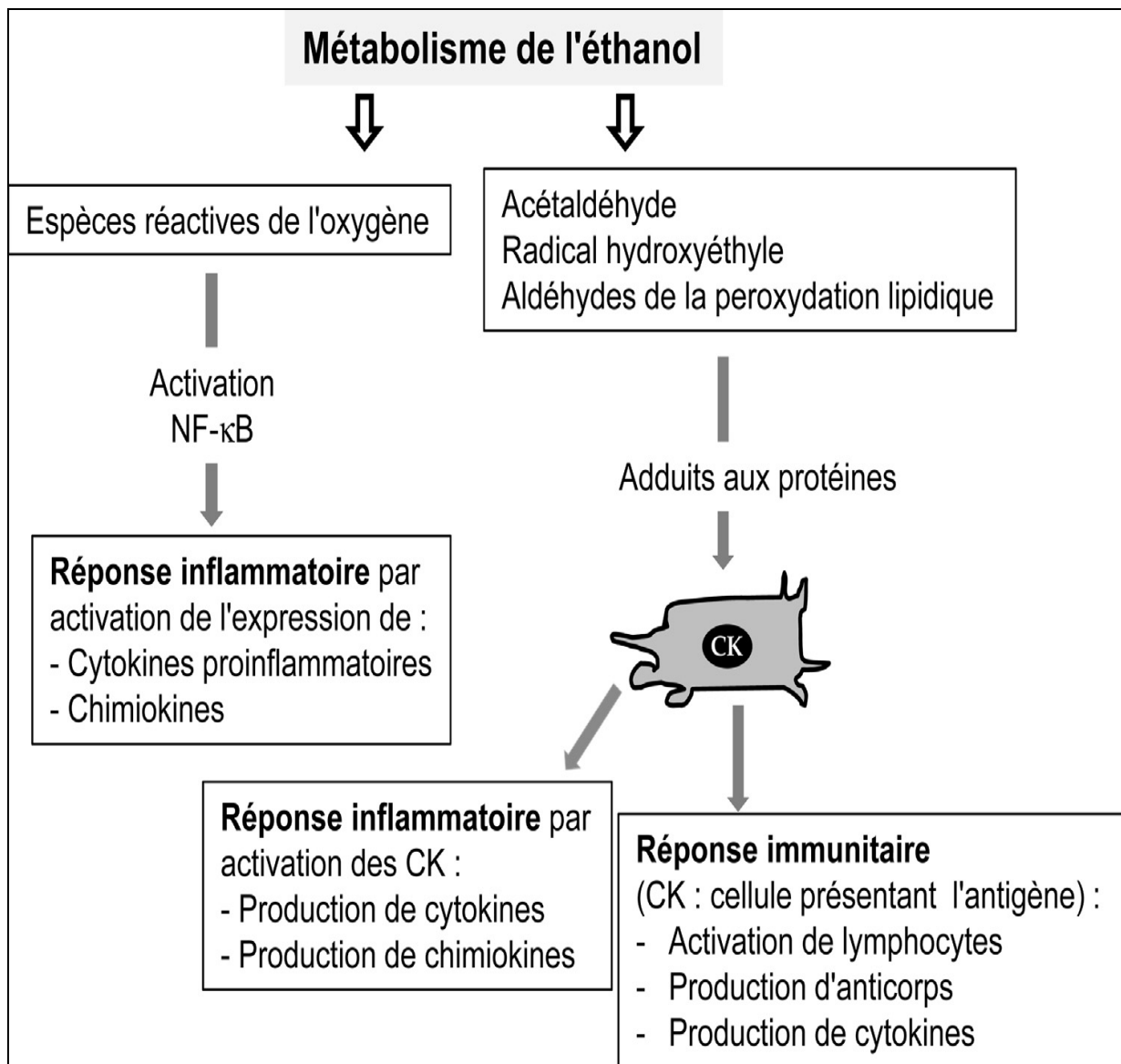


Figure 4 : Rôle des produits du métabolisme de l'éthanol dans le développement de la réponse inflammatoire. (Odile et al., 2014).

Chapitre 3 : Maladies alcooliques du foie

1. Alcool et inflammation

Le caractère très inflammatoire de l'hépatite alcoolique est majoritairement attribué à la libération de nombreuses cytokines (Sha et al., 2015 ; Teixeira-Clerc, 2015). Des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α dans les cellules de Kupffer. Un mécanisme reconnu d'activation des cellules de Kupffer conduisant à l'hépatite alcoolique est leur activation par les lipopolysaccharides, un composant des parois des bactéries Gram- présentes dans le tube digestif (Ballestri, 2016). Les lipopolysaccharides provoquent l'activation des cellules de Kupffer via deux types de récepteurs : le CD-14 et le TLR-4 (toll- like receptor-4), à l'origine de cascades de signalisation qui aboutissent à la production d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines en particulier TNF α (González et al., 2014 ; Sun, 2015).

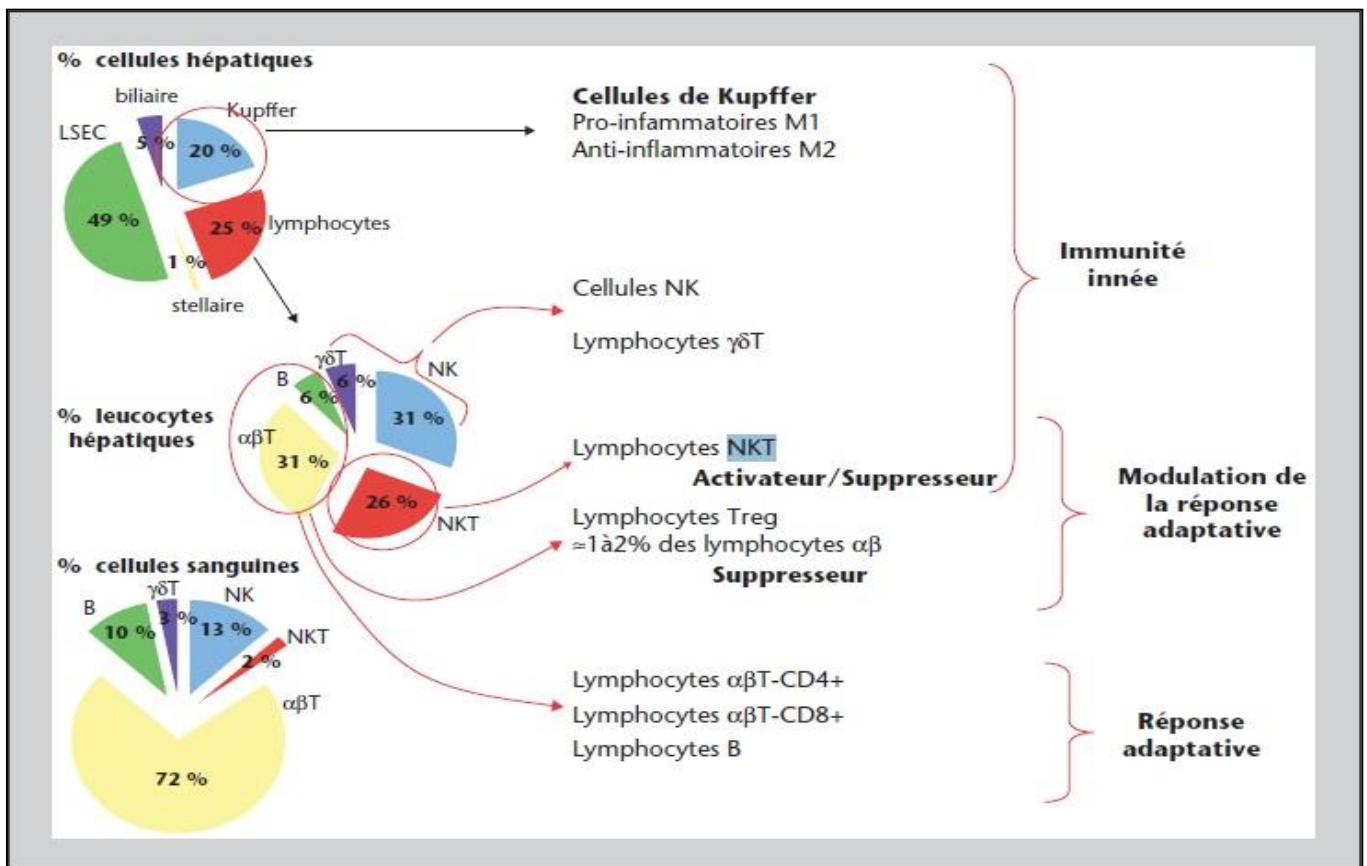


Figure 5 : Immunité du foie et inflammation. (Cassard-Doulier et Perlemuter, 2011).

2. Maladie alcoolique du foie

Chez les buveurs excessifs ayant une maladie alcoolique du foie, quatre types de lésions tissulaires hépatiques peuvent être observés :

- Stéatose.
- Fibrose.
- Hépatite alcoolique.
- Cirrhose.
- Cancer du foie.

Ces lésions peuvent être observées isolément ou conjointement (Lahmek et Nahon, 2009 ; Park et al., 2016 ; Cassard et al., 2017).

2.1. La stéatose hépatique

La stéatose hépatique a été longtemps considérée comme une entité bénigne. Il est maintenant établi que la présence d'une stéatose est un facteur prédictif indépendant de progression rapide de la fibrose, mais l'influence de l'importance de la stéatose sur la progression de la fibrose reste débattue. La survie à long terme des patients ayant une stéatose isolée est clairement diminuée par rapport à celle de contrôles abstinents. Après un suivi moyen approximativement de dix ans, les patients ayant une stéatose alcoolique décédaient plus fréquemment que ceux ayant une stéatose non alcoolique (74 % vs 25 %) et développaient plus de cirrhose (21 % vs 1 %). Vingt-cinq pour cent des décès observés chez les buveurs excessifs étaient liés à une cirrhose et 75 % attribués aux autres pathologies liées à la consommation d'alcool (Martagon et al., 2015 ; Sugimoto et Takei, 2016).

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes. Elle se traduit le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatosé contient plus de 5% de lipides (Mellor et al., 2015).

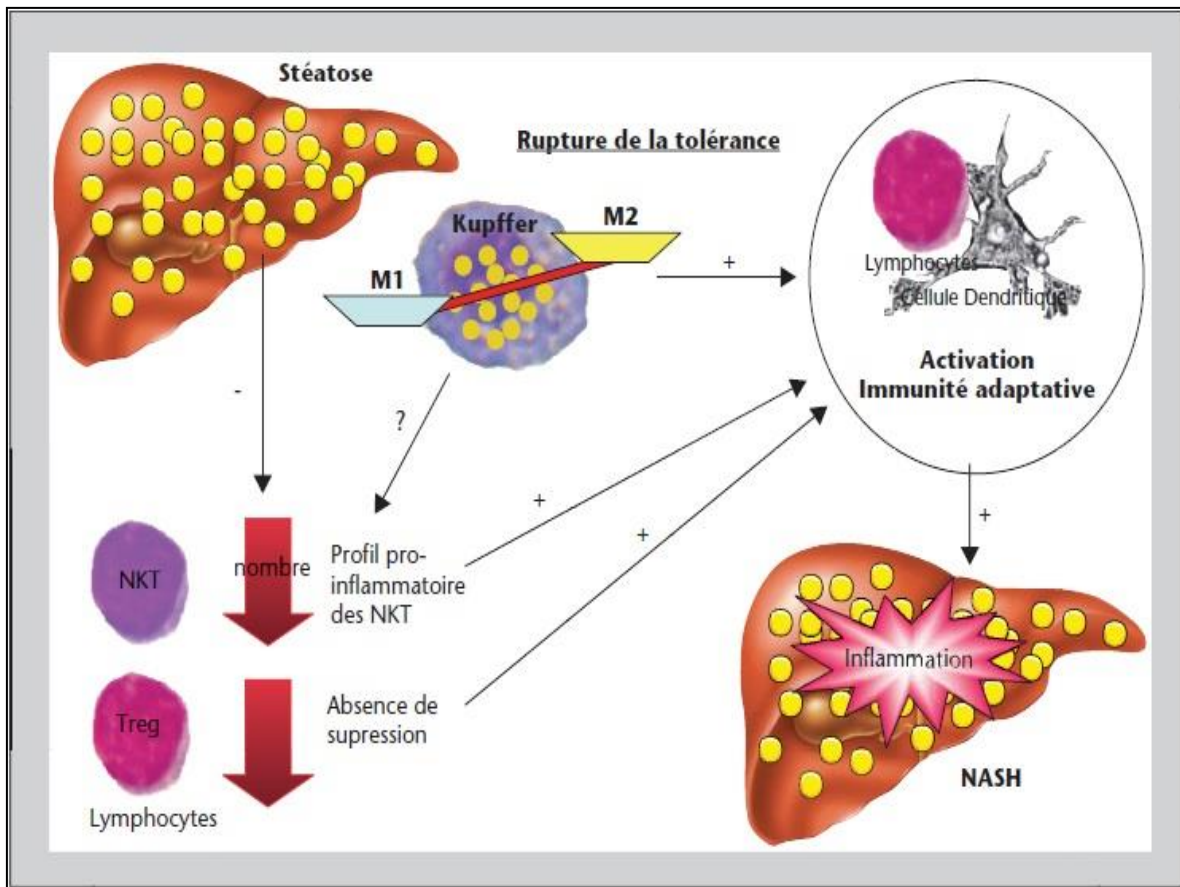


Figure 6 : Schéma représentant le mécanisme de la stéatose hépatique.

(Cassard-Doulier et Perlemuter, 2011).

2.1.1. Mécanismes de la stéatose hépatique

La stéatose hépatique est la manifestation la plus précoce de la maladie alcoolique du foie, et que l'on retrouve chez la majorité des consommateurs excessifs d'alcool (90-95 %) (Gavrilyuk, 2014).

L'ensemble de ces effets favorise le développement de la stéatose.

- une élévation du rapport NADH/NAD, qui modifie de nombreuses voies métaboliques conduisant à une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides (stéatose).

Les espèces réactives de l'oxygène, espèces très oxydantes pour certaines, produites directement par le cytochrome P4502E1, et indirectement par l'élévation du rapport NADH/NAD. Ceci conduit au développement d'un stress oxydant (Trabut et al., 2014 ; Gross, 2017).

En général, les personnes atteintes d'une stéatose hépatique ne présentent pas de symptômes. Cependant, certaines personnes rapportent de l'inconfort dans l'abdomen au niveau du foie, de la fatigue, une sensation générale de malaise et un vague inconfort. La consommation excessive d'alcool altère les mécanismes de régulation impliqués dans l'équilibre lipidique. L'alcool est responsable d'une augmentation de la synthèse d'acides gras et de triglycérides hépatique. Les dépôts lipidiques intrahépatocytaires prennent soit un aspect macrovacuolaire, avec un unique globule intracellulaire pouvant induire un déplacement du noyau en périphérie, soit un aspect microvésiculaire, avec de multiples gouttelettes, habituellement disposées autour du noyau (Hardy, 2016).

La stéatose est la conséquence d'une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. Ces triglycérides sont issus de l'estérification de trois acides gras avec un glycérol-3-phosphate. Les acides gras utilisés pour la synthèse des triglycérides hépatiques proviennent non seulement du pool plasmatique d'acides gras non estérifiés, issus de la lipolyse du tissu adipeux, mais également des acides gras néo synthétisés à partir du glucose par la voie de la lipogenèse hépatique (Wang, 2016). Les acides gras peuvent alors servir de substrats pour produire de l'énergie principalement par la voie de l'oxydation mitochondriale, être estérifiés et stockés sous forme de triglycérides dans des gouttelettes lipidiques ou sécrétés dans le sang sous forme de lipoprotéines de très faible densité (Very Low Density Lipoproteins [VLDL]). La stéatose résulte d'un déséquilibre de l'homéostasie lipidique hépatique associant un apport accru d'acides gras dans le foie et une diminution de leur utilisation (Levene et al., 2012).

- Augmentation de la lipolyse du tissu adipeux et excès de captage des acides gras par le foie.
- Augmentation de la synthèse de novo d'acides gras par la voie de la lipogenèse.

- Diminution de l'oxydation mitochondriale des acides gras.
- Réduction de l'export des lipides sous forme VLDL.
- Inhibition de la lipolyse des triglycérides.

2.2. L'hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique est observée chez environ 20 % des patients. Elle survient dans un contexte d'intoxication éthylique chronique et peut être symptomatique ou évoluer à bas bruit. Sa forme sévère, l'hépatite alcoolique aiguë, associe une insuffisance hépatique et un ictère et est mortelle dans 40 % des cas malgré la corticothérapie. L'hépatite est définie histologiquement par l'association d'une souffrance hépatocytaire (clarification, ballonisation, nécrose hépatocytaire et présence de corps de Mallory) et d'une infiltration hépatique à polynucléaires neutrophiles (Naveau, 2009 ; Papandreou, 2015).

Le caractère très inflammatoire de l'hépatite alcoolique est majoritairement attribué à la libération de nombreuses cytokines. En réponse à ces cytokines, le foie va synthétiser des protéines de l'inflammation et les leucocytes circulant vont être attirés dans les sinusoides hépatiques, y adhérer puis pénétrer dans le lobule pour y créer un infiltrat inflammatoire caractéristique de l'hépatite alcoolique (Ambade, 2016). La pathogénie de l'hépatite alcoolique est dépendante d'un stress oxydant et d'une réaction inflammatoire qui ont pour principales origines le métabolisme de l'éthanol et les médiateurs produits par les cellules inflammatoires (Joshi, 2016).

2.2.1. Mécanismes de l'hépatite alcoolique

Le stress oxydant généré par l'alcool joue un rôle majeur dans la genèse des lésions hépatiques liées à l'alcool (Kim et al., 2017).

Les principales sources de formes réactives de l'oxygène sont le CYP2E1 lors de l'oxydation de l'éthanol et la chaîne respiratoire mitochondriale du fait de l'augmentation de NAD par l'ADH et l'ALDH, et de la diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et du contenu en glutathion (GSH) mitochondrial. Le stress oxydant s'accompagne d'une augmentation de la peroxydation lipidique avec formation de peroxydes lipidiques (4-hydroxynonanal [4-HNE] et de Malonaldéhyde [MDA]) (Al-Eryani, 2014 ; Nahas et Im, 2017).

L'acétaldéhyde formé au cours du métabolisme de l'alcool est une molécule très réactive qui est également à l'origine d'une oxydation des protéines et d'altérations de l'ADN. Ces altérations oxydatives déterminent une cytotoxicité et favorisent la mort des hépatocytes par nécrose ou apoptose. Outre les lésions cellulaires directes, les adduits peuvent constituer des néo-antigènes et induire une réaction auto-immune. Enfin, le stress oxydant diminue l'activité de la protéase contribuant ainsi à la formation des corps de Mallory, corps hyalins fortement éosinophiles correspondant à des agrégats de filaments de cytokératine dans le cytoplasme clarifié des hépatocytes, et à l'aggravation des atteintes hépatiques (Aloona et al., 2017).

De nombreux travaux indiquent que la physiopathologie de l'hépatite alcoolique est sous-tendue par un processus inflammatoire dans lequel les macrophages résidents du foie, les cellules de Kupfer, jouent un rôle majeur. L'alcool déclenche un stress oxydant, favorise une dysbiose intestinale, augmente la translocation intestinale du LPS vers le sang portal et active le système du complément (Burra et Germani, 2017). Ces phénomènes conduisent à l'activation des cellules de Kupffer qui acquièrent un phénotype pro-inflammatoire associé à la production de cytokines notamment le TNF α . Il existe un effet synergique entre l'alcool et le LPS car l'alcool augmente la sensibilité des cellules de Kupffer au LPS en favorisant l'activation d'ERK1/2. La surproduction de médiateurs pro-inflammatoires qui en résulte, favorise la stéatogénèse et contribue à la progression vers l'hépatite en favorisant l'apoptose hépatocytaire, le recrutement de cellules inflammatoires, principalement des polynucléaires neutrophiles, et l'activation des mécanismes de fibrogènes. Outre le rôle des cellules de Kupffer, des travaux ont démontré le rôle des cellules NKT dans les lésions hépatiques liées à l'alcool (Strakovsky, 2015 ; Lanthier et Spahr 2016).

Les cellules de Kupffer sont également une source importante de radicaux libres dans le foie via l'activation de NADPH oxydase potentialisant ainsi le stress oxydant hépatique. En outre, l'activation des cellules de Kupffer par le LPS et le complément conduit à la production d'IL-6, une cytokine hépatoprotectrice et d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, qui en activant STAT3 dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer, respectivement, s'opposent aux effets délétères des cytokines

pro-inflammatoires en favorisant la régénération, et en réduisant l'inflammation et l'atteinte hépatocytaire (Wei et al., 2014 ; Liang, 2015).

Le foie possède une capacité unique à se régénérer en réponse à une lésion induite par des agents toxiques. Au cours de la régénération hépatique, les hépatocytes quiescents sont soumis à un ou deux cycles de réplication pour rétablir la masse du foie par un processus d'hyperplasie compensatoire. En situation pathogénique où la prolifération des hépatocytes est inhibée, les cellules progénitrices bipotentes prolifèrent et se différencient en hépatocytes ou en choanocytes. La consommation chronique d'alcool inhibe la prolifération hépatocytaire dans un modèle d'hépatectomie partielle mais les effets de l'alcool sur la régénération hépatique restent mal connus chez l'homme (Michelotti et al., 2013 ; Weber et Lammert, 2017).

2.3. La fibrose

Les épisodes d'hépatite alcoolique répétés conduisent à l'activation des mécanismes de fibrogènes. La fibrose hépatique est définie par l'accumulation progressive d'une matrice extracellulaire de composition altérée dans le parenchyme hépatique en réponse à une agression chronique (Nahon, 2009 ; Tan et al., 2017).

La mesure de l'importance de la fibrose est donnée par sa classification en stade. Il y a cinq stades (F0: pas de fibrose; F1: fibrose minime; F2: fibrose significative (s'étendant hors du parenchyme hépatique); F3: fibrose sévère (s'étendant en pont avec d'autres aires de parenchyme hépatique); F4: cirrhose ou fibrose avancée (Weber et Lammert, 2017).

Des valeurs seuil pourraient permettre de distinguer les différents stades de fibrose, mais chez les personnes ayant une maladie alcoolique du foie, les meilleures valeurs seuil n'ont pas encore été déterminées (Pavlov et al., 2015).

2.3.1. Mécanismes de la fibrose

La fibrose s'étend des zones lésées vers l'ensemble du lobule hépatique conduisant à une altération structurale et fonctionnelle du foie. La progression de la fibrose s'accompagne dans 20 % des cas environ, d'une évolution vers la cirrhose caractérisée par la formation de nodules hépatiques avec des signes de régénération (Wynn, 2008 ; Lata, 2010).

La cirrhose expose à des complications sévères telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, sources d'une morbidité et d'une mortalité élevée. De plus, elle expose à un risque élevé de carcinome hépatocellulaire avec une incidence annuelle de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose de 3 à 4 %. L'activation des cellules fibrogéniques du foie joue un rôle majeur dans le processus de fibrogenèse et fait intervenir les métabolites de l'alcool, l'inflammation hépatique, le stress oxydant et l'apoptose des hépatocytes (Aloman et al., 2011 ; Zeybel et al., 2015).

Physiopathologie de la fibrose Les cellules fibrogéniques du foie proviennent de différentes populations cellulaires, notamment les cellules étoilées du foie (CEF), les fibroblastes portaux et les cellules dérivées de la moelle osseuse (Addy et al., 2013). Les cellules étoilées du foie restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées. Dans le foie normal, elles sont localisées dans l'espace sous-endothélial sous un phénotype quiescent et sont principalement impliquées dans le stockage des rétinoides. Après une lésion hépatique, ces cellules subissent un processus d'activation phénotypique en myofibroblastes sous l'action de cytokines fibrogéniques et de facteurs de croissance produits dans leur environnement. Ces myofibroblastes migrent vers le site de la lésion, prolifèrent et synthétisent les composants de la matrice extracellulaire (Lucey, 2007).

De plus, elles sécrètent des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases, les TIMP-1 et TIMP-2, qui inactivent les enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire. La fibrose est donc un processus dynamique de cicatrisation exagérée et résulte d'un déséquilibre entre synthèse, dépôt et dégradation des constituants matriciels. Les myofibroblastes sécrètent également des facteurs de croissance, des chimiokines et des cytokines, en particulier le régulateur clé de l'activation des cellules étoilées du foie, le TGF α 1. Enfin, les myofibroblastes sont des cellules contractiles qui contribuent au développement de l'hypertension portale en augmentant la résistance intra-hépatique (Tan et al., 2017).

2.4. Cirrhose alcoolique

Quand la consommation d'alcool perdure, une cirrhose du foie peut survenir. En cas de souffrance prolongée des cellules du foie, celles qui sont mortes ou endommagées sont remplacées par un tissu cicatriciel (appelé fibrose). En s'aggravant, la fibrose modifie totalement le tissu hépatique, le foie devient dur, pierreux : c'est la cirrhose (Pruis, 2013 ; Donnadieu-Rigole et al., 2015).

Le foie atteint de cirrhose perd progressivement ses capacités de synthèse de substances indispensables telles que les protéines et les facteurs de la coagulation sanguine. Il perd aussi sa capacité à éliminer les éléments toxiques pour l'organisme (dont l'alcool). La cirrhose du foie se développe petit à petit, de façon insidieuse (Poupon, 2010 ; Paugam-Burtz, 2011). Au début, il arrive souvent que le patient ne se plaigne d'aucun trouble particulier. À un stade avancé, la cirrhose peut entraîner une jaunisse, des œdèmes des membres inférieurs et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond. La cirrhose du foie est irréversible (Cave et al., 2016). Si la cirrhose a atteint un stade avancé et qu'elle est accompagnée d'une insuffisance hépatique (le foie ne fonctionne plus), le patient peut avoir besoin d'une greffe du foie (Voitot, 2006 ; Liang, 2015).

2.5. Cancer du foie

Le cancer du foie consiste en un développement anormal de cellules cancéreuses au niveau du foie, qui forment une excroissance appelée tumeur hépatique (Oishi et al., 2014). Elle est souvent maligne, soit nocive pour l'organisme, et se développe au détriment de la bonne structure du foie. Le cancer du foie s'accompagne des mêmes symptômes que la cirrhose, et peut s'avérer mortelle (Balbo et Brooks, 2015). Au cours de la maladie alcoolique du foie, la pathologie hépatique évolue selon plusieurs stades, caractérisant une atteinte hépatique croissante : la stéatose, la stéatohépatite, la fibrose et le stade final, la cirrhose, avec ou sans hépatocarcinome (Peck-Radosavljevic, 2014 ; Reeves et al., 2016).

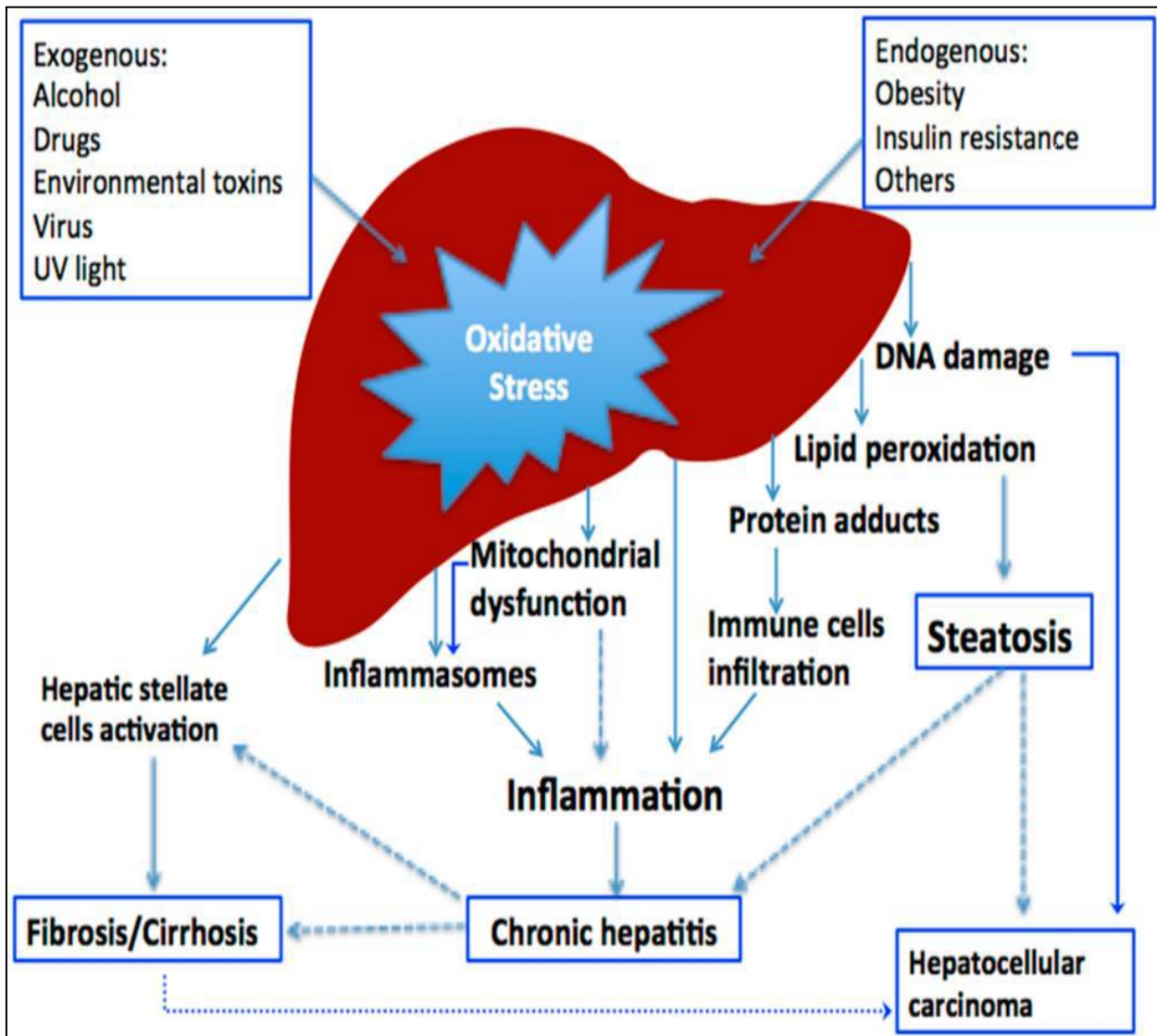


Figure 7 : Mécanisme général du stress oxydatif induit par divers facteurs sur la maladie du foie. (Sha et al., 2015).

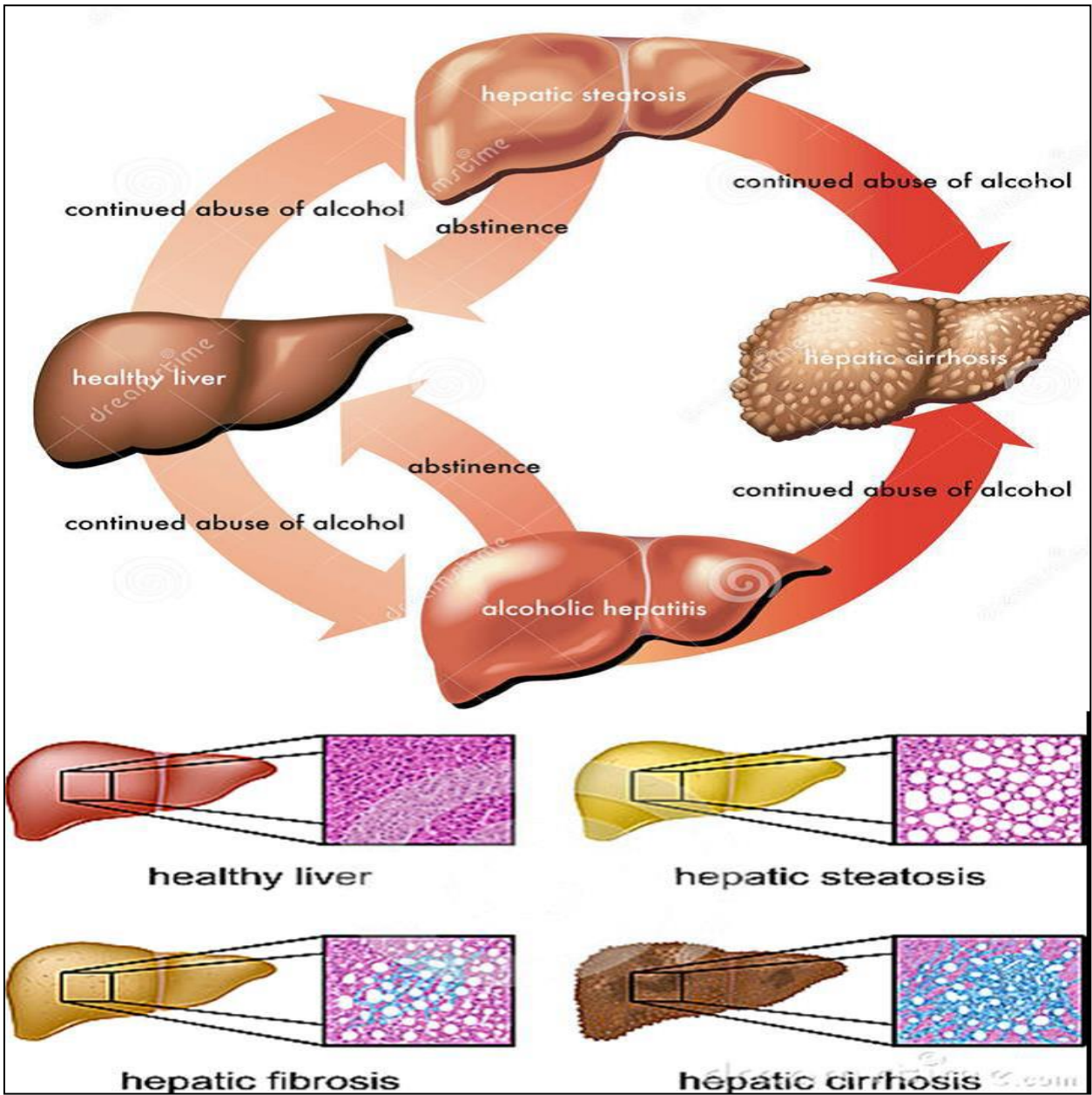


Figure 8 : Evolution de la maladie alcoolique du foie et les différents aspects histologiques (Trabut et al., 2014).

*Partie
expérimentale*

3. Partie expérimentale

3.1. Matériels et méthodes

3.1.1. Matériel biologique

L'étude a été réalisée au niveau de l'animalerie de la faculté SNV sur **20** rattes de la souche *Wistar albinos* (provenant de l'animalerie de l'Université des Frères Mentouri Constantine) âgées de 45 jours, l'élevage est effectué à température ambiante dans des cages en plastique. Les animaux ont accès libre à l'eau et l'aliment.

3.2. Effet du baclofène et son analogue sur la dépendance alcoolique

3.2.1. Développement du modèle de dépendance alcoolique

L'étude a été réalisée sur 20 rattes divisées en 5 lots :

- **Les 4 premiers lots** : Durant les 3 premiers jours de traitement et afin de permettre aux rattes de déguster l'alcool, le biberon d'eau est remplacé la nuit par un biberon d'éthanol 5 %. Ensuite et pour le reste de la période du traitement chaque cage sera munies de 2 biberons un rempli d'eau et l'autre d'éthanol 15%.

Les animaux auront donc accès libres à l'eau et à l'éthanol durant les 24 heures.

- **Le lot control** : La cage est munie d'un seul biberon contenant l'eau.

Les quantités d'eau et d'éthanol consommées sont mesurées chaque 24 h et exprimées en g d'éthanol par kilogramme de rat (g/kg). L'étude s'est étalée sur une période de 8 semaines et les rattes ont été traitées par l'éthanol 3 jours successifs par semaine.

L'éthanol est administré aux rattes selon deux voies :

1- **Voie orale** : chaque cage est munie d'un biberon d'eau et l'autre d'éthanol de volumes égaux.

L'éthanol est administré à une concentration de 10% durant la première semaine, ensuite à 15% pour le reste de la durée de traitement. Les animaux ont accès libre aux deux liquides.

2- **Voie respiratoire** : un coton imbibé d'alcool chirurgical 70% est mis dans chaque cage afin d'améliorer le mécanisme de dépendance.

3.2.2. Traitement de la dépendance alcoolique

3.2.2.1. Le baclofène

Le baclofène est un agoniste des récepteurs centraux et périphériques de l'acide gamma-amino-butyrique B, dont l'activation provoque une action myorelaxante et génère un puissant effet dépressif du système nerveux central. Il possède également un effet addictolytique, via une action anti-craving (Thill et al., 2016).

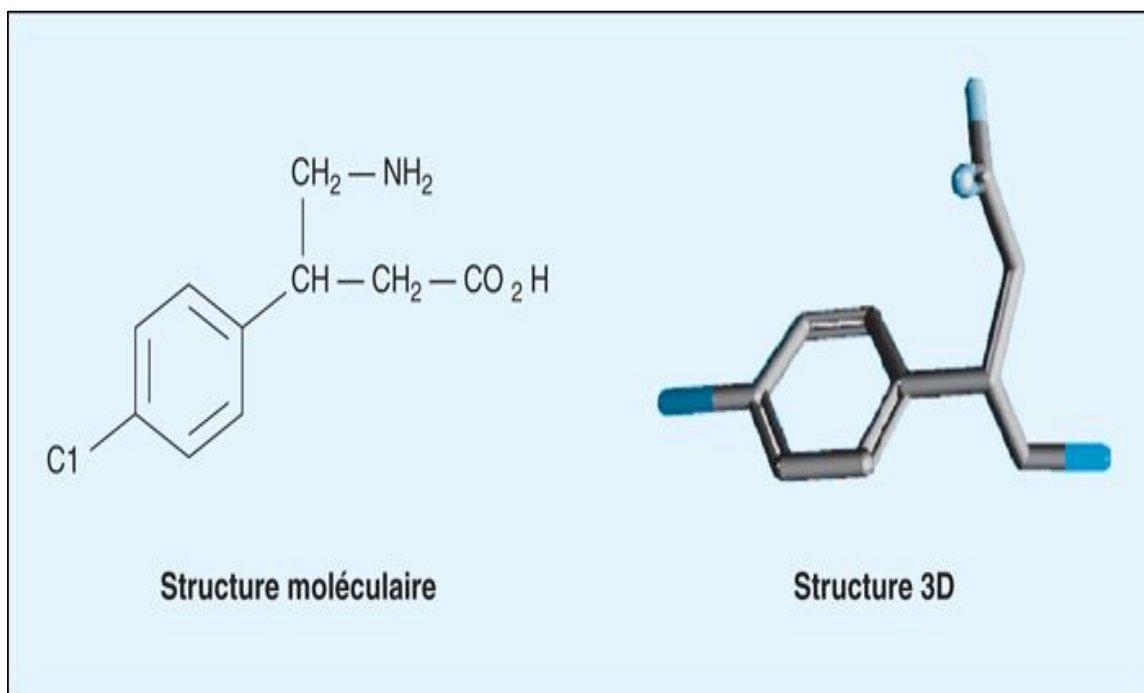


Figure 9 : Molécule du baclofène (Thill et al., 2016).

Partie expérimentale

Nous avons utilisé dans nos expérimentations la forme commercialisée BACRO 10 mg du laboratoire : INDUSTRIA FARMACEUTICA NOVA ARGENTIA SPA-VIA.



Figure 10 : Image photographiée qui présente la forme commercialisée du baclofène.

3.2.2.2. Analogue du baclofène

Synthétisé par le laboratoire de l'université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen, mimétique de ce dernier.

3.2.2.3. Traitement

Le traitement est réalisé sur des rattes ayant préalablement développées une dépendance alcoolique. Les rattes sont divisées comme suit :

- ✓ Lot 1 : la cage est munie d'un biberon d'eau et les rattes reçoivent chaque jour 1 ml d'eau distillée par gavage.
- ✓ Lot 2 : la cage est munie de deux biberons. Un biberon d'eau et l'autre d'éthanol à 15%. Les rattes reçoivent chaque jour 1 ml d'eau distillée par gavage.
- ✓ Lot 3 : la cage est munie de deux biberons. Un biberon d'eau et l'autre d'éthanol à 15%. Les rattes reçoivent chaque jour une dose de 1,5 mg/kg de baclofène par voie orale.

- ✓ Lot 4 : la cage est munie de deux biberons. Un biberon d'eau et l'autre d'éthanol à 15%. Les rattes reçoivent chaque jour 0,5 ml d'analogue par gavage.
- ✓ Lot 5 : la cage est munie d'un seul biberon d'eau. Les rattes reçoivent chaque jour une dose de 1,5 mg/kg du baclofène par gavage.
- ✓ Lot 6 : la cage est munie d'un seul biberon d'eau. Les rattes reçoivent chaque jour une dose de 0,5 ml d'analogue par gavage.

Les volumes d'eau et d'éthanol consommés sont mesurés chaque 24h.

Chaque jour les biberons d'eau et d'éthanol sont échangés de gauche à droite et vice versa.

Après une semaine, la dose du baclofène et de l'analogue est augmentée à 3 mg/kg par jour.

3.3. Effet du baclofène et son analogue sur le comportement des rattes

Après le développement du model alcoolique des tests de comportement ont été réalisés.

3.3.1. Le test de champs ouvert (open field)

Principe

Le dispositif est une plateforme en plexiglas (70cm × 70 cm × 40 cm) divisée en deux zones. Une zone centrale de 35 cm² et une zone périphérique. Chaque rat et placé individuellement au centre du plancher et laissé 5 min d'exploitation. Un animale considéré comme anxieux aura tendance à préférer les zones périphériques (Zimcikova et al., 2017).

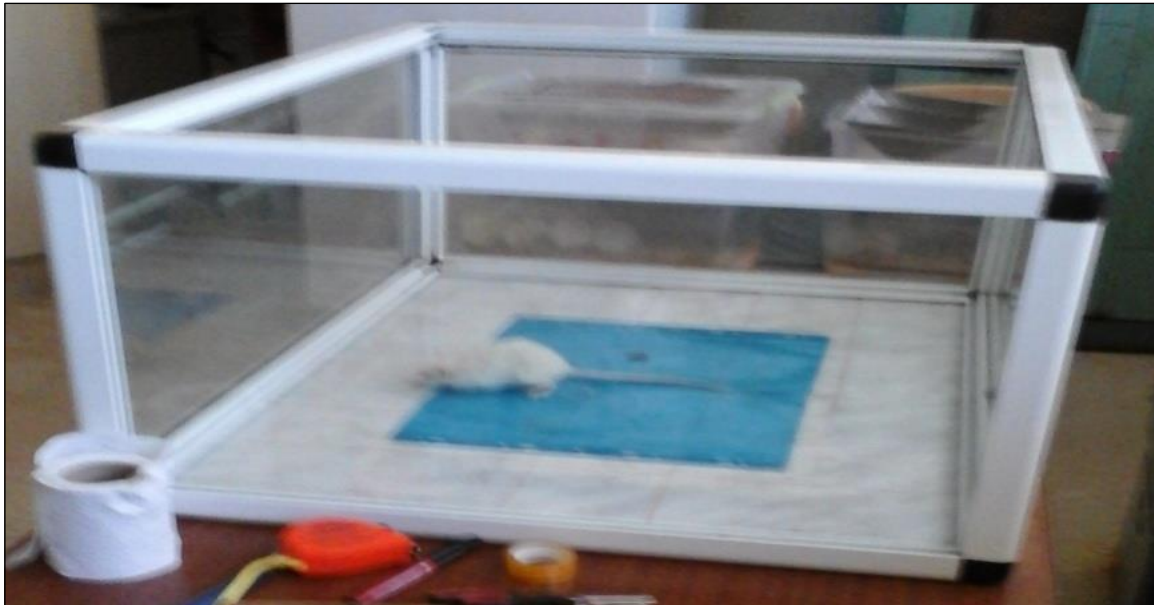


Figure 11 : Image photographiée qui présente le dispositif du test de comportement (Open Field).

Le temps que l'animal passe dans la périphérie et le centre est chronométré.

3.3.2. Le test de la boîte claire/obscur (light/darck box)

Principe

Le test repose sur la nature des rats qui préfèrent les endroits obscurs. Cette conduite éthologique est utilisé pour estimer le degré d'anxiété chez l'animale. Le test se fait sur le même dispositif que le test précédent (test de champs ouvert) après avoir divisé le plancher en deux compartiments un obscure éclairé par une lampe rouge faible et l'autre a été laissé transparent (exposé à la lumière du jour) une ouverture jouant le rôle de porte a été créé entre les deux compartiments pour permettre à l'animale de se déplacer librement entre les deux compartiments.

Au début du test les rattes sont placées dans la zone claire et l'activité comportementale a été enregistrée pendant 5 min (Zewde et al., 2017).

Le temps passé dans les deux chambres est chronométré.

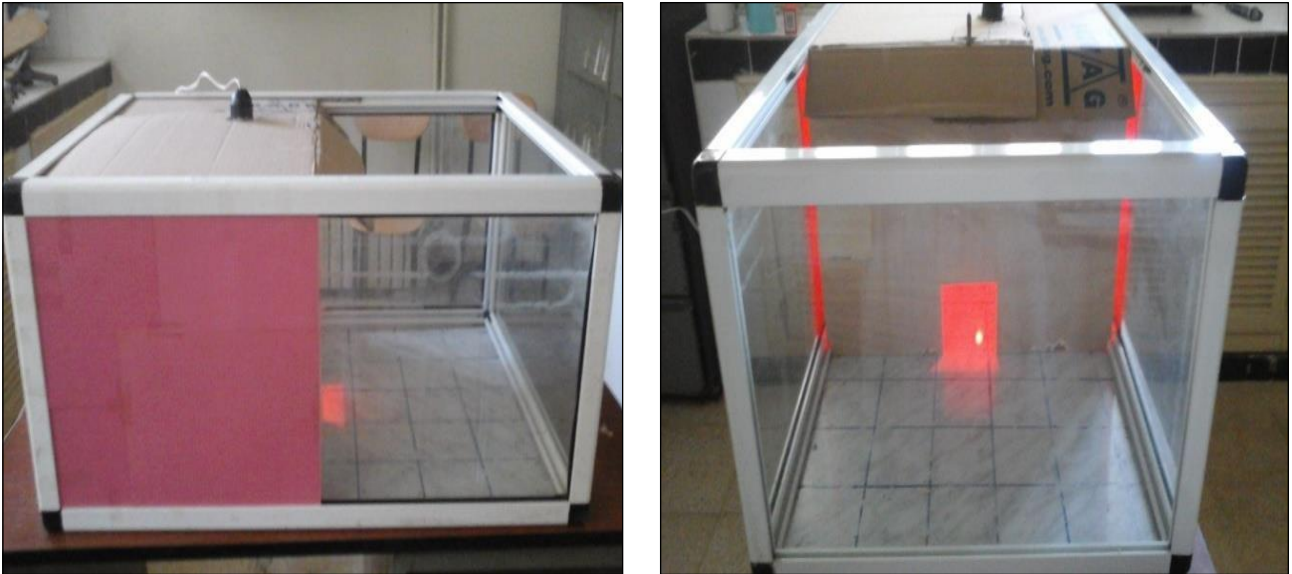


Figure 12 : Image photographée qui illustre le dispositif du test d'obscurité.

3.4. Effet du baclofène et son analogue sur les lésions hépatiques

Prélèvement sanguin

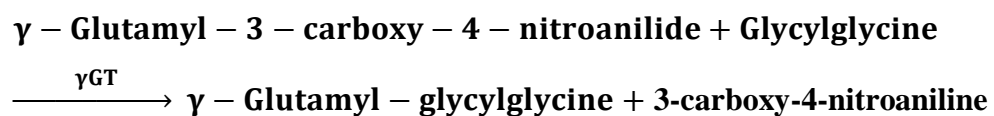
Un prélèvement oculaire est réalisé après 4 semaines de traitement de la dépendance et le plasma est conservé à 20°C.

3.4.1. Dosage du gamma-glutamyltransférase (γ -GT)

3.4.1.1. Principe

La gamma-glutamyltransférase (γ -GT) catalyse le transfert du groupe gamma-glutamyl de la γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide à la glycyglycine, libérant le 3-carboxy-4-nitroaniline.

La concentration catalytique est déterminée à partir de la vitesse de formation de la 3-carboxy-4-nitroaniline, mesuré à 410nm.



3.4.1.2. Mode opératoire

Le dosage de γ -GT est mesuré en utilisant le kit de Biosystems GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE (γ -GT).

Le réactif de travail est préparé en mélangeant deux réactifs :

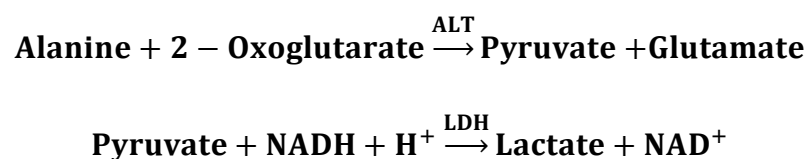
Le réactif A composé de Glycylglycine (206,25 mmol/L), hydroxyde de sodium (130 mmol/L) et **le réactif B** comprenant le γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide à une concentration de 32,5 mmol/L. Le réactif de travail est préchauffé à 30 °C, puis on mélange 1ml du réactif de travail avec 0,1ml de plasma dans la cuve de mesure.

La 'absorbance est mesurée chaque minute pendant 3 min à une longueur d'onde λ de 410 nm.

3.4.2. Dosage de l'activité enzymatique de l'alanine-aminotransférase (TGP ou ALT)

3.4.2.1. Principe

L'alanine-aminotransférase (ALT) catalyse le transfert du groupement amino de l'alanine au 2-oxoglutarate, en formant le pyruvate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de lactate-déshydrogénase (LDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm.



3.4.2.2. Mode opératoire

Le dosage de ALT été mesuré en utilisant le kit de Biosystems ALANINE AMINOTRANSFERASE. Le réactif de travail est préparé en mélangeant deux réactifs :

Partie expérimentale

Le réactif A (Tris (150 mmol/L, L-alanine 750 mmol/L et lactate-déshydrogénase >1350U/L) et **le réactif B** (NADH (1,9 mmol/L, 2-oxoglutarate 75 mmol/L, Hydroxyde de sodium 148 mmol/L et le sodium azide 9,5g/L).

La méthode consiste à mélanger 1ml du réactif de travail avec 0,1ml de plasma dans la cuve de spectrophotomètre.

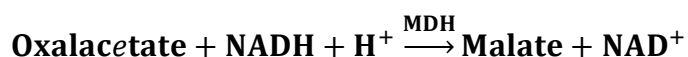
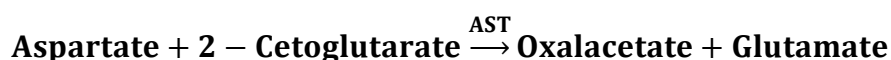
La lecture d'absorbance est effectuée chaque minute pendant 3 min à $\lambda = 340\text{nm}$.

3.4.3. Dosage de l'activité enzymatique de l'aspartate-aminotransférase (TGO ou AST)

3.4.3.1. Principe

L'aspartate-aminotransférase (AST) catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au 2-oxoglutarate, en formant l'oxaloacétate et le glutamate.

La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm.



3.4.3.2. Mode opératoire

Le dosage de AST été mesuré en utilisant le kit de Biosystems ASPARTATE AMINOTRANSFERASE. Le réactif de travail est préparé on mélangeant deux réactifs :

Réactif A composé de Tris (121 mmol/L), L-aspartate (362 mmol/L), malate déshydrogénase (>460U/L) et lactate déshydrogénase (>660U/L) et **réactif B** formé NADH (1,9 mmol/L), 2- oxoglutarate (75 mmol/L), Hydroxyde de sodium (148 mmol/L) et le sodium azide (9,5g/L).

Partie expérimentale

La méthode consiste à mélanger 1m du réactif de travail et 0,1ml (100µl) de plasma dans la cuve de mesure.

La lecture d'absorbance est effectuée chaque minute pendant 3 min à $\lambda = 340\text{nm}$.

Remarque

L'activité enzymatique de l'ALT, l'AST et γ -GT est calculée par la formule suivante :

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{Vt \times 10^6}{\varepsilon \times l \times VS} = U/L$$

- $\Delta A/\text{min}$: L'accroissement moyen, calculé selon la formule:

$$\Delta A/\text{min} = \Delta Do \times 1746 = U/L \text{ pour l'ALT et l'AST.}$$

$$\Delta A/\text{min} = \Delta Do \times 1391 = U/L \text{ pour le } \gamma\text{-GT.}$$

- Vt : le volume réactionnel total est de 1,1 à 30°C.

- VS : le volume d'échantillon 0,1 à 30°C.

- ε : le coefficient d'extinction moléculaire: pour le NaDH à 340 nm est de 6300 et de 7,908 à 410 nm pour la 3-carboxy-4-nitroaniline.

- l : le trajet optique est de 1cm.

3.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel « SPSS ». Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne et l'écart type des différents échantillons biologiques.

La comparaison de moyennes a été réalisée avec le test « t » de Student dont le seuil de signification est $p \leq 0,05$.

Résultats

4. Résultats

4.1. Effet du baclofène et son analogue sur la dépendance alcoolique

4.1.1. Développement du modèle alcoolo-dépendant

Les résultats (**fig.13**) reflètent que la consommation de l'alcool augmente progressivement au cours de la période de traitement, pour atteindre sa valeur maximale ($36,53 \pm 6,38$ g/kg) dans la huitième semaine.

On note une diminution de la consommation de l'alcool dans la 3ème semaine comparativement à la 2ème, elle est due au changement de la concentration de l'alcool.

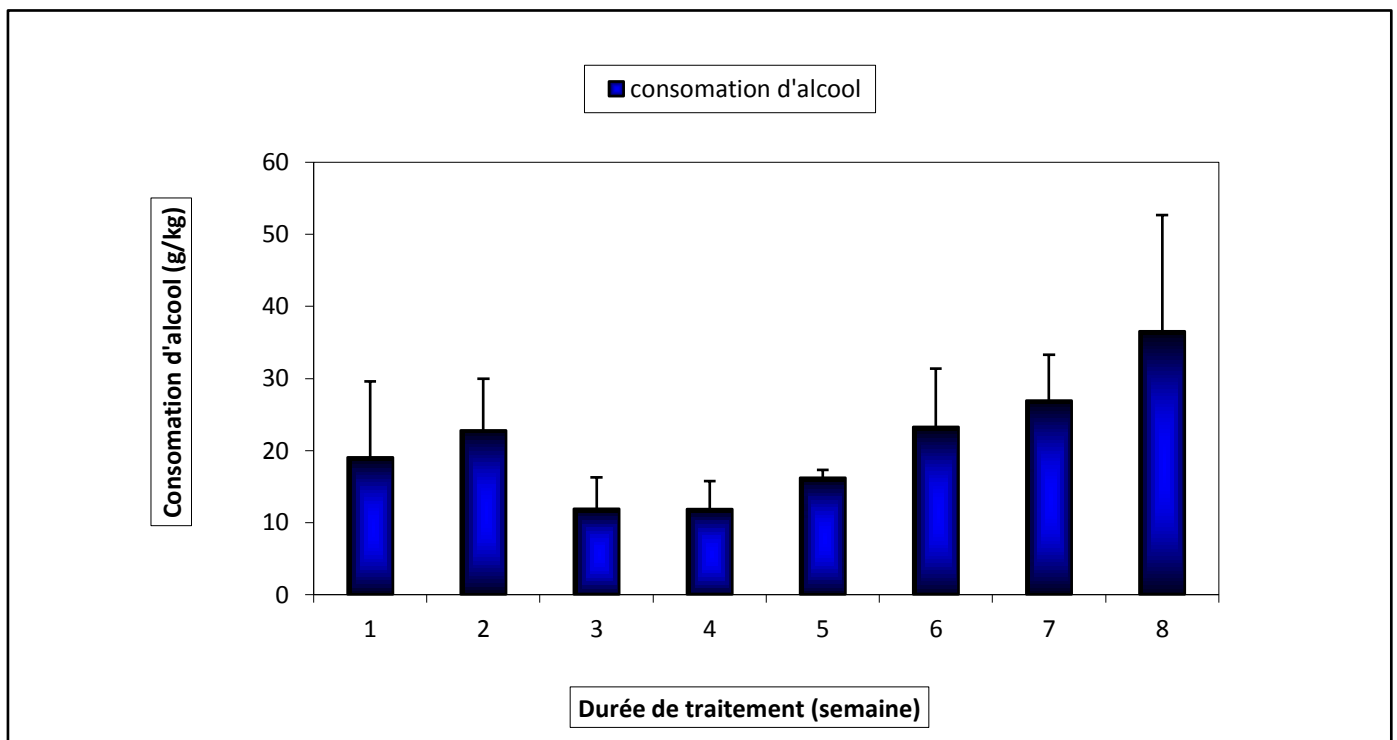


Figure 13 : quantité d'alcool consommée par les rattes exprimée en g/kg.

4.1.2. Effet du baclofène et son analogue sur la consommation d'alcool

Les résultats (**fig.14**) indiquent une diminution de la consommation d'éthanol chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène et les rattes alcooliques traitées par l'analogue par rapport aux rattes alcooliques pendant les trois semaines de traitement.

On remarque aussi une diminution plus importante de la consommation d'éthanol chez les rattes alcooliques traitées par l'analogue par rapport aux rattes alcooliques traitées par le baclofène pendant la première et la deuxième semaine du traitement alors qu'on note dans la troisième semaine une augmentation de la consommation d'éthanol chez les rattes alcooliques traitées par l'analogue comparativement avec les rattes alcooliques traitées par le baclofène.

Les rattes alcooliques traitées par le baclofène montre une baisse de consommation par rapport aux rattes alcooliques à partir de la première semaine qui atteint sa valeur minimale pendant la deuxième semaine (17,04g /kg).

Concernant les rattes alcooliques traitées par l'analogue on remarque une diminution plus importante de consommation d'éthanol par rapport aux rattes alcooliques et rattes alcooliques traitées par le baclofène pendant la première et la deuxième semaine et qui atteint sa valeur minimale pendant la deuxième semaine (14,65g /kg) avec une augmentation modérée dans la troisième semaine qui est un peu plus à celle du groupe alcoolique traité par le baclofène mais toujours inférieure à celle des rattes alcooliques.

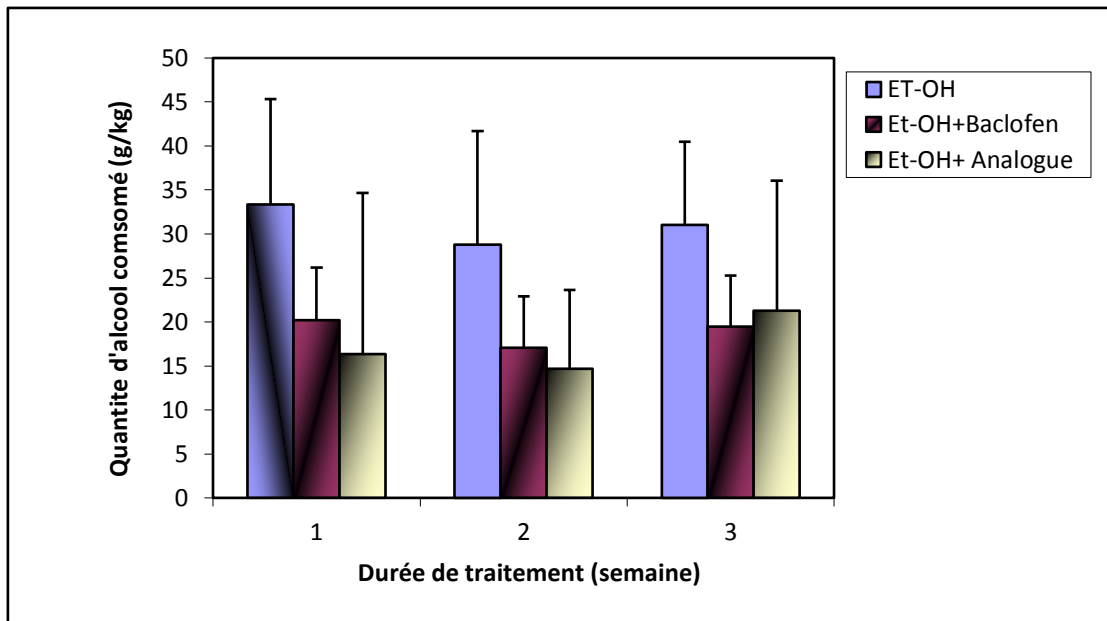


Figure 14 : variation de la consommation d'alcool (exprimée en g/kg) après traitement par le baclofène et son analogue.

4.2. Effet du baclofène et son analogue sur le comportement des animaux

4.2.1. Test de champ ouvert (Open Field)

Les résultats (**fig.15**) montrent une augmentation du temps passé dans le centre chez les rattes traitées par le baclofène comparativement aux rattes saines ($p= 0,030$), alors qu'on note une légère diminution de ce temps chez les rattes traitées par l'analogue par rapport aux rattes saines.

On remarque aussi à partir de la (**fig.15**) que les rattes alcooliques traitées par le baclofène passent plus de temps dans la zone centrale comparativement aux rattes alcooliques.

Partant de ces résultats (**fig.16**) on voit clairement chez tous les lots que le temps passé dans la périphérie est approximativement le même.

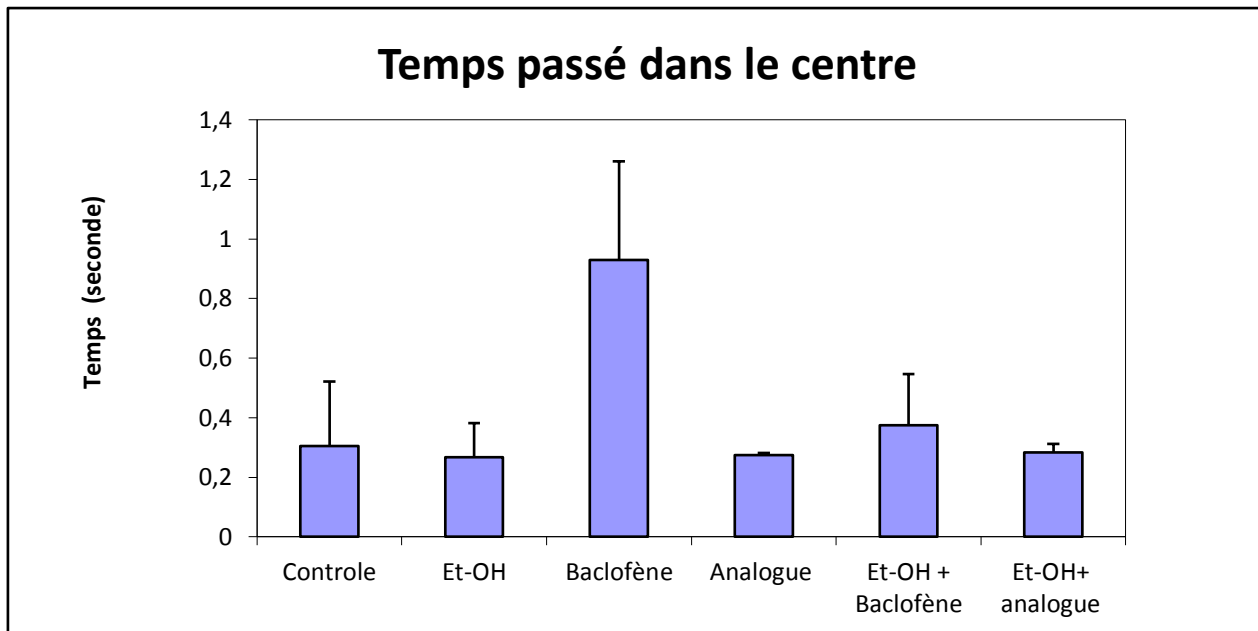


Figure 15 : l'effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone centrale au cours du test de champ ouvert (Open Field).

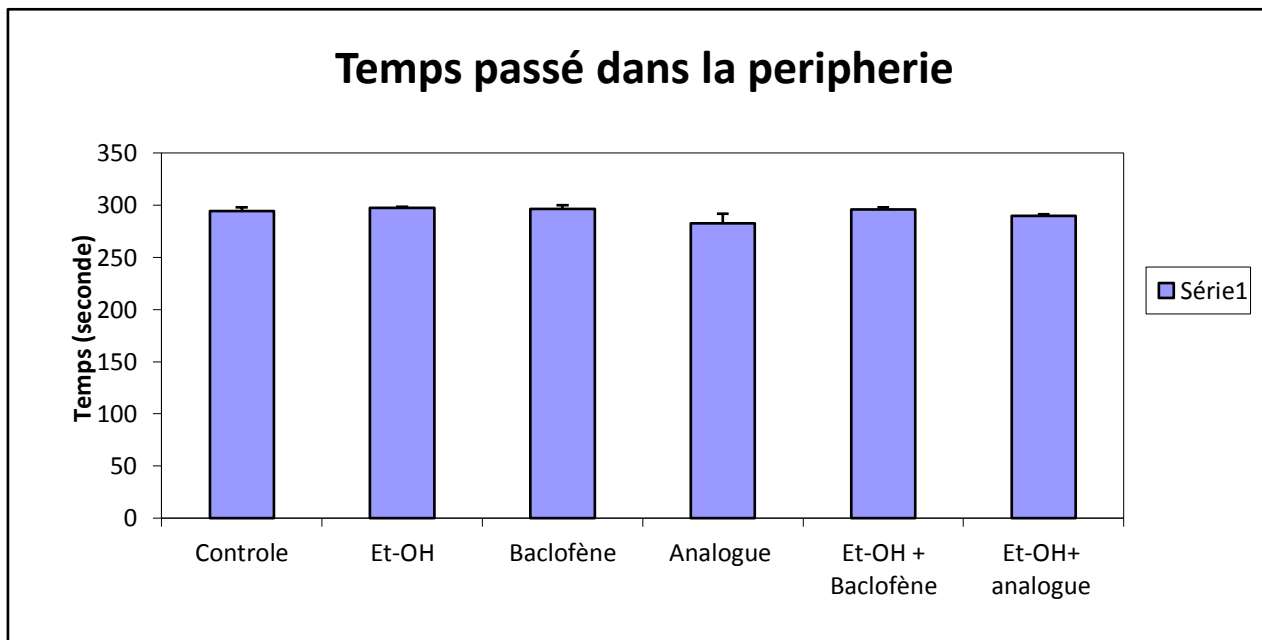


Figure 16 : l'effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone périphérique au cours du test de champ ouvert (Open Field).

4.2.2. Test light dark box

Les résultats (**fig.17**) montrent que le temps passé à la lumière du premier épisode est approximativement le même chez les lots.

En revanche on remarque une diminution du temps passé à l'obscurité du premier épisode chez les rattes traitées par le baclofène et les rattes traitées par l'analogue comparativement avec les rattes saines, et aussi chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène et les rattes alcooliques traitées par l'analogue par rapport aux rattes alcooliques.

Les résultats (**fig.18**) montrent une augmentation du temps total passé à la lumière chez les rattes traitées par le baclofène par rapport aux rattes saines, on note aussi une légère augmentation de ce temps chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène comparativement avec les rattes alcooliques.

En revanche on remarque une diminution du temps total passé à l'obscurité chez les rattes traitées par le baclofène par rapport aux rattes saines et une légère augmentation de ce temps chez les rattes traitées par l'analogue comparativement avec les rattes saines.

On remarque aussi une légère diminution du temps total passé à l'obscurité chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène par rapport aux rattes alcooliques.

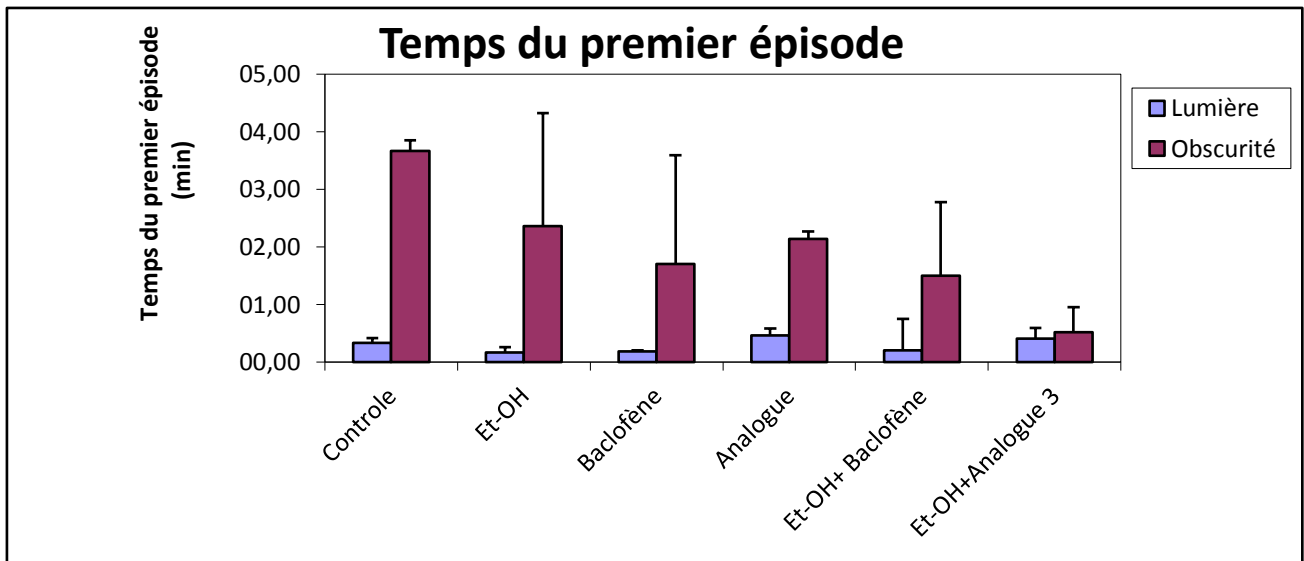


Figure 17 : l'effet du baclofène et son analogue sur le temps du premier épisode (min) passé dans la lumière et l'obscurité au cours du test light dark box.

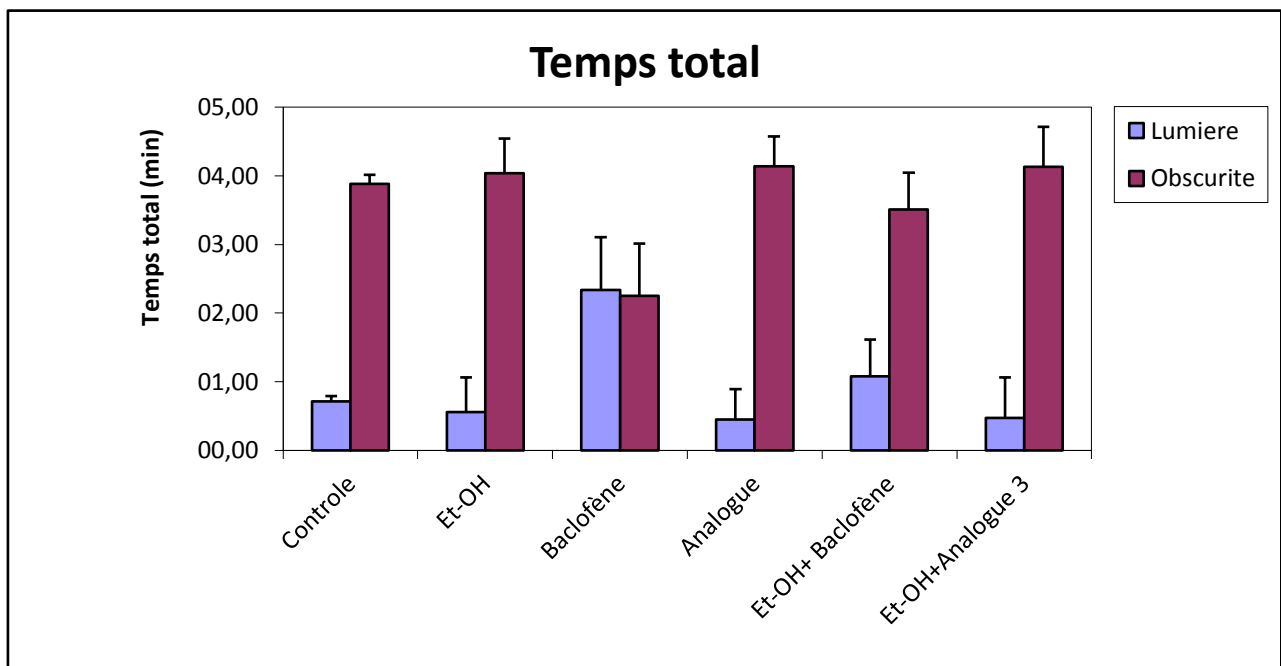


Figure 18 : l'effet du baclofène et son analogue sur le temps total (min) passé dans la lumière et l'obscurité au cours du test light dark box.

4.3. Effet du baclofène et son analogue sur les marqueurs de lésions hépatiques

4.3.1. Dosage de l'activité enzymatique de l'aspartate-aminotransférase TGO ou ASAT

On remarque une augmentation significative de l'activité enzymatique TGO chez les rattes traitées par l'éthanol ($p=0,0136$) et le baclofène comparativement au lot témoin ($p=0,0165$). En revanche on remarque une diminution très significative de cette activité chez les rattes traitées par l'analogue seul ($p=0,0060$) (Fig.19).

Pour les rattes alcooliques le traitement avec le baclofène entraine une diminution non significative de l'activité enzymatique tandis que son analogue l'augmente (Fig.19).

La comparaison entre l'effet du baclofène et son analogue montre une diminution significative de l'activité enzymatique TGO chez les rattes traitées par l'analogue comparativement au baclofène ($p=0,0149$).

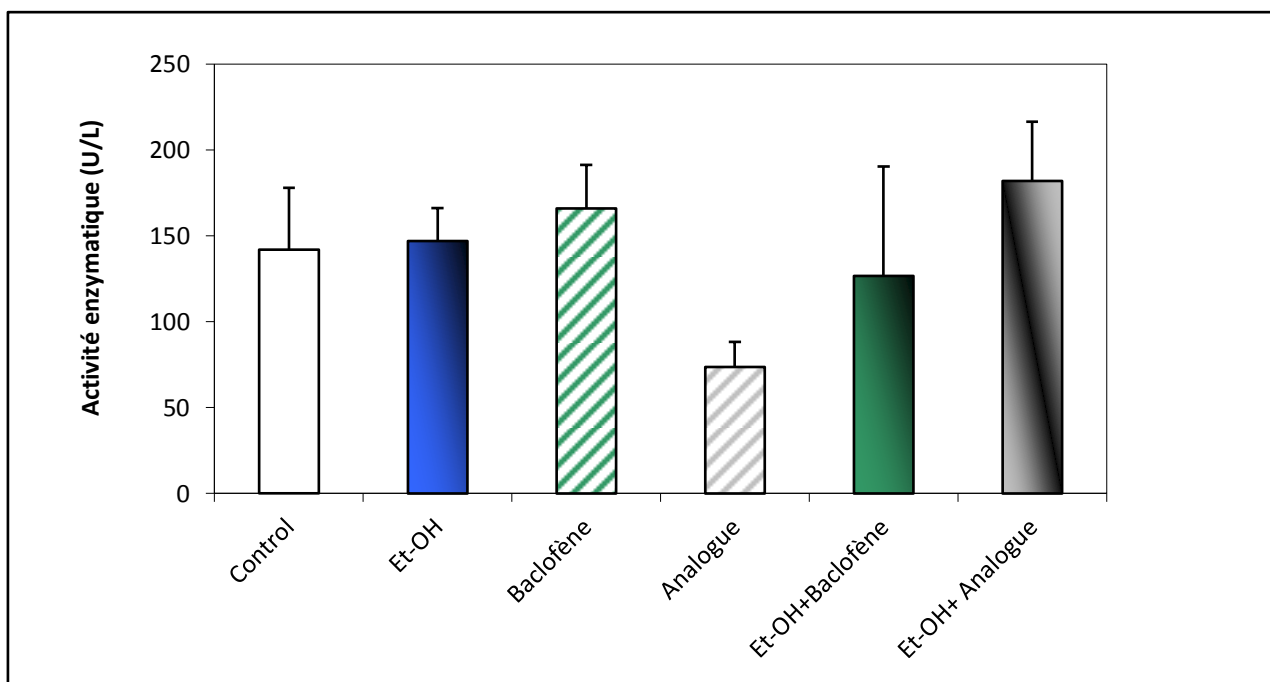


Figure 19 : effet du baclofène et son analogue sur l'activité enzymatique TGO (n≤3).

4.3.2. Dosage de l'activité enzymatique de l'alanine-aminotransférase TGP ou ALAT

Nos résultats (**fig.20**) révèlent que le baclofène augmente l'activité de l'enzyme TGP chez les rattes saines (**p=0,0103**) ou alcooliques. Cependant, l'analogue du baclofène entraîne diminution de l'activité de cette enzyme chez les rattes saines et alcooliques. L'analogue a plus d'effet inhibiteur sur les rattes saines que alcooliques (**p=0,0003**).

La comparaison entre le baclofène et son analogue montre que le traitement par le Baclofène des rattes saines augmente l'activité enzymatique de manière très significative comparativement l'analogue (**p=0,0031**).

Aussi, on remarque une augmentation très significative de l'activité enzymatique chez rattes alcooliques traitées par le Baclofène comparativement à celle traitées par l'Analogue (**p=0,0041**).

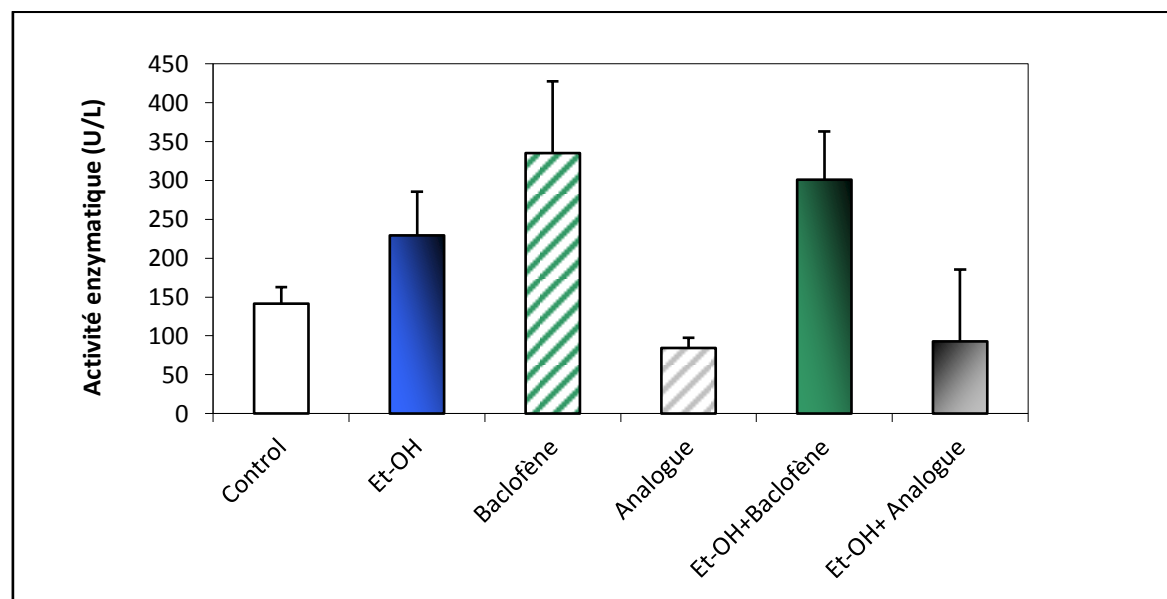


Figure 20 : variation de l'activité enzymatique TGP chez les rattes témoins et traitées (n≤3).

4.3.3. Dosage du gamma-glutamyltransférase (γ -GT)

On remarque dans la (fig.21) que l'activité enzymatique γ -GT est significativement plus élevés chez le lot traité par l'éthanol ($p= 0,0116$) comparativement au contrôle.

L'administration du baclofène ou son analogue chez les rattes saines entraine une augmentation de l'activité enzymatique de manière hautement significative ($p= 0, 0003$) comparativement au contrôle ($p= 0, 0003$).

Chez les rattes alcooliques, le traitement avec le baclofène diminue l'activité de l'enzyme alors que le traitement avec son analogue l'augmente mais de manière non significative.

En comparant les deux composés on note que le baclofène augmente très significativement l'activité du γ -GT comparativement au baclofène ($p= 0, 0035$) chez les rattes saines. Cependant, chez les rattes alcooliques le baclofène diminue l'activité de cette enzyme de manière hautement significative comparativement à son nouvel analogue ($p= 0, 0003$).

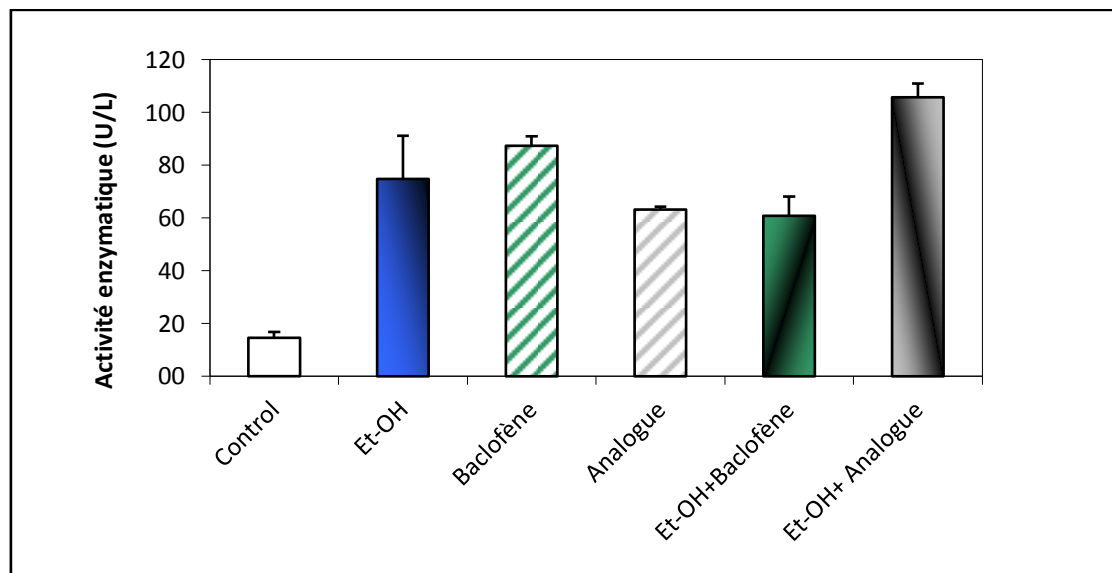


Figure 21 : variation de l'activité enzymatique γ -GT chez le lot témoin et les lots traités (n \leq 3).

Discusión

5. Discussion

5.1. Développement d'un modèle alcoolique

Le premier objectif de notre étude est de développer un modèle de dépendance alcoolique chez les rats ce processus peut être induit par deux méthodes :

- une exposition forcée dans laquelle les animaux reçoivent l'éthanol au moment où l'expérimentateur le décide.
- une consommation spontanée lorsque les animaux décident d'eux même de consommer l'éthanol qui est à leur disposition.

Dans cette étude on a suivi la deuxième méthode, les animaux ont un choix libre entre deux biberons : l'un contenant l'eau et l'autre contenant l'alcool (5%) pendant les trois premiers jours, puis la concentration de l'alcool a été augmentée progressivement jusqu'à 15%, l'augmentation de la concentration de l'alcool est corrélée au taux de la consommation d'alcool. Divers travaux ont reporté cette corrélation tels que : Kelai et al., 2008 ; Molet et al., 2012 et Stragier et al., 2014.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Bell et al., 2003 ; Serra et al., 2003 qui ont reporté que l'augmentation progressive de la concentration de l'alcool aboutit à une consommation plus importante chez les rats comparativement à une concentration fixe (Tordoff and Bachmanov, 2003).

5.2. Effet du baclofène et son nouvel analogue sur la dépendance à l'alcool

Le baclofène est un analogue structural du GABA, plus lipophile donc mieux adapte a une diffusion dans le système nerveux central. Il agit dans le SNC au niveau des synapses en tant qu'agoniste du récepteur GABA_B, lui conférant ses propriétés myorelaxantes (Ameisen et al., 2010 ; Dano et al., 2014).

Plusieurs résultats précliniques confirment le rôle crucial des GABA-B dans le comportement et la neurobiologie des addictions à l'alcool (Cousins et al., 2002 ; Addolorato, 2002 ; Ameisen, 2004; Aranda et Daeppen, 2013 ; Farokhnia et al., 2017).

Discussion

Nos résultats indiquent une diminution de la consommation d'éthanol chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène à des doses de l'ordre de 3 mg/kg ce qui est en accord avec la littérature (Addolorato et al., 2000 ; Colombo et al., 2002 ; Colombo et al., 2003 ; Bucknam, 2006.; Knapp et al., 2007).

Pendant la troisième semaine de traitement on a remarqué une légère diminution de l'effet du baclofène ce qui est en concordance avec les résultats de Beveridge et al., 2013 dans leur étude chez le rat, qui ont également trouvé une diminution de l'effet du baclofène avec son usage chronique, mais toutefois sans épuisement total, ce qui est en faveur d'un effet thérapeutique au long cours (Heetla et al., 2009 ; Journiac et al., 2016).

En dirigeant ses recherches sur les expérimentations animales (notamment chez le rat), Ameisen et son équipe ont trouvé en 2010 qu'avec des doses de 1,5 à 5 mg/kg on puisse obtenir la suppression du *craving* à l'alcool.

En 2000, l'équipe de Colombo a testé différentes doses de baclofène par injection intrapéritonéale (0; 2,5; 5 et 10 mg/kg) une fois par jour pendant 14 jours sur des rats alcool-préférants ayant le choix entre une prise d'alcool ou d'eau. Les résultats ont montré une réduction significative de l'auto-administration d'alcool chez les rats sous baclofène, avec un effet dose dépendant.

La même équipe de Colombo a montré qu'à la dose de 3mg/kg, les rats alcool-préférants naïfs n'ont pas d'appétence pour l'alcool et choisissent de boire de l'eau (Colombo et al., 2002).

En outre, chez les lots traités par le nouvel analogue du baclofène, on a remarqué une diminution importante de la consommation de l'alcool durant les deux premières semaines mais il est important de noter que pendant la troisième semaine de traitement on a remarqué une augmentation modérée de la consommation de l'alcool mais reste toujours inférieure à celle des rattes alcooliques cela peut être expliquer par la diminution de l'effet du baclofène avec son usage chronique (Heetla et al., 2009 ; Journiac et al., 2016), et pour garder le même effet au long cours, la dose de l'analogue doit être plus importante.

5.3. Effet du baclofène et son analogue sur le comportement des animaux

Le test de l'Open Field, initialement décrit par Hall en (1934), ce test est largement utilisé en neurosciences, il est conçu pour évaluer les différences de réactivité émotionnelle chez les rongeurs, mais aussi utilisé pour prédire une activité de type anxiolytique d'une molécule (Greggor et al., 2015 ; Seibenhener et Wooten, 2015). En général, un rat anxieux présente un haut degré d'évitement de l'aire centrale par rapport à la périphérie, donc un comportement moins anxieux sera d'autant plus prononcé lorsque le rat explore la zone centrale (Addolorato et al., 2007 ; Baily et al., 2009 ; Retem et al., 2013).

Le variable reflétant l'anxiété de l'animal dans ce test est le temps passé dans la plate-forme centrale (Buraimoh et al, 2012 ; Zimcikova et al., 2017).

Nos résultats montrent une augmentation du temps passé dans le centre chez les rattes traitées par le baclofène comparativement aux rattes saines, ce qui confirme que le baclofène a un effet anxiolytique chez les rattes saines, cela est en concordance avec la littérature (Brenes Sáenz et al., 2006 ; Agabio et al., 2007 ; Addolorato et al., 2009; Buraimoh et al, 2012 ; Kwako et al., 2016.).

Les résultats révèlent aussi une diminution de l'effet du baclofène chez les rattes alcooliques ce qui converge avec les résultats de Knapp et al., 2007 ; Lorrai et al., 2016.

En revanche, on a remarqué que les rattes traitées par l'analogue du baclofène passent moins de temps dans la zone centrale comparativement aux rattes saines, d'autre part le temps passé dans la partie centrale chez les rattes alcooliques et les rattes alcooliques traitées par l'analogue est presque le même, ce qui peut expliquer par l'incapacité de l'analogue à réduire l'anxiété des rattes.

Dans le test « light/dark box » on a permis aux rattes d'explorer une arène formée de deux compartiments : l'un éclairé, l'autre sombre. Les rats ont généralement horreur des endroits très éclairés. Ainsi, plus le rat est anxieux, plus son exploration se réduira au compartiment sombre (Leger et al., 2012 ; Desikan et al., 2014).

Nos résultats indiquent que pendant le premier épisode toutes les rattes passent beaucoup plus de temps dans la zone Noir que dans la zone éclairée y compris les témoins, cela est dû à l'exposition forcée des rattes à l'arène pour la première fois ce qui le confirme Leger et son équipe en 2012 qui ont trouvé les mêmes résultats.

Par ailleurs, les résultats montrent aussi une augmentation du temps total passé à la lumière chez les rattes traitées par le baclofène par rapport aux rattes saines, ainsi on note une légère augmentation de ce temps chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène comparativement avec les rattes alcooliques, ceci confirme l'effet anxiolytique du baclofène (Grundmann et al., 2007 ; Acevedo et al., 2014 ; Kuleskaya et Voikar 2014 ; Zewde et al., 2017).

En outre, on a remarqué que les rattes traitées par l'analogue du baclofène préfèrent rester plus à la zone obscure que la zone éclairée, cela est en concordance avec les résultats du test précédent « open field » et prouve que l'analogue n'a pas les mêmes propriétés anxiolytiques que le baclofène.

5.4. Effet du baclofène et son analogue sur les marqueurs de lésions hépatiques

Le but de cette partie consiste à étudier l'effet du baclofène et son analogue sur les lésions hépatiques induites par l'alcool en mesurant l'activité des trois enzymes TGP, TGO et γ GT, qui sont les principaux marqueurs du fonctionnement hépatique. (Baudin, 2017).

Une augmentation de la concentration sérique de l'ALAT signe une atteinte hépatocellulaire. Ce test est donc beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'ASAT. En revanche, les γ GT sont peu spécifiques et peuvent être augmentées en cas de consommation d'alcool (Berthélémy, 2015).

D'après nos résultats, le baclofène possède un effet hépatotoxique il augmente de l'activité des enzymes hépatiques (TGP, TGO, γ GT) chez les rattes saines, ce qui est en accord avec les résultats de Dalton et al., 2008 ; El-Husseini et al., 2011 ; Aranda et al., 2013 ; Franchitto et al., 2014 ; Tuboly et al., 2017 et Farokhnia et al., 2017, contrairement aux Imbert et Simon qui ont trouvé en 2015 que le baclofène n'est pas hépatotoxique.

Discussion

Il est bien clair que la toxicité du baclofène diminue chez les rattes alcooliques, car on a noté une diminution de l'activité enzymatique (TGO, γ GT) chez les rattes alcooliques, ce qui est en accord avec les résultats d'Avanesyan *et al* en 2010 et Imbert et Simon en 2015 qui ont prouvé l'existence d'un effet hépatoprotecteur du baclofène.

D'autre part, les résultats montrent une diminution de l'activité des enzymes TGP, TGO chez les rattes traitées par l'analogue du baclofène, ce qui montre que l'analogue a un effet moins toxique que le baclofène.

*Conclusion et
Perspectives*

6. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail est de comparer l'effet d'un analogue du baclofène avec la molécule mère sur : la dépendance alcoolique, le comportement anxieux et les marqueurs de lésions hépatiques chez les rats de la souche *Wistar*.

Après avoir développé une dépendance alcoolique chez les rats, on a commencé à tester l'effet des deux molécules sur les rattes, on a remarqué une diminution de la consommation de l'éthanol chez les rattes traitées par le baclofène et son analogue d'une façon dose dépendante.

Concernant les réactivités émotionnelles, on a distingué que le baclofène possède un effet anxiolytique prouvé par les deux tests de comportement Open Field et Dark/Light box contrairement à son analogue qui n'a pas cet effet.

Par ailleurs, on a remarqué que les deux molécules ont un effet hépatotoxique lorsqu'elles sont administrées seules, mais l'analogue est moins toxique que la molécule mère. En outre, elles possèdent un effet hépatoprotecteur chez les rattes alcooliques.

D'après ces résultats, on a conclu que le baclofène diminue la consommation de l'alcool mais l'effet est dose-dépendant, il a aussi un effet anxiolytique et hépatoprotecteur. Il est important de noter que l'effet du baclofène diminue avec son usage chronique, ce qui est en faveur d'un effet thérapeutique au long cours.

En revanche, on a noté que l'analogue a les mêmes effets que le baclofène concernant l'addiction à l'alcool et l'effet hépatoprotecteur, mais il n'a pas d'effet anxiolytique. Il est important aussi de signaler que l'analogue semble plus efficace dans le traitement des addictions à l'alcool, et moins toxique que le baclofène.

Conclusion et perspectives

A la lumière de ce travail, nous voyons les perspectives suivantes :

- augmenter la dose du baclofène et son analogue au cours de traitement.
- prolonger la durée de traitement.
- tester l'effet du baclofène et son analogue sur d'autre addiction (drogues par exemple).
- réaliser d'autres dosages pour mieux connaitre l'effet des deux molécules sur l'inflammation hépatique.
- réaliser une étude histologique au niveau du foie.
- essayer d'autres voies d'administration des deux molécules.
- tester l'effet de ces molécules sur d'autres modèles d'anxiété.
- étudier l'effet de l'analogue sur les maladies du système nerveux.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- A**cevedo, M., Nizhnikov, M., Molina, J. and Pautassi, R. (2014). Relationship between ethanol-induced activity and anxiolysis in the open field, elevated plus maze, light-dark box, and ethanol intake in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 265, pp.203-215.
- Addolorato, G. (2002).** Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 37(5), pp.504-508.
- Addolorato, G. and Leggio, L. (2010).** Safety and Efficacy of Baclofen in the Treatment of Alcohol-Dependent Patients. *Current Pharmaceutical Design*, 16(19), pp.2113-2117.
- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Colombo, G., Gessa, G. and Gasbarrini, G. (2000).** Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II-Preliminary Clinical Evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(1), pp.67-71.
- Addolorato, G., Leggio, L., Cardone, S., Ferrulli, A. and Gasbarrini, G. (2009).** Role of the GABAB receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol*, 43(7), pp.559-563.
- Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Bedogni, G., Caputo, F., Gasbarrini, G., Landolfi, R., Nesci, A., Vonghia, L., D'Angelo, C., Mirijello, A., Malandrino, N., Capristo, E., Cammarota, G., Rapaccini, G., Pozzi, G., Martinotti, G., Di Nicola, M., De Filippis, R., Janiri, L., Portale, G., Tilli, P., Buccelletti, F., Migneco, A., Gentiloni, N. and Nicotra, N. (2011).** Dose-Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcohol and Alcoholism*, 46(3), pp.312-317.

Références bibliographiques

- Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Vonghia, L., Mirijello, A., Abenavoli, L., D'Angelo, C., Caputo, F., Zambon, A., Haber, P. and Gasbarrini, G. (2007).** Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The Lancet*, 370(9603), pp.1915-1922.
- Addy, C., Bateman, K. and Bell, N. (2013).** 247 Diagnoses of cystic fibrosis liver disease in an adult cystic fibrosis centre. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12, p.S111.
- Agabio, R., Marras, P., Addolorato, G., Carpiniello, B. and Gessa, G. (2007).** Baclofen Suppresses Alcohol Intake and Craving for Alcohol in a Schizophrenic Alcohol-Dependent Patient. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(3), pp.319-320.
- Al-Eryani, L., Wahlang, B., Falkner, K., Guardiola, J., Clair, H., Prough, R. and Cave, M. (2014).** Identification of Environmental Chemicals Associated with the Development of Toxicant-associated Fatty Liver Disease in Rodents. *Toxicologic Pathology*, 43(4), pp.482-497.
- Aloman, C., Friedman, S. and Merad, M. (2011).** Dendritic Cells in Alcoholic Liver Injury and Fibrosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(5), pp.776-781.
- Aloona, S., Singh, B. and Neki, N. (2017).** Prevalence of Hepatitis B in Alcoholic Liver Disease. *Annals of International medical and Dental Research*, 3(2).
- Alzolibani, A. and Zedan, K. (2012).** Macrolides in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *Mediators of Inflammation*, 2012, pp.1-7.
- Ambade, A., Satishchandran, A., Gyongyosi, B., Lowe, P. and Szabo, G. (2016).** Adult mouse model of early hepatocellular carcinoma promoted by alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(16), p.4091.
- AMEISEN, O. (2004).** Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: A self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism*, 40(2), pp.147-150.
- Ameisen, O. (2005).** Naltrexone Treatment for Alcohol Dependency. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 294(8), pp.899-900.

Références bibliographiques

- Ameisen, O. and de Beaurepaire, R. (2010).** Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 168(2), pp.159-162.
- Aranda, E., Lacroix, G., Cotte, J., Cungi, P. and Meaudre, E. (2013).** L'hémodialyse est utile en cas d'intoxication grave au baclofène. *Annales de Toxicologie Analytique*, 25(1), pp.37-38.
- Arrant, A., Schramm-Sapyta, N. and Kuhn, C. (2013).** Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. *Behavioural Brain Research*, 256, pp.119-127.
- Aubin, H. and Daeppen, J. (2013).** Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: A systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), pp.15-29.
- Bailey, J., Hill, K., Oesterle, S. and Hawkins, J. (2009).** Parenting practices and problem behavior across three generations: Monitoring, harsh discipline, and drug use in the intergenerational transmission of externalizing behavior. *Developmental Psychology*, 45(5), pp.1214-1226.
- Baizabal-Aguirre, V., Rosales, C., López-Macías, C. and Gómez, M. (2014).** Control and Resolution Mechanisms of the Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation*, 2014, pp.1-2.
- Balbo, S. and Brooks, P. (2015).** Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. *AdvExp Med Biol*, pp.815:71-88.
- Ballestri, S., Nascimbeni, N., Romagnoli, D., Baldelli, E. and Lonardo, A. (2016).** The role of nuclear receptors in the pathophysiology, natural course, and drug treatment of NAFLD in humans. *Adv. Ther.*, 33, pp.291–319.
- Barnig, C. (2016).** Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. *Revue Française d'Allergologie*, 56(1), pp.38-42.

Références bibliographiques

- Baudin, B. (2017).** Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017(490), pp.25-33.
- Bell, R., Rodd-Henricks, Z., Kuc, K., Lumeng, L., Li, T., Murphy, J. and McBride, W. (2003).** Effects of concurrent access to a single concentration or multiple concentrations of ethanol on the intake of ethanol by male and female periadolescent alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol*, 29(3), pp.137-148.
- Berthélémy, S. (2015).** Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(544), pp.59-61.
- Beveridge, T., Smith, H. and Porrino, L. (2013).** Differential development of tolerance to the functional and behavioral effects of repeated baclofen treatment in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 106, pp.27-32.
- Bishehsari, F., Magno, E., Swanson, G., Desai, V., Voigt, R., Forsyth, C. and Keshavarzian, A. (2016).** Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *ALCOHOL RESEARCH: Current Reviews*, 32(2).
- Brenes Sáenz, J., Villagra, O. and Fornaguera Trías, J. (2006).** Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavioural Brain Research*, 169(1), pp.57-65.
- Brissette, P. (2009).** Un verre de trop. *COntEXTES*, (6).
- BUCKNAM, W. (2006).** Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol and Alcoholism*, 42(2), pp.158-160.
- Buraimoh, A. (2013).** Effects of Aluminium Chloride Exposure on the Histology of lungs of Wistar Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*.
- Burra, P. and Germani, G. (2017).** Transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Clinical Liver Disease*, 9(6), pp.141-143.
- Cassard, A., Gérard, P. and Perlemuter, G. (2017).** Microbiota, Liver Diseases, and Alcohol. *Microbiology Spectrum*, 5(4).
- Cassard-Doulier, A. and Perlemuter, G. (2011).** Inflammation hépatique liée à l'obésité (NASH). *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 46(5), pp.240-246.

Références bibliographiques

- Cave, M. (2016).** Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 1859, pp.1083–1099.
- Ceni, E., Mello, T. and Galli, A. (2014).** Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, 20(47), pp.17756-17772.
- Colombo, G. (2002).** The gabab receptor agonists baclofen and cgp 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol and Alcoholism*, 37(5), pp.499-503.
- Colombo, G., Agabio, R., Carai, M., Lobina, C., Pani, M., Reali, R., Addolorato, G. and Gessa, G. (2000).** Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Intake and Withdrawal Severity: I-Preclinical Evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(1), pp.58-66.
- Cousins, M., Roberts, D. and Wit, H. (2002).** GABAB receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence*, 65(3), pp.209-220.
- Coutier, F., Gil, H., Tavernier, L., Humbert, S., Méaux-Ruault, N. and Magy-Bertrand, N. (2017).** Une cause inhabituelle de syndrome inflammatoire prolongé. *La Revue de Médecine Interne*, 38(2), pp.152-153.
- Dalton, C., Keenan, E., Jarrett, L., Buckley, L. and Stevenson, V. (2008).** The safety of baclofen in pregnancy: intrathecal therapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(4), pp.571-572.
- Dano, C., Le Geay, F. and Brière, M. (2014).** Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes. *L'Encéphale*, 40(3), pp.276-285.
- Dario, A. and Tomei, G. (2004).** A Benefit-Risk Assessment of Baclofen in Severe Spinal Spasticity. *Drug Safety*, 27(11), pp.799-818.
- Desikan, A., Wills, D. and Ehlers, C. (2014).** Ontogeny and adolescent alcohol exposure in Wistar rats: open field conflict, light/dark box and forced swim test. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 122, pp.279-285.

Références bibliographiques

Donnadieu-Rigole, H., Perney, P. and Pageaux, G. (2015). Consommation d'alcool après greffe de foie chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique. *La Presse Médicale*, 44(5), pp.481-485.

Du, C., Bhatia, M., Tang, S., Zhang, M. and Steiner, T. (2015). Mediators of Inflammation: Inflammation in Cancer, Chronic Diseases, and Wound Healing. *Mediators of Inflammation*, 2015, pp.1-2.

El-Husseini, A., Sabucedo, A., Lamarche, J., Courville, C. and Peguero, A.

(2011). Baclofen Toxicity in Patients with Advanced Nephropathy: Proposal for New Labeling. *American Journal of Nephrology*, 34(6), pp.491-495.

Farokhnia, M., Schwandt, M., Lee, M., Bollinger, J., Farinelli, L., Amodio, J.,

Sewell, L., Lionetti, T., Spero, D. and Leggio, L. (2017). Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: A randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Translational Psychiatry*, 7(4), p.e1108.

Fernandes, J., Cobucci, R., Jatobá, C., de Medeiros Fernandes, T., de Azevedo, J. and de Araújo, J. (2015). The Role of the Mediators of Inflammation in Cancer Development. *Pathology & Oncology Research*, 21(3), pp.527-534.

Fleming, J., Norenberg, M., Ramsay, D., Dekaban, G., Marcillo, A., Saenz, A., Pasquale-Styles, M., Dietrich, W. and Weaver, L. (2006). The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain*, 129(12), pp.3249-3269.

Franchitto, N., Pelissier, F., Lauque, D., Simon, N. and Lançon, C. (2014). Self-Intoxication with Baclofen in Alcohol-Dependent Patients with Co-existing Psychiatric Illness: An Emergency Department Case Series. *Alcohol and Alcoholism*, 49(1), pp.79-83.

Fraser, A., MacNeil, W. and Isner, A. (1991). Toxicological Analysis of a Fatal Baclofen (Lioresal) Ingestion. *Journal of Forensic Sciences*, 36(5), p.13182J.

Garbutt, J., Kampov-Polevoy, A., Gallop, R., Kalka-Juhl, L. and Flannery, B.

(2010). Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(11), pp.1849-1857.

Gavrilyuk, O. (2014). Interrelation between fibrosis, angiogenesis and ductular reaction in progression of chronic steatohepatitis (alcoholic and non-alcoholic) and hepatitis C virus infection. *Pathologia*, 0(2).

Gérard, A. (2012). Inflammation et Cicatrisation. *Basic Pathology -Anatomie Pathologique*, 38(9).

González-Reimers, E. (2014). Alcoholism: A systemic proinflammatory condition. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), p.14660.

Greggor, A., Thornton, A. and Clayton, N. (2015). Neophobia is not only avoidance: improving neophobia tests by combining cognition and ecology. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 6, pp.82-89.

Griffin, A. and Diquelou, M. (2015). Innovative problem solving in birds: a cross-species comparison of two highly successful passerines. *Animal Behaviour*, 100, pp.84-94.

Gross, B., Pawlak, M., Lefebvre, P. and Staels, B. (2017). PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(1), pp.36-49.

Grundmann, O., Nakajima, J., Seo, S. and Butterweck, V. (2007). Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3), pp.406-411.

Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. and Day, C. (2016). Nonalcoholic fatty liver

disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annu. Rev. Pathol*, 11, pp.451–496.

Références bibliographiques

- Heetla, H., Staal, M., Kliphuis, C. and van Laar, T. (2009).** The incidence and management of tolerance in intrathecal baclofen therapy. *Spinal Cord*, 47(10), pp.751-756.
- Heindel, J. (2016).** Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod. Toxicol*, 68, pp.3-33.
- Heyser, C., Schulteis, G. and Koob, G. (1997).** Increased Ethanol Self-Administration after a Period of Imposed Ethanol Deprivation in Rats Trained in a Limited Access Paradigm. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 21(5), p.784.
- Heyser, C., Schulteis, G. and Koob, G. (2006).** Increased Ethanol Self-Administration after a Period of Imposed Ethanol Deprivation in Rats Trained in a Limited Access Paradigm. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21(5), pp.784-791.
- Horie, Y. (2012).** Granulocytapheresis and plasma exchange for severe alcoholic hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27, pp.99-103.
- Imbert, B. and Simon, N. (2016).** Pharmacologie du baclofène et utilisation chez le patient alcoolo-dépendant. Une mise au point à l'usage du clinicien. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 51(3), pp.189-196.
- Imbert, B., Alvarez, J. and Simon, N. (2015).** Anticraving Effect of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(9), pp.1602-1608.
- Joshi, K., Kohli, A., Manch, R. and Gish, R. (2016).** Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 20(3), pp.563-580.
- Journiac, K., Pascuttini, F. and Touzeau, D. (2016).** La saga du baclofène et le changement de paradigme de la prise en charge de l'addiction à l'alcool. *La Presse Médicale*, 45(12), pp.1117-1123.

Kelai, S., Maussion, G., Noble, F., Boni, C., Ramoz, N., Moalic, J., Peuchmaur,

M., Gorwood, P. and Simonneau, M. (2008). Nr3x3 upregulation in the globus pallidus of mice developing cocaine addiction. *NeuroReport*, 19(7), pp.751-755.

Kim, W., Choi, Y., Joo, S. and Jung, Y. (2017). Alcoholic hepatitis histological scores predict short-term survival in Asian patients with biopsy-proven alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 66(1), p.S118.

Knapp, D., Overstreet, D. and Breese, G. (2007). Baclofen Blocks Expression and Sensitization of Anxiety-Like Behavior in an Animal Model of Repeated Stress and Ethanol Withdrawal. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 0(0), p.070212174136006.

Kuleskaya, N. and Voikar, V. (2014). Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light–dark box and open-field arena: Role of equipment and procedure. *Physiology & Behavior*, 133, pp.30-38.

Kwako, L., Momenan, R., Litten, R., Koob, G. and Goldman, D. (2016). Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biological Psychiatry*, 80(3), pp.179-189.

Labat, L., Goncalves, A., Cleophax, C., Megarbane, B. and Decleves, X. (2017).

Dosage du baclofène dans le plasma en chromatographie phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem : à propos d'un cas de surdosage. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 28(3), pp.211-217.

Lahmek, P. and Nahon, S. (2009). Épidémiologie et facteur de risque de la maladie alcoolique du foie. *EMC - Hépatologie*, 4(2), pp.1-8.

Lanoux, T., Lebrun, D., Andreu, P., Just, B. and Mateu, P. (2014). Baclofen poisoning. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26(4), pp.206-207.

Lanthier, N. and Spahr, L. (2016). SPINK1, macrophages et cellules progénitrices du foie. *médecine/sciences*, 32(2), pp.149-152.

Références bibliographiques

- Lata, J. (2010).** Chronic Liver Diseases as Liver Tumor Precursors. *Digestive Diseases*, 28(4-5), pp.596-599.
- Lee, J., Gang, G., Kim, D., Kim, Y., Koo, S., Lee, C. and Choi, H. (2013).** Ursodeoxycholic Acid Inhibits Liver X Receptor α -mediated Hepatic Lipogenesis via Induction of the Nuclear Corepressor SMILE. *Journal of Biological Chemistry*, 289(2), pp.1079-1091.
- Leger, M., Quiedeville, A., Bouet, V., Haelewyn, B., Boulouard, M., Schumann-Bard, P. and Freret, T. (2013).** Object recognition test in mice. *Nature Protocols*, 8(12), pp.2531-2537.
- Leggio, L., Garbutt, J. and Addolorato, G. (2010).** Effectiveness and Safety of Baclofen in the Treatment of Alcohol Dependent Patients. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 9(1), pp.33-44.
- Leggio, L., Zywiak, W., Edwards, S., Tidey, J., Swift, R. and Kenna, G. (2015).** A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology*, 232(1), pp.233-243.
- Lemoine, M. and Serfaty, L. (2011).** Foie métabolique. *EMC - Hépatologie*, 6(4), pp.1-12.
- Leung, N., Whyte, I. and Isbister, G. (2006).** Baclofen overdose: Defining the spectrum of toxicity. *Emergency Medicine Australasia*, 18(1), pp.77-82.
- Levene, A., Kudo, H., Armstrong, M., Thursz, M., Gedroyc, W., Anstee, Q. and Goldin, R. (2012).** Quantifying hepatic steatosis - more than meets the eye. *Histopathology*, 60(6), pp.971-981.
- Liang, R. (2015).** Advances in alcoholic liver disease: An update on alcoholic hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), p.11893.
- Liang, W., Chikritzhs, T., Pascal, R. and Binns, C. (2011).** Mortality rate of alcoholic liver disease and risk of hospitalization for alcoholic liver cirrhosis, alcoholic hepatitis and alcoholic liver failure in Australia between 1993 and 2005. *Internal Medicine Journal*, 41(1a), pp.34-41.

Références bibliographiques

Liu, J. and Wang, L. (2015). Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Llopis, M., Cassard-Doulier, A., Bosch, L., Bruneau, A., Martin, J., Le Roy, T., Wrosek, L., Rabot, S., Berrebi, D., Naveau, S., Gérard, P. and Perlemuter, G. (2014). P183: Le microbiote intestinal détermine la sévérité de la maladie alcoolique du foie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, pp.S163-S164.

Lorrai, I., Maccioni, P., Gessa, G. and Colombo, G. (2016). R(+)-Baclofen, but Not S(-)-Baclofen, Alters Alcohol Self-Administration in Alcohol-Preferring Rats. *Frontiers in Psychiatry*, 7.

Lucey, M. (2007). Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 11(2), pp.283-289.

Marsot, A., Imbert, B., Alvarez, J., Grassin-Delyle, S., Jaquet, I., Lançon, C.

and Simon, N. (2013). High Variability in the Exposure of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(2), pp.316-321.

Martagón, A., Lin, J., Cimini, S., Webb, P. and Phillips, K. (2015). The Amelioration of Hepatic Steatosis by Thyroid Hormone Receptor Agonists Is Insufficient to Restore Insulin Sensitivity in Ob/Ob Mice. *PLOS ONE*, 10(4), p.e0122987.

Mathurin, P. (2009). L'alcool et le foie. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(8-9), pp.840-849.

Mellor, C., Steinmetz, F. and Cronin, M. (2015). The identification of nuclear receptors associated with hepatic steatosis to develop and extend adverse outcome pathways. *Critical Reviews in Toxicology*, 46(2), pp.138-152.

Menecier, P., Fernandez, L., Plattier, S. and Ploton, L. (2017). L'alcoolisme est-il toujours une maladie au XXI e siècle?. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 176(1), pp.42-47.

Références bibliographiques

- Meyer, A., Lannes, B., Goetz, J., Echaniz-Laguna, A., Lipsker, D., Arnaud, L., Martin, T., Gottenberg, J., Geny, B. and Sibilia, J. (2017).** Les nouvelles myopathies inflammatoires. *Revue du Rhumatisme*, 84(5), pp.392-402.
- Michelotti, G., Machado, M. and Diehl, A. (2013).** NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(11), pp.656-665.
- Molet, J., Bouaziz, E., Hamon, M. and Lanfumey, L. (2012).** Early exposure to ethanol differentially affects ethanol preference at adult age in two inbred mouse strains. *Neuropharmacology*, 63(2), pp.338-348.
- Moore, E. and Boehm, S. (2009).** Site-specific microinjection of baclofen into the anterior ventral tegmental area reduces binge-like ethanol intake in male C57BL/6J mice. *Behavioral Neuroscience*, 123(3), pp.555-563.
- Müller, C., Geisel, O., Pelz, P., Higl, V., Krüger, J., Stickel, A., Beck, A., Wernecke, K., Hellweg, R. and Heinz, A. (2015).** High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), pp.1167-1177.
- Muzyk, A., Leung, Brennan, J., Gagliardi and Rivelli (2013).** Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: A review. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, p.99.
- Naassila, M. (2017).** Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool. *La Presse Médicale*.
- Nahas, J. and Im, G. (2017).** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Clinical Liver Disease*, 11(3), pp.69-72.
- Nahon, P. (2009).** Marqueurs non invasifs de fibrose dans la maladie alcoolique du foie. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(12), pp.1154-1156.
- Naveau, S. (2009).** Hépatite alcoolique aiguë. *EMC - Hépatologie*, 4(2), pp.1-9.
- Nguyen, A., Nougier-Rateau, I., Pillon, F. and Buxeraud, J. (2016).** Utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(552), pp.37-41.

Références bibliographiques

- ODILE and Sergent (2014).** Acides gras polyinsaturés oméga 3 et toxicité hépatique de l'éthanol : rôle duremodelage membranaire. *Nutrition clinique et métabolisme*, pp.17–28.
- Oishi, N., Yamashita, T. and Kaneko, S. (2014).** Molecular Biology of Liver Cancer Stem Cells. *Liver Cancer*, 3(2), pp.71-84.
- Papandreou, D. (2015).** Role of diet on non-alcoholic fatty liver disease: An updated narrative review. *World Journal of Hepatology*, 7(3), p.575.
- Park, B., Lee, H. and Lee, Y. (2016).** Alcoholic liver disease: focus on prodromal gut health. *Journal of Digestive Diseases*, 17(8), pp.493-500.
- Pastor, A., Jones, D. and Currie, J. (2012).** High-Dose Baclofen for Treatment-Resistant Alcohol Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(2), pp.266-268.
- Paugam-Burtz, C. (2011).** Cirrhose et risque opératoire. *La Presse Médicale*, 40(1), pp.17-23.
- Pavlov, C., Casazza, G., Nikolova, D., Tsochatzis, E., Burroughs, A., Ivashkin, V. and Gluud, C. (2015).** Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Peck-Radosavljevic, M. (2014).** Drug Therapy for Advanced-Stage Liver Cancer. *Liver Cancer*, 3(2), pp.125-131.
- Peters, S., Slattery, D., Uschold-Schmidt, N., Reber, S. and Neumann, I. (2014).** Dose-dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin receptor binding and stress-related parameters in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 42, pp.225-236.
- Ponizovsky, A., Rosca, P., Aronovich, E., Weizman, A. and Grinshpoon, A. (2015).** Baclofen as Add-On to Standard Psychosocial Treatment for Alcohol

Références bibliographiques

Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With 1 Year Follow-Up. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 52, pp.24-30.

Poupon, R. (2010). Cirrhose biliaire primitive. *EMC - Hépatologie*, 5(4), pp.1-7.

Pradalier, A. and Cauvain, A. (2006). Le syndrome auto-inflammatoire. *Pathologie Biologie*, 54(3), pp.171-178.

Prin, L., Hachulla, E., Hennaache, B., Bannotte, B., Dubucquoi, S., Abbal, M., Faure, G. and Bouletreau, P. (2009). Inflammation. *w3med université lille2 france*.

Pruis, M., Lendvai, Á., Bloks, V., Zwier, M., Baller, J., de Bruin, A., Groen, A. and Plösch, T. (2013). Maternal western diet primes non-alcoholic fatty liver disease in adult mouse offspring. *Acta Physiologica*, 210(1), pp.215-227.

Raiten, D., Ashour, F., Ross, A., Meydani, S., Dawson, H., Stephensen, C.,

Brabin, B., Suchdev, P. and van Ommen, B. (2015). Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE). *The Journal of Nutrition*, 145(5), pp.1039S-1108S.

Reeves, H., Zaki, M. and Day, C. (2016). Hepatocellular Carcinoma in Obesity, Type 2 Diabetes, and NAFLD. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(5), pp.1234-1245.

Retem, C., Bairi, A., Attalah, S., Siaud, P. and Tahraoui, A. (2013). Study on adaptive capacity and behavioral stress of separation (mother-juvenile) in rats wistar. *Sciences & Technologie C*, 37, pp.9-15.

Rigal, L., Alexandre-Dubroeuq, C., de Beaurepaire, R., Le Jeune, C. and Jaury, P. (2012). Abstinence and 'Low-Risk' Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among 'High-Risk' Drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 47(4), pp.439-442.

Robinson, M., Harmon, C. and O'Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*, 13(3), pp.267-276.

Références bibliographiques

- Rolland, B., Deheul, S., Danel, T., Bordet, R. and Cottencin, O. (2012).** A Case of De novo Seizures Following a Probable Interaction of High-Dose Baclofen with Alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 47(5), pp.577-580.
- Salimov, R. and Salimova, N. (1993).** The alcohol-deprivation effect in hybrid mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 32(2), pp.187-191.
- Seibenhener, M. and Wooten, M. (2015).** Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, (96).
- Serra, S., Brunetti, G., Vacca, G., Lobina, C., Carai, M., Gessa, G. and Colombo, G. (2003).** Stable preference for high ethanol concentrations after ethanol deprivation in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Alcohol*, 29(2), pp.101-108.
- Sha, L., Hor-Yue, T., Ning, W., Zhang-Jin, Z., Lixing, L., Chi-Woon, W. and Yibin, F. (2015).** The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci*, 16(11), pp.26087-26124.
- Sinclair, A. (2014).** The resolution of inflammation: Is there anything nutrients can do for it?. *Nutrition Bulletin*, 39(1), pp.141-142.
- Singh, R., Mishra, M. and Aggarwal, H. (2017).** Inflammation, Immunity, and Cancer. *Mediators of Inflammation*, 2017, pp.1-1.
- Smolen, J., Aletaha, D. and Steiner, G. (2009).** Does damage cause inflammation? Revisiting the link between joint damage and inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(2), pp.159-162.
- Spanagel, R., Höltter, S., Allingham, K., Landgraf, R. and Zieglgänsberger, W. (1996).** Acamprosate and alcohol: I. Effects on alcohol intake following alcohol deprivation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 305(1-3), pp.39-44.
- Stewart, A. (2009).** Mediators and receptors in the resolution of inflammation: drug targeting opportunities. *British Journal of Pharmacology*, 158(4), pp.933-935.

Références bibliographiques

- Stickel, F., Moreno, C., Hampe, J. and Morgan, M. (2017).** The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 66(1), pp.195-211.
- Stragier, E., Massart, R., Sallery, M., Hamon, M., Geny, D., Martin, V., Boulle, F. and Lanfumey, L. (2014).** Ethanol-induced epigenetic regulations at the Bdnf gene in C57BL/6J mice. *Molecular Psychiatry*, 20(3), pp.405-412.
- Strakovsky, R., Wang, H., Engeseth, N., Flaws, J., Helferich, W., Pan, Y. and Lezmi, S. (2015).** Developmental bisphenol A (BPA) exposure leads to sex-specific modification of hepatic gene expression and epigenome at birth that may exacerbate high-fat diet-induced hepatic steatosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284(2), pp.101-112.
- Sugimoto, K. and Takei, Y. (2016).** Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatology Research*, 47(1), pp.70-79.
- Sun, M., Cui, W., Woody, S. and Staudinger, J. (2015).** Pregnane X Receptor Modulates the Inflammatory Response in Primary Cultures of Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(3), pp.335-343.
- Tan, Z., Liu, Q., Jiang, R., Lv, L., Shoto, S., Maillet, I., Quesniaux, V., Tang, J., Zhang, W., Sun, B. and Ryffel, B. (2017).** Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells. *Cellular & Molecular Immunology*.
- Teixeira-Clerc, F. (2015).** Effets hépatiques de l'alcool. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50(2), pp.94-102.
- Thill, C., Constanzo, L., Pessey, F., Aries, P., Montelescaut, É., Sapin, J., Vaillant, C. and Drouillard, I. (2016).** Intoxication médicamenteuse volontaire au baclofène : du coma calme hypotonique à l'état de mal épileptique.
- Todd, D. and Gould (2009).** Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. *Neuromethods*, 337.
- Tordoff, M. (2003).** Mouse Taste Preference Tests: Why Only Two Bottles?. *Chemical Senses*, 28(4), pp.315-324.

Références bibliographiques

- Trabut, J., Thépot, V., Terris, B., Sogni, P., Nalpas, B. and Pol, S. (2014).** Évaluation pronostique de la maladie alcoolique du foie : comment et pourquoi ? *La Presse Médicale*, 43(2), pp.124-134.
- Tuboly, E., Molnár, R., Tőkés, T., Turányi, R., Hartmann, P., Mészáros, A., Strifler, G., Földesi, I., Siska, A., Szabó, A., Mohácsi, Á., Szabó, G. and Boros, M. (2017).** Excessive alcohol consumption induces methane production in humans and rats. *Scientific Reports*, 7(1).
- V**androux, D., Charifou, Y., Allyn, J., Angue, M. and Martinet, O. (2015). Intoxications graves au baclofène en réanimation. *Anesthésie & Réanimation*, 1, pp.A258-A259.
- Varela, M., Mogildea, M., Moreno, I. and Lopes, A. (2017).** Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*.
- Vieira-Potter, V. (2014).** Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cellular Microbiology*, 16(10), pp.1484-1492.
- Voitot, H. (2006).** Biologie et cirrhose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006(387), pp.65-71.
- W**ang, H. (2010). Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World Journal of Gastroenterology*, 16(11), p.1304.
- Wang, K. (2016).** Molecular mechanism of hepatic steatosis: pathophysiological role of autophagy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 18.
- Weber, S. and Lammert, F. (2017).** Genetics in liver diseases: From diagnostics to precise therapy. *Clinical Liver Disease*, 9(1), pp.1-4.
- Wei, J., Sun, X., Chen, Y., Li, Y., Song, L., Zhou, Z., Xu, B., Lin, Y. and Xu, S. (2014).** Perinatal exposure to bisphenol A exacerbates nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in male rat offspring fed on a high-fat diet. *Journal of Endocrinology*, 222(3), pp.313-325.

Références bibliographiques

Wesolowski, S., Kasmi, K., Jonscher, K. and Friedman, J. (2016). Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), pp.81-96.

WOLFFGRAMM, J. (1995). From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behavioural Brain Research*, 70(1), pp.77-94.

Wynn, T. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*, 214(2), pp.199-210.

Yamini, D., Lee, S., Avanesyan, A., Walter, M. and Runyon, B. (2014).

Utilization of Baclofen in Maintenance of Alcohol Abstinence in Patients with Alcohol Dependence and Alcoholic Hepatitis with or without Cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism*, 49(4), pp.453-456.

Zewde, A., Yu, F., Nayak, S., Tallarida, C., Reitz, A., Kirby, L. and Rawls, S.

(2017). PLDT (planarian light/dark test): an invertebrate assay to quantify defensive responding and study anxiety-like effects. *Journal of Neuroscience Methods*, 293, pp.284-288.

Zeybel, M., Hardy, T., Robinson, S., Fox, C., Anstee, Q., Ness, T., Masson, S., Mathers, J., French, J., White, S. and Mann, J. (2015). Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clinical Epigenetics*, 7(1).

Zhao, C., Sun, J., Fang, C. and Tang, F. (2013). 1,8-Cineol Attenuates LPS-Induced Acute Pulmonary Inflammation in Mice. *Inflammation*, 37(2), pp.566-572.

Zheng, X., Ren, W., Gong, L., Long, J., Luo, R. and Wang, Y. (2017). The Great Chinese Famine Exposure in Early Life and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Women. *Annals of Hepatology*, 16(6), pp.0-0.

Références bibliographiques

- Zhong, Z., Ramshesh, V., Rehman, H., Liu, Q., Theruvath, T., Krishnasamy, Y. and Lemasters, J. (2014).** Acute Ethanol Causes Hepatic Mitochondrial Depolarization in Mice: Role of Ethanol Metabolism. *PLoS ONE*, 9(3), p.e91308.
- Zhuo, M. (2016).** Neural Mechanisms Underlying Anxiety–Chronic Pain Interactions. *Trends in Neurosciences*, 39(3), pp.136-145.
- Zimcikova, E., Simko, J., Karesova, I., Kremlacek, J. and Malakova, J. (2017).** Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test?. *Seizure*, 52, pp.35-40.

Annexe

Annexe

Annexe

Tableau n 1 : Effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone centrale au cours du test de champ ouvert (Open Field), valeurs p obtenue à partir de test t de student (seuil de signification $p \leq 0.05$).

	ET-OH	BAC	ANA	ET-OH + BAC	ET-OH+ANA
CTR	0,48846191	0,030294202	0,39913554	0,2807686	0,393490662
ET-OH	non	0,011582815	0,34730035	0,311918832	0,351348472
BAC	non	non	0,00865908	0,009553102	0,010194481
ANA	non	non	non	0,164327606	0,5
ET-OH+BAC	non	non	non	non	0,181713035

Tableau n 2 : Effet du baclofène et son analogue sur le temps (s) passé dans la zone périphérique au cours du test de champ ouvert (Open Field), valeurs p obtenue à partir de test t de student (seuil de signification $p \leq 0.05$).

	ET-OH	BAC	ANA	ET-OH + BAC	ET-OH+ANA
CTR	0,13456389	0,158633393	0,04750583	0,236324719	0,208393689
ET-OH	non	0,349280796	0,01716342	0,311918832	0,141056225
BAC	non	non	0,03234842	0,443360512	0,115384508
ANA	non	non	non	0,015233146	0,219379921
ET-OH+BAC	non	non	non	non	0,136569313

Annexe

Tableau n 3 : Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme TGO, valeurs p obtenue à partir de test t de student (seuil de signification $p \leq 0.05$).

	ET-OH	Bac	Ana	ET-OH + Bac	ET-OH + Ana
CTR	0,01364187	0,01654215	0,00604865	0,32773699	0,05096395
ET-OH	Non	0,32773699	0,09596842	0,32773699	0,45086435
Ana	Non	0,01491547	Non	0,15618719	0,14235247
Bac	Non	Non	Non	0,32773699	0,38544315
ET-OH + Ana	Non	Non	Non	0,22219507	Non

Tableau n 4 : Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme TGP, valeurs p obtenue à partir de test t de student (seuil de signification $p \leq 0.05$).

	ET-OH	Bac	Ana	ET-OH + Bac	ET-OH + Ana
CTR	0,19206293	0,01033637	0,00035275	0,01624572	0,02907825
ET-OH	Non	0,00158957	0,02705609	0,12673343	0,05504513
Ana	Non	0,00317257	Non	0,00424905	0,23638209
Bac	Non	Non	Non	0,30183643	0,00473704
ET-OH + Ana	Non	Non	Non	0,00415537	Non

Annexe

Tableau n 5: Effet du baclofène et son analogue sur l'activité de l'enzyme γ -GT, valeurs p obtenue à partir de test t de student (seuil de signification $p \leq 0.05$).

	Et-OH	BAC	Ana	Et-OH +BAC	Et-OH +Ana
CTR	0,01167994	0,0003035	0,00035838	0,00285189	0,00040085
Et-OH	Non	0,11973752	0,17051791	0,19476503	0,06128502
BAC	Non	Non	0,00354805	0,01876644	0,02616172
Et-OH+BAC	Non	Non	Non	Non	0,00035426

Résumé

Résumé

L'objectif de ce travail est de comparer l'effet du baclofène avec un nouvel analogue de synthèse sur la dépendance alcoolique, le comportement anxieux et les marqueurs de lésions hépatiques induites par l'alcool chez les rats de la souche *Wistar*.

Nous avons développé une dépendance alcoolique chez les rats selon la méthode de la consommation spontanée de l'alcool où ces derniers ont un choix libre entre deux biberons, l'un contenant l'eau et l'autre l'alcool. (Les quantités consommées sont mesurées à chaque fois pendant toute la période du traitement). L'étude s'est étalée sur une période de 8 semaines.

La consommation d'alcool chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène et son analogue diminue au cours de la période de traitement, ce qui révèle l'effet anti addiction de ces molécules.

L'effet anxiolytique du baclofène et son analogue est étudié grâce aux deux tests de comportement « open field » et « dark/light box ». Les réactivités émotionnelles des rattes dans ces tests montrent que le baclofène possède un effet anxiolytique par contre son analogue n'a pas cet effet.

L'effet hépatoprotecteur des deux molécules a été mesuré par l'activité enzymatique des trois enzymes TGP, TGO et γ GT. Les résultats montrent que les deux molécules ont un effet hépatoprotecteur vu qu'elles diminuent l'activité des trois enzymes chez les rattes alcooliques.

En conclusion, le baclofène a un effet anti addiction, anxiolytique et hépatoprotecteur mais il est toxique avec son usage chronique. En revanche, son nouvel analogue a un effet anti addiction et hépatoprotecteur mais il n'a pas un effet anxiolytique.

Il est important de signaler que l'analogue semble plus efficace dans le traitement des addictions de l'alcool, et aussi il est moins toxique que le baclofène.

Mots-clés: Baclofène, Analogue, Effet anti addiction, Effet anxiolytique, Effet hépatoprotective, Maladies alcooliques du foie, Inflammation, Ethanol.

Abstract

The objective of this work is to compare the effect of baclofen with a new synthetic analogue on alcohol dependence, anxiety behavior, and alcohol-induced liver injury markers in rats of the *Wistar* strain.

We developed alcohol dependence in rats using the spontaneous alcohol consumption method where they have a free choice between two bottles, one containing water and the other alcohol. (The quantities consumed are measured each time during the entire treatment period). The study was spread over a period of 8 weeks.

The consumption of alcohol in baclofen-treated alcoholic rats and its analogue decreases during the treatment period, which reveals the anti-addiction effect of these molecules.

The anxiolytic effect of baclofen and its analogue is studied thanks to two "open field" and "dark / light box" behavior tests. The emotional reactivities of the rats in these tests show that baclofen has an anxiolytic effect but its analogue does not have this effect.

The hepatoprotective effect of the two molecules was measured by the enzymatic activity of the three enzymes TGP, TGO and γ GT. The results show that both molecules have a hepatoprotective effect since they reduce the activity of the three enzymes in alcoholic rats.

In conclusion, baclofen has an anti-addictive, anxiolytic and hepatoprotective effect but is toxic with its chronic use. On the other hand, its new analogue has an anti-addiction and hepatoprotective effect but it does not have an anxiolytic effect.

It is important to note that the analogue seems more effective in the treatment of alcohol addictions, and is also less toxic than baclofen

Keywords: Baclofen, Analogue, Anti-addiction effect, Anxiolytic effect, Hepatoprotective effect, Alcoholic liver diseases, Inflammation, Ethanol.

الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة تأثير كل من الباكلوفين مع نظير مصنع جديد على إدمان الكحول و السلوك الناجم عنه بالإضافة إلى علامات إصابة الكبد التي يسببها الكحول عند إناث الجرذان من سلالة ويستار. لقد طورنا نموذج كحولي عند الجرذان حسب طريقة الاستهلاك التلقائي للكحول، حيث يكون لإناث الجرذان اختيار حر بين قارورتين الأولى تحتوي على الماء و الأخرى على الكحول. (يتم قياس الكميات المستهلكة في كل مرة خلال فترة العلاج بالكامل). وقد استمرت الدراسة على مدى 8 أسابيع. إنخفاض إستهلاك الكحول عند إناث الجرذان المدمنة المعالجة بالباكوفين و نظيره خلال فترة العلاج، يكشف تأثير مكافحة الإدمان لهذين المركبين.

تمت دراسة تأثير السلوك المصاحب للإدمان لكل من الباكلوفين ونظيره بفضل إثنين من الإختبارات السلوكية "الحقل المفتوح" و " مربع الظلام / ضوء ". تظهر التفاعلات السلوكية لإناث الجرذان في هذه الإختبارات أن الباكلوفين له تأثير مزيل للسلوكيات المصاحبة للإدمان ولكن نظيره ليس له هذا التأثير. تأثير حماية الكبد لهذين المركبين تم قياسه بالنشاط الأنزيمي للأنزيمات الثلاثة TGP، TGO و γ GT. أظهرت النتائج أن كلا المركبين له تأثير حامي للكبد، حيث أنهما يقللان من نشاط الإنزيمات الثلاثة عند إناث الجرذان المدمنة.

نستخلص أن الباكلوفين له تأثير مضاد للإدمان ، مزيل للسلوكيات المصاحبة له و حامي للكبد ، ولكنه سام مع إستخدامه المزمن. من ناحية أخرى، فإن نظيره الجديد له تأثير مضاد للإدمان و حامي للكبد و لكن ليس له تأثير مزيل للسلوكيات المصاحبة للإدمان.

من المهم أن نلاحظ أن النظير يبدو أكثر فعالية في علاج إدمان الكحول ، وأيضاً أقل سمية من

الباكلوفين.

الكلمات المفتاحية: باكوفين ، النظير ، تأثير مكافحة الإدمان ، تأثير مزيل للسلوكيات المصاحبة للإدمان ، تأثير حامي للكبد ، أمراض الكبد الكحولية ، التهاب ، الإيثانول.

Etude des effets anti addiction, anxiolytique et hépatoprotecteur d'un nouvel analogue du baclofène chez les rattes de la souche Wistar.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie.

L'objectif de ce travail est de comparer l'effet du baclofène avec un nouvel analogue de synthèse sur la dépendance alcoolique, le comportement anxieux et les marqueurs de lésions hépatiques induites par l'alcool chez les rats de la souche *Wistar*. Nous avons développé une dépendance alcoolique chez les rats selon la méthode de la consommation spontanée de l'alcool où ces derniers ont un choix libre entre deux biberons, l'un contenant l'eau et l'autre l'alcool. (Les quantités consommées sont mesurées à chaque fois pendant toute la période du traitement). L'étude s'est étalée sur une période de 8 semaines. La consommation d'alcool chez les rattes alcooliques traitées par le baclofène et son analogue diminue au cours de la période de traitement, ce qui révèle l'effet anti addiction de ces molécules. L'effet anxiolytique du baclofène et son analogue est étudié grâce aux deux tests de comportement « open field » et « dark/light box ». Les réactivités émotionnelles des rattes dans ces tests montrent que le baclofène possède un effet anxiolytique par contre son analogue n'a pas cet effet. L'effet hépatoprotecteur des deux molécules a été mesuré par l'activité enzymatique des trois enzymes TGP, TGO et γ GT. Les résultats montrent que les deux molécules ont un effet hépatoprotecteur vu qu'elles diminuent l'activité des trois enzymes chez les rattes alcooliques. En conclusion, le baclofène a un effet anti addiction, anxiolytique et hépatoprotecteur mais il est toxique avec son usage chronique. En revanche, son nouvel analogue a un effet anti addiction et hépatoprotecteur mais il n'a pas un effet anxiolytique. Il est important de signaler que l'analogue semble plus efficace dans le traitement des addictions de l'alcool, et aussi il est moins toxique que le baclofène.

Mots-clés: Baclofène, Analogue, Effet anti addiction, Effet anxiolytique, Effet hépatoprotective, Maladies alcooliques du foie, Inflammation, Ethanol.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	Dr. HADDAD Souad	(MAA - UFM Constantine1).
Rapporteuse :	Dr. ELOUAR Ibtissem	(MCA - UFM Constantine1).
Examinatrice :	Dr BENLATRECHE Moufida	(MAA - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 19/09/2018